

2016

oekotoxzentrum
centre ecotox



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

EQS-Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Sulfamethazin*

Ersterstellung: 26.07.2012 (Stand Literaturrecherche)
27.08.2012 (Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung: 07.07.2016 (Stand der Datensuche)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

CQK (AA-EQS) 30 µg/L (unverändert)

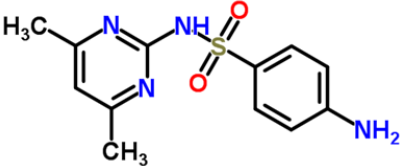
AQK (MAC-EQS): 30 µg/L (unverändert)

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

2. Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität, chemische und physikalische Parameter für Sulfamethazin angegeben. Wo bekannt ist 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 Angaben zu Sulfamethazin nach dem TGD for EQS (EC, 2011) zusätzliche Angaben in kursiv.

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	<i>4-Amino-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)benzolsulfonamid</i>	Chemspider
Synonyme	Sulfadimidin	Tierarzneimittelkompendium www.tierarzneimittel.ch
Chemische Gruppe	Sulfonamid	Tierarzneimittelkompendium www.tierarzneimittel.ch
Strukturformel		Chemspider
Summenformel	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	Chemspider
CAS-Nummer	57-68-1	Chemspider
EINECS-Nummer	200-346-4	ECHA
SMILES-code	Cc1cc(nc(n1)NS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N)C	Chemspider
Molgewicht (g·mol ⁻¹)	278.33	US EPA (2012)
Schmelzpunkt (°C)	199 198.5 (exp); 189.80 (est) 176 205	GSBL US EPA (2012) HSDB ScienceLab (2010)
Siedepunkt (°C)	451.19 (est)	US EPA (2012)
Dampfdruck (Pa)	9.09 · 10 ⁻⁷ (25°C) (est)	US EPA (2012)
Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	1.95 · 10 ⁻⁵ (25°C) (est)	US EPA (2012)
Wasserlöslichkeit (g·L ⁻¹)	1.479 (20°C) 1.5 (29°C, pH 7)	GSBL US EPA (2012)
Dissoziationskonstante (pK _a)	7.65 7.38; 7.4; 7.42; 7.49; 7.6; 7.7; 7.72	HSDB Tappe <i>et al.</i> 2008
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	0.19 (exp) und 0.76 (est) 0.14	US EPA (2012) HSDB
Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{oc})	2.282 (est) und 1.547 (est)	US EPA (2012)

oder log K_p)		
Hydrolysestabilität (Halbwertszeit)	Keine Daten vorhanden	-
Photostabilität (Halbwertszeit)	6.5 Tage (natürliches Sonnenlicht, Sommer, Minnesota)	Werner <i>et al.</i> 2005

3. Allgemeines

Anwendung: Sulfamethazin (auch Sulfadimidin) wird für die Therapie und Prophylaxe von Primär- und Sekundärinfektionen vor allem bei Kälbern, Schweinen, Rindern, Ziegen und Kaninchen eingesetzt (Swissmedic 2009).

Wirkungsweise: Sulfamethazin ist ein Sulfonamid-Chemotherapeutikum, das bakteriostatisch wirkt, indem es die Folsäuresynthese der Bakterien hemmt. Dies bewirkt, dass die Purin- und in der Folge die DNS- und RNS-Synthese unterbunden wird. Erreger, welche Folsäure nicht selber synthetisieren, sind unempfindlich für Sulfonamide (natürliche Resistenz). Das Wirkspektrum ist breit und umfasst gramnegative und grampositive Bakterien sowie einige Protozoenarten wie Kokzidien (www.tierarzneimittel.ch).

Analytik: Für Sulfamethazin wurden Nachweis- und Quantifizierungsgrenzen für LC-MS/MS nach Festphasenextraktion von 0.3 ng/L gefunden (Hoa *et al.* 2011; Pailler *et al.* 2009; Santos *et al.* 2010; Zhang *et al.* 2012).

Stabilität und

Metaboliten:

Aus der vorliegenden Effektliteratur ist ersichtlich, dass Testkonzentration in Biotests über mindestens 48 h stabil waren (De Liguoro *et al.* 2009; Ji *et al.* 2012). In einer Abbaustudie ergab sich für Sulfamethazin eine relativ kurze Photolyse-Halbwertszeit von 6.5 Tagen (Werner *et al.* 2005). Unter moderaten Lichtbedingungen scheint die Stabilität von Sulfamethazin jedoch höher zu sein. In Mikrokosmen-Versuchen verringerte sich die Halbwertszeit von Sulfamethazin im Licht von 112 auf 61 Tagen (Garcia-Rodríguez *et al.* 2013). Carstens und Kollegen untersuchten den Abbau und den Verbleib von Sulfamethazin in Teich-Mesokosmen (Carstens *et al.* 2013). Es zeigte sich, dass ein Grossteil Sulfamethazins durch Sorption an Sedimentpartikel aus der Wasserphase entfernt wurde. Photoabbau spielte eine vergleichsweise geringere Rolle, da erst nach 63 Tage mehr als 30% des Sulfamethazins durch Photolyse abgebaut wurde. Ein Substanzverlust durch Biodegradation war minimal.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass für alle Kurzzeitexpositionen sowie für alle Tests in denen die Testlösungen regelmässig erneuert wurden, davon ausgegangen werden kann, dass die Testkonzentrationen stabil waren. Die analytische Validierung der Testkonzentrationen ist somit kein zwingendes Kriterium für die Validität einer Kurzzeitstudie (üblicherweise bis 96 h), oder bei einem semi-statischen/durchfluss-Versuchsansatz. Die Stabilität der Testsubstanz ist nur ein Einflussfaktor auf die tatsächliche Testkonzentration. Andere Einflussfaktoren sind die Löslichkeit der Testsubstanz im Testmedium und das korrekte Einwiegen der Testsubstanz. Während sich die Löslichkeit anhand der Wasserlöslichkeit und den eingesetzten Testkonzentrationen plausibilisieren lässt, kann es beim Einwiegen zu nicht systematischen Unterschieden kommen, die anhand der Angaben im jeweiligen Testbericht nicht ersichtlich sind. Daher werden alle Werte, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, gekennzeichnet. Bei deutlichen Unterschieden (Unterschied grösser als Faktor 10) zwischen Toxizitätswerten, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, und analytisch validierten Werten, sollen daher die analytisch validierten bevorzugt werden.

Existierende EQS: Es wurden keine existierenden EQS gefunden.

4. Effektdatensammlung

Für Sulfamethazin sind valide Effektdaten zu Algen und Wasserpflanzen, Krebstiere, Fische und Bakterien vorhanden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Effektdatensammlung für Sulfamethazin. Der Effektwert bezieht sich immer auf den aktiven Stoff und ist in mg/L angegeben. Eine Bewertung der Validität^a 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). Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführten Studien fand nicht statt. Literaturdaten, die in grau dargestellt wurden, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Gemäss TGD for EQS werden bei den Biotests mit Pflanzen die Werte zur Wachstumsrate gegenüber denen zum Biomassezuwachs bevorzugt für die EQS Herleitung verwendet. Der derzeitiger anerkannter Speziesname wurde angegeben und der in der Studie verwendete Name wurde in Klammern angegeben.

EFFEKTDATENSAMMLUNG										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
akute Daten limnisch										
Bakterien	<i>Mikrobielle Klärschlamm-Gemeinschaft</i>	Nitrifikation	8	h	EC50	=	215	B, S	C3	Huang <i>et al.</i> 2016
Bakterien	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	24	h	EC50	>	20	D, S	2	Tappe <i>et al.</i> 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse (Optische Dichte)	96	h	EC50	=	1.25	B, I, S	R4, C1	Kim <i>et al.</i> 2013
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	EC50	=	8.7	C, S	2	Yang <i>et al.</i> 2008
Algen	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Biomasse (Zellzahl, synchronisierte Kulturen)	24	h	EC50	=	19.52	D, S, H	2	Bialk-Bielińska <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Fronfläche	7	d	EC50	=	1.74	C, S	2	Bialk-Bielińska <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Nassgewicht	7	d	EC50	>	1	C, R	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Nematoden	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Wachstum (Länge)	96	h	NOEC	<	0.0102	D, S	R3, C2	Yu <i>et al.</i> 2013
Nematoden	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Mortalität	24	h	EC50	>	102	D2, S	R3, C2	Yu <i>et al.</i> 2015
Nematoden	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Mortalität	24	h	EC50	>	50	D, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Platyhelminthes	<i>Dugesia gonocephala</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	D, N, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Platyhelminthes	<i>Radix ovata</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	B2, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Annelida	<i>Tubifex tubifex</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	D, N, S	R3, C2	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Rotatoria	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalität	24	h	EC50	>	50	D, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016

^a Für Validität wird nach der CRED-Methode Verlässlichkeit (R; Engl. Reliability) und Relevanz (C; Engl. Relevance) bewertet. Beide 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. Eine Bewertung der Verlässlichkeit wurde nicht durchgeführt, wenn eine Studie als nicht relevant (C3) bewertet wurde.

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Insekten	<i>Amphinemura sulcicollis</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	D, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Krebstiere	<i>Asellus aquaticus</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	B2, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Krebstiere	<i>Daphnia curvirostris</i>	Immobilisierung	96	h	EC50	=	12.3	C, S, J	R2, C1	Dalla Bona 2014
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	48	h	EC50	>	50	D, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	EC50	=	12.3	C, S, J	3	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	EC50	=	93.9	C, S, K	3	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	EC50	=	147.5	C, S	2	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	EC50	=	158.8	D, S	2	Kim <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	96	h	Geom. Mittel	=	153			
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	39	C, S, J	3	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	31.4	C, S, L	3	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	109.5	C, S, K	3	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	185.3	C, S	2	Jung <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	105	D, S	2	Gallina <i>et al.</i> 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	113	C, S	2	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	174.4	D, S	2	Kim <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	202	B, S	2	De Liguoro <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	215.9	D, S	2	Park und Choi 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	Geom. Mittel	=	159.9			
Krebstiere	<i>Gammarus pulex</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	50	D, S	R4, C1	Bundschuh <i>et al.</i> 2016
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	122.65	C, S	2	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	110.7	D, S	2	Park und Choi 2008
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Immobilisierung	48	h	Geom. Mittel	=	116.5			
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Schlupfrate	96	h	NOEC	=	0.1	D, S	R4, C1	Lin <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	NOEC	=	0.1	D, S	R4, C1	Lin <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Fehlbildungen	96	h	NOEC	=	0.001	D, S	R4, C1	Lin <i>et al.</i> 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Schwimmaktivität	7	d	NOEC	=	0.01	D, S	R4, C1	Lin <i>et al.</i> 2014
Fische	<i>Danio rerio</i>	Herzschlagrate	7	d	NOEC	<	0.001	D, S	R4, C1	Lin <i>et al.</i> 2014

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus	Endpoint	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	100	D, R	2	Kim <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	500	D, R	2	Park und Choi 2008
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
Fische	<i>Salmo trutta</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
Fische	<i>Salvelinus fontinalis</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
Fische	<i>Salvelinus namaycush</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
Fische	<i>Ictalurus punctatus</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	48	h	NOEC	>	100	D, S	3	Willford 1966
akute Daten marin										
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	51	D, S	3	Sun <i>et al.</i> 2012
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	211	B, S	2	Zou <i>et al.</i> 2012
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	=	344.7	D, S	2	Kim <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	>	100	D, S	2	Bialk-Bielińska <i>et al.</i> 2011
Bakterien	<i>Vibrio fischeri</i>	Lumineszenz	5	min	EC50	=	303	D, S, G	2	Kim <i>et al.</i> 2007
chronische und subchronische Daten limnisch										
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	NOEC	=	1	C, S	2	Yang <i>et al.</i> 2008
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Nassgewicht	7	d	NOEC	=	0.3	C, R	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Länge	21	d	NOEC	=	1.563	B, R	2	De Liguoro <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	1.563	B, R	2	De Liguoro <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	3.33	C, R	2	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	Geom. Mittel	=	2.3			
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Länge	21	d	NOEC	>	30	D, R	3	Park und Choi 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	>	30	D, R	3	Park und Choi 2008
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	EC50	=	4.25	B, R	2	De Liguoro <i>et al.</i> 2009
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	16.7	C, R	2	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Mortalität	7	d	NOEC	=	16.7	C, R	2	Ji <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Reproduktion	8	d	NOEC	>	30	D, R	3	Park und Choi 2008
Krebstiere	<i>Moina macrocopa</i>	Länge	8	d	NOEC	>	30	D, R	3	Park und Choi 2008
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Gewicht	30	d	NOEC	=	20	C, R	2	Ji <i>et al.</i> 2012

EFFEKTDATENSAMMLUNG										
Sammel-bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
chronische und subchronische Daten marin										
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Lumineszenz	24	h	EC50	=	23.2	B, S	2	Zou <i>et al.</i> 2012
Tests mit Formulierungen										
akute Daten marin										
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i> (Embryo)	Mortalität	48	h	EC50	>	600	C, S, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i> (Embryo)	Länge	48	h	EC50	>	600	C, S, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Mercenaria mercenaria</i> (Embryo)	Mortalität	48	h	EC50	>	1000	C, S, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Mercenaria mercenaria</i> (Embryo)	Länge	48	h	EC50	>	1000	C, S, M	4	Davis und Hidu 1969
chronische und subchronische Daten marin										
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i> (Larve)	Mortalität	12	d	EC50	>	600	C, R, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i> (Larve)	Länge	12	d	EC50	>	600	C, R, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Mercenaria mercenaria</i> (Larve)	Mortalität	10	d	EC50	>	1000	C, R, M	4	Davis und Hidu 1969
Mollusken	<i>Mercenaria mercenaria</i> (Larve)	Länge	10	d	EC50	>	1000	C, R, M	4	Davis und Hidu 1969

Notizen

- A Gemessene Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet.
- B Nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung $\pm 20\%$ der Nominalen.
- B2 Nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet. Exemplarisch wurden initiale Konzentrationen in den Testansätzen von *R. ovata*, *G. pulex* und *A. aquaticus* gemessenen und lagen zwischen 67 und 104% der nominalen Konzentration. Allerdings unklar, für welche Ansätze $>80\%$ der nominalen Konzentration gefunden wurden. Testansätze mit Sediment wurden nicht überprüft (daher R3).
- C Nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, chemische Analyse nicht durchgeführt oder Resultate nicht angegeben.
- D Keine Angabe darüber ob nominale oder gemessene Konzentration verwendet wurde
- D2 Keine Angabe darüber ob nominale oder gemessene Konzentration verwendet wurde, aber Konzentration der Stock-Lösung wurde analytisch bestimmt.
- E Selbst berechneter Wert (abgeschätzt).
- F Durchfluss
- G Testdauer zu kurz
- H Die Sensitivität dieses 24h-Biotests mit synchronisierten Algenkulturen ist vergleichbar mit dem 72h-Standardtest 8692 nach ISO (Faust *et al.* 1993).
- I Toxizität vor und nach Abbaubersuchen (*Effluent Test* nach (US-EPA 1994)). Nur Test vor Abbau relevant.
- J Beleuchtung mit UV-Licht (4 h/d, 90 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$)
- K Beleuchtung mit UV-Licht (stetig, 15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$)
- L Für 4 h/d direktem Sonnenlicht ausgesetzt.
- M Tests mit der Formulierung „Sulmet“ (Natriumsulfamethazin) ausgeführt. Reinheit und genau Zusammensetzung unklar.
- N Versuchsansatz mit Sediment
- R semi-statisch
- S statisch

5. Graphische Darstellung der Effektdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen Effektwerte aus Tabelle 2. Alle Datenpunkte ausser diejenigen der Bakterien stammen von limnischen Organismen. Ein akuter Effektwert für Fische konnte nicht gefunden werden, diese scheinen aber oberhalb von 100 bzw. 500 mg/L zu liegen (siehe Tabelle 2). Tendenziell scheinen Algen und Pflanzen die empfindlichste Organismengruppe zu sein. Diese Tendenz ist bei den Kurzzeiteffektdaten ausgeprägter als bei den Langzeiteffektdaten.

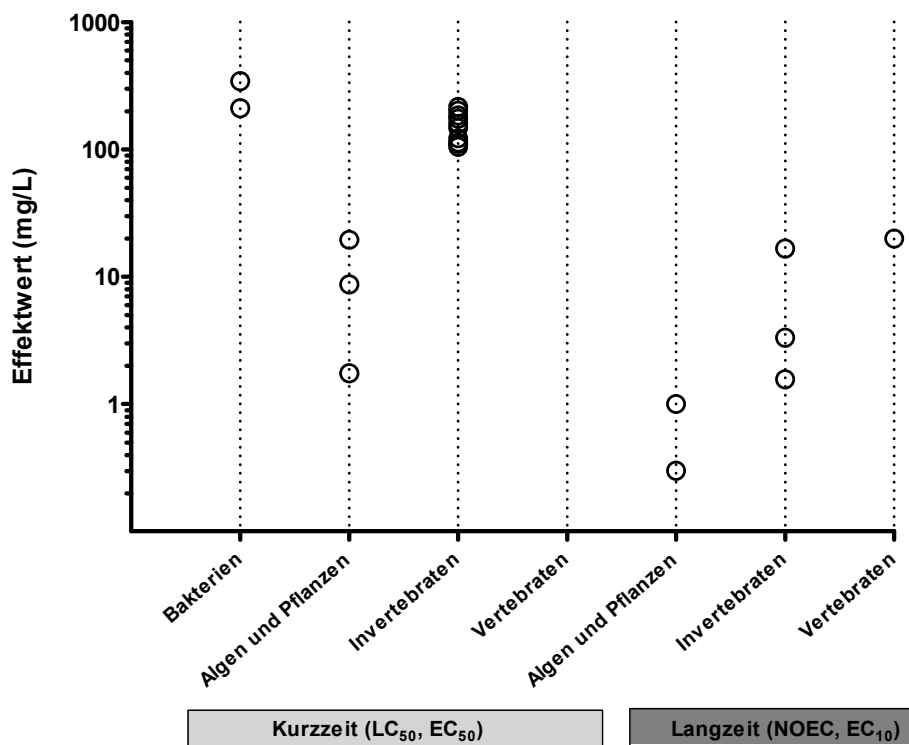


Abbildung 1: Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten aus Tabelle 2 für Sulfamethazin.

Vergleich marin/limnische Organismen

Für alle Organismengruppen ausser Bakterien sind ausschliesslich Effektdaten zu limnischen Arten vorhanden. Ein Vergleich der Empfindlichkeit von limnischen/marinen Organismen ist deshalb nicht möglich.

6. Herleitung der EQS

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 (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist, können diese EQS zusätzlich mittels einer Species Sensivity Distribution (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde. Andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden.

7. EQS-Herleitung - Chronische Toxizität

7.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen belastbare chronische Effektdaten für die Gruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse und Fische vor (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die kritischen Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Sulfamethazin.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Lemna gibba</i>	NOEC	0.3	Brain <i>et al.</i> 2004 ^b
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	2.3	Geom. Mittel aus De Liguoro <i>et al.</i> 2009 und Ji <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	NOEC	20	Ji <i>et al.</i> 2012

Das niedrigste Effektdatum aus einem chronischen Test liegt für *Lemna gibba* vor, mit einem 7d-NOEC (Nassgewicht) von 0.3 mg/L. Der Test wurde nach einer ASTM-Testvorschrift durchgeführt (ASTM 1998), jedoch wurde statt einem statischen, ein semi-statischer Ansatz mit täglicher Erneuerung des Expositionsmediums gewählt. Daher kann der auf nominalen Konzentrationen beruhende NOEC auch als hinreichend verlässlich angesehen werden. Da insgesamt chronische Effektwerte für Vertreter der 3 trophischen Ebenen (Primärproduzenten, Krebstiere, Fische) vorliegen, kann nach dem TGD for EQS (EC, 2011) ein AF von 10 auf den tiefsten Wert angewendet werden, woraus sich folgender EQS-Vorschlag ergibt:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 0.3 \text{ mg/L} / 10 = \mathbf{30 \mu\text{g/L}}$$

^b Schlüsselstudie wurde bei Ersterstellung als valide bewertet und auch in anderen Dossier-Herleitungen als valide bewertet. Studie wurde daher nicht erneut bewertet.

7.2 AA-EQS mit SSD-Methode

Die Ableitung eines AA-EQS mittels SSD ist aufgrund mangelnder chronischer Daten nicht möglich.

7.3 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Mikro- oder Mesokosmosstudien vorhanden, so dass ein AA-EQS basierend auf Mikro-/Mesokosmosstudien nicht abgeleitet werden kann.

8. EQS-Herleitung – Akute Toxizität

8.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen valide L(E)C50-Werte für die Gruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse, Fische und Bakterien vor (Tabelle 4). Für Fische liegt allerdings nur ein unpräziser LC50 von >100 mg/L vor. Sulfamethazin wird als giftig für aquatische Organismen eingestuft (Tabelle 5).

Tabelle 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Sulfamethazin.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
<u>Basisdatensatz</u>				
Primärproduzenten	<i>Lemna gibba</i>	EC50	1.74	Białk-Bielińska <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia curvirostris</i>	LC50	12.5	Dalla Bona <i>et al.</i> 2014
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	LC50	> 100	Kim <i>et al.</i> 2007
<u>weitere</u>				
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	EC50	211	Kim <i>et al.</i> 2007

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

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	>100mg/l	
schädlich	<100mg/l; >10 mg/l	
Giftig	<10mg;>1mg/l	x
Sehr giftig	<1mg/l	

Da insgesamt akute Effektwerte für Vertreter der 3 trophischen Ebenen (Primärproduzenten, Krebstiere, Fische) vorliegen, kann nach dem TGD for EQS (EC, 2011) ein AF von 100 auf den tiefsten Effektwert angewendet werden. Ferner kann der AF von 100 auf 10 erniedrigt werden, wenn entweder der Wirkmechanismus der Substanz bekannt und ein repräsentativer Vertreter einer der empfindlichsten taxonomischen Gruppen im Effektdatensatz vorhanden ist, oder die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte unter 0.5 liegt. Aufgrund des relativ breiten Wirkspektrums von Sulfamethazin lässt sich keine besonders sensitive

taxonomische Gruppe bestimmen. Entsprechend breit streuen auch die vorliegenden akuten Effektdaten und die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte liegt mit 0.63 oberhalb von 0.5. Demnach wird gemäss TGD for EQS ein AF von 100 auf den tiefsten Effektwert angewendet, welcher mit einem EC50 von 1.74 mg/L für *L. gibba* vorliegt. Dieser Organismus stellt auch schon im chronischen Datensatz den sensitivsten Organismus dar. Aus der Studie von Kim *et al.* (2013) liegt noch ein tieferer EC50 von 1.25 mg/L für die Grünalge *Raphidocelis subcapitata* vor. Der Wert wurde aber als nicht bewertbar eingestuft, da zu wenige Details in der Studie aufgeführt sind. Letztlich ergibt sich dadurch folgender EQS-Vorschlag:

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 1.74 \text{ mg/L} / 100 = 17.4 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Da der MAC-EQS kleiner ist als der AA-EQS, wird dieser dem AA-EQS gleichgesetzt.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = \text{AA-EQS} = 30 \text{ } \mu\text{g/L}$$

8.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Die Ableitung eines AA-EQS mittels SSD ist aufgrund mangelnder akuter Daten nicht möglich.

8.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine validen Mikro- oder Mesokosmosstudien vorhanden, so dass ein MAC-EQS basierend auf Mikro-/Mesokosmosstudien nicht abgeleitet werden kann.

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. Hou *et al.* (2003) bestimmten BCF für den Amur-Stör (*Acipenser schrenckii*). Die Fische wurden in Durchflusssystemen bei zwei Konzentrationen bis zu acht Tage lang exponiert. Es ergaben sich *steady-state*-BCF im Muskelgewebe von 0.6 und 1.2. Das geringe Bioakkumulationspotential wird ebenso durch den niedrigen $\log K_{OW}$ von Sulfamethazin unterstützt, welcher gemäss Literatur zwischen 0.14 und 0.76 liegt (siehe Tab. 1). Das Risiko einer Bioakkumulation und der sekundären Intoxikation ist somit als gering einzustufen und eine Bioakkumulationsabschätzung muss nicht ausgeführt werden.

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Sulfamethazin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Bei den Kurzzeittoxizitäten fehlen präzise Effektdaten für Fische. Zwei unabhängige Studien mit *Oryzias latipes* deuten jedoch darauf hin, dass Fische nicht gefährdeter sind als die anderen taxonomische Gruppen (LC50 >100, bzw. >500 mg/L). Die Studien von Lin *et al.* 2013 deutet allerdings auf eine mögliche hohe Sensitivität in der frühen Entwicklungsphase von Fischen hin. Embryonen die während der ersten 96h exponiert wurden, zeigten bei Konzentrationen von 10 µg/L erhöhte Missbildungsraten. Der NOEC für den Schlupferfolg und die Mortalität lag bei 100 µg/L. Es wurden keine EC50-Werte bestimmt. Die Studie wurde allerdings als nicht bewertbar eingestuft (R4), unter anderem weil die Versuchsbedingungen nicht oder nur unzureichend beschrieben wurden (e.g. Wasser Qualität, Verwendung von Lösungsmittel-Kontrollen, chemische Analytik). Ein klärender Fischttest wäre daher zu empfehlen. Eine weitere Unsicherheit beim Schutz der aquatischen Organismen besteht eventuell bei den Fadenwürmern. Yu *et al.* (2013) exponierte *Caenorhabditis elegans* für 96 h und ermittelte einen NOEC von 10 µg/L für den Endpunkt Längenwachstum. *C. elegans* ist allerdings kein primär aquatischer Organismus (Exposition fand in der Wasserphase statt), repräsentiert aber die Gruppe der aquatischen Nematoden. Die Studie wurde ferner invalidiert (R3), da die Menge an Lösungsmittel (0.5% DMSO) die nach dem TGD for EQS zulässige Menge von 0.01% deutlich überschritt. Auch hier wäre ein klärender Test, idealerweise mit aquatischen Nematoden, wünschenswert.

Ob es Sensitivitätsunterschiede zwischen limnischen und marinen Organismen gibt, kann nicht ermittelt werden, da keine Effektdaten zu marinen Arten vorhanden sind. Die tiefsten belastbare Effektwerte wurden für die Wasserpflanzen *Lemna gibba* gefunden. Brain *et al.* (2004) erklären die Phytotoxizität von Sulfonamiden mit ihrer Wirkung auf Plastiden und den Chlorophyllgehalt. Im Vergleich mit anderen Sulfonamiden war Sulfamethazin in dieser Studie jedoch relativ untoxisch. Da der MAC-EQS unter dem AA-EQS liegt, wird dieser dem AA-EQS gleichgesetzt.

Aufgrund der oben genannten Erkenntnislücken, kann derzeit nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass die hier abgeleiteten EQS genügend Schutz für aquatische Organismen bieten.

Der AA-EQS als auch der MAC-EQS für Sulfamethazin liegen bei 30 µg/L.

11. Änderungen gegenüber der Version vom 27.08.2012

Es wurden einige Studien in den Effektdatensatz aufgenommen werden, wovon allerdings nur die Studie von Dalla Bona *et al.* 2014 auch als valide bewertet wurde. Da diese keinen tieferen Effektwert als die kritischen Studien lieferte, hatte sie keinen Einfluss auf die hier hergeleiteten EQS-Werte. Wie unter Abschnitt 8.1 und 9 erwähnt, gibt es Hinweise auf sensitivere taxonomische Gruppen, Arten und Lebensstadien, welche allerdings weitere Untersuchungen bedürfen, da die zugrundeliegenden Studien als nicht valide oder nicht bewertbar eingestuft wurden.

12. Referenzen

- ASTM [American Society for Testing and Materials] (1998). Standard guide for conducting static toxicity tests with *Lemna gibba* G-3. E 1415-91. In Annual Book of ASTM Standards, Vol 11.05. Philadelphia, PA, pp 784–793.
- Białk-Bielińska A, Stolte S, Arning J, Uebers U, Bösch A, Stepnowski P, Matzke M (2011): Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* 85(6): 928-933
- Brain R A, Johnson D J, Richards S M, Sanderson H, Sibley P K, Solomon K R (2004): Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23(2): 371-382
- Bunds Schuh, M., Hahn, T., Ehrlich, B., Hölftge, S., Kreuzig, R., & Schulz, R. (2016). Acute toxicity and environmental risks of five veterinary pharmaceuticals for aquatic macroinvertebrates. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 96(2), 139-143.
- Carstens K L, Gross A D, Moorman T B, Coats J R (2013): Sorption and photodegradation processes govern distribution and fate of sulfamethazine in freshwater–sediment microcosms. *Environmental science & technology* 47, 10877-10883.
- Chemspider: CSID:5136, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5136.html> (Zugriff: 09:16, Dec 15, 2017)
- Dalla Bona, M., Di Leva, V., & De Liguoro, M. (2014). The sensitivity of *Daphnia magna* and *Daphnia curvirostris* to 10 veterinary antibacterials and to some of their binary mixtures. *Chemosphere*, 115, 67-74.
- Davis H C, Hidu H (1969): Effects of Pesticides on Embryonic Development of Clams and Oysters and on Survival and Growth of the Larvae. *Fishery Bulletin* (Bureau of commercial fisheries biological laboratory) 67(2): 398 - 404
- De Liguoro M, Fioretto B, Poltronieri C, Gallina G (2009): The toxicity of sulfamethazine to *Daphnia magna* and its additivity to other veterinary sulfonamides and trimethoprim. *Chemosphere* 75(11): 1519-1524
- ECHA: Substance information (INFOCARD) for Sulfadimidine - Last updated: 12/05/2017. European Chemicals Agency (ECHA)
- EC (2011): Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27. Europäische Kommission (EC).
- Faust M, Altenburger R, Boedeker W, Grimme L H (1993): Algentoxizitätstests mit synchronisierten Kulturen. In: Steinhäuser, K.G., Hansen, P.-D. (Eds.), *Biologische Testverfahren*. Schriftenr. Ver. Wasser Boden Luftthyg. 89, 311 - 321. Gustav Fischer, Stuttgart
- Gallina G, Poltronieri C, Merlanti R, De Liguoro M (2008): Acute toxicity evaluation of four antibacterials with *Daphnia magna*. *Veterinary Research Communications* 32(SUPPL. 1): S287-S290
- Garcia-Rodríguez A, Matamoros V, Fontàs C, Salvadó V (2013): The influence of light exposure, water quality and vegetation on the removal of sulfonamides and tetracyclines: A laboratory-scale study. *Chemosphere* 90, 2297-2302.
- GSBL Gemeinsamer Stoffdatenpool Bund/Länder Umweltbundesamt, Deutschland. <http://www.gsbl.de/index.html> (zuletzt abgerufen am 03.08.2012)
- Hoa P T P, Managaki S, Nakada N, Takada H, Shimizu A, Anh D H, Viet P H, Suzuki S (2011): Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam. *Science of the Total Environment* 409(15): 2894-2901
- Hou, X., Shen, J., Zhang, S., Jiang, H., & Coats, J. R. (2003). Bioconcentration and elimination of sulfamethazine and its main metabolite in sturgeon (*Acipenser schrenkii*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(26), 7725-7729.
- HSDB Hazardous Substance Data Bank. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> (zuletzt abgerufen am 03.08.2012)

- Huang X, Feng Y, Hu C, Xiao X, Yu D, Zou X (2016): Mechanistic model for interpreting the toxic effects of sulfonamides on nitrification. *Journal of Hazardous Materials* 305, 123-129.
- Ji K, Kim S, Han S, Seo J, Lee S, Park Y, Choi K, Kho Y L, Kim P G, Park J (2012): Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? *Ecotoxicology*: 1-20
- Jung J, Kim Y, Kim J, Jeong D H, Choi K (2008): Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology* 17(1): 37-45
- Kim Y, Choi K, Jung J, Park S, Kim P G, Park J (2007): Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International* 33(3): 370-375
- Kim H Y, Jeon J, Yu S, Lee M, Kim T H, Kim S D (2013): Reduction of toxicity of antimicrobial compounds by degradation processes using activated sludge, gamma radiation, and UV. *Chemosphere* 93, 2480-2487.
- Klimisch H J, M Andrae, U Tillmann (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- 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.
- Pailler J Y, Krein A, Pfister L, Hoffmann L, Guignard C (2009): Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. *Science of the Total Environment* 407(16): 4736-4743
- Park S, Choi K (2008): Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17(6): 526-538
- Santos L H M L M, Araújo A N, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro M C B S M (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175(1-3): 45-95
- ScienceLab (2010): Material Safety Data Sheet - Sulfamethazine MSDS. ScienceLab, Houston, Texas, United States
- Sun J, Li W, Zheng P, Zhu J (2012): Toxicity evaluation of antibiotics in piggery wastewater by Luminescent Bacteria. *Polish Journal of Environmental Studies* 21(3): 741-747
- Swissmedic (2009): Journal - Amtliches Publikationsorgan der Swissmedic
- Tappe W, Zarfl C, Kummer S, Burauel P, Vereecken H, Groeneweg J (2008): Growth-inhibitory effects of sulfonamides at different pH: Dissimilar susceptibility patterns of a soil bacterium and a test bacterium used for antibiotic assays. *Chemosphere* 72(5): 836-843
- Tierarzneimittelkompendium der Universität Zürich. Fachinformationen Wirkstoffe - Sulfadimidin. Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie. www.tierarzneimittel.ch (zuletzt abgerufen am 15.12.2017)
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US-EPA (1994): Short-term methods for estimating the chronic toxicity of effluents and receiving waters to freshwater organisms. US Environmental Protection Agency, Environmental Monitoring Systems Laboratory.
- US EPA (2012): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Werner J J, Boreen A L, Edlund B, Wammer K H, Matzen E, McNeill K, Arnold W A (2005): CURA Reporter - Photochemical Transformation of Antibiotics in Minnesota Waters. University of Minnesota

- Willford W A (1966): Toxicity of 22 Therapeutic Compounds to Six Fishes. United States Department of the Interior. Fish and Wildlife Service. Bureau of Sport Fisheries and Wildlife
- Yang L H, Ying G G, Su H C, Stauber J L, 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* 27(5): 1201-1208
- Yu, Z., Zhang, J., Chen, X., Yin, D., & Deng, H. (2013). Inhibitions on the behavior and growth of the nematode progeny after prenatal exposure to sulfonamides at micromolar concentrations. *Journal of hazardous materials*, 250, 198-203.
- Yu, Z., Yin, D., & Deng, H. (2015). The combinational effects between sulfonamides and metals on nematode *Caenorhabditis elegans*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 111, 66-71.
- Zhang R, Zhang G, Zheng Q, Tang J, Chen Y, Xu W, Zou Y, Chen X (2012): Occurrence and risks of antibiotics in the Laizhou Bay, China: Impacts of river discharge. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 80: 208-215
- Zou X, Lin Z, Deng Z, Yin D, Zhang Y (2012): The joint effects of sulfonamides and their potentiator on *Photobacterium phosphoreum*: Differences between the acute and chronic mixture toxicity mechanisms. *Chemosphere* 86(1): 30-35