

2015

oekotoxzentrum
centre ecotox



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

EQS - Vorschlag des Oekotoxzentrums für: *Bezafibrat*

Ersterstellung:	21/06/2010	(Stand der Datensuche)
	21/07/2010	(Ergänzung)
	08/11/2010	(Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung	23/12/2015	(Stand der Datensuche)
	09/01/2016	(Einarbeitung des Gutachtens)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

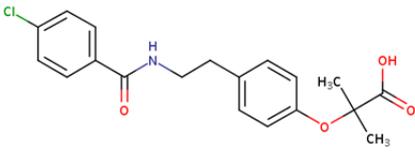
CQK (AA-EQS): 2.3 µg/L (vor Aktualisierung 0.46 µg/L)

AQK (MAC-EQS): 4000 µg/L (vor Aktualisierung 76 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.

2. Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC 2011) für Bezafibrat. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	2-(4-{2-[(4-Chlorbenzoyl)amino]ethyl}phenoxy)-2-methylpropansäure	www.chemspider.com (letzter Zugriff am 13.12.2017)
Pharmazeutische Produktgruppe	Lipidsenker	Straub und Flückinger 2010
Strukturformel		https://comptox.epa.gov/dashboard
CAS-Nummer	41859-67-0	https://comptox.epa.gov/dashboard
EINECS-Nummer	255-567-9	https://comptox.epa.gov/dashboard
Summenformel	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₁ O ₄	https://comptox.epa.gov/dashboard
SMILES-code	OC(=O)C(C)(C)Oc1ccc(CCNC(=O)c2ccc(Cl)cc2)cc1	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	361.8	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008); Roche 2004
Schmelzpunkt (°C)	186 (exp)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008); Roche 2004
Siedepunkt (°C)	538.1 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	8.15 E-9 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	2.15 E-10 (est), 2.41 E-6 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	17.6 bei 20°C und pH 5.8 (exp) >100 bei 20°C und pH 8 (exp) 7.93 (est)	Roche 2004 EPI-Suite 4.0 (US EPA,

Eigenschaften	Wert	Referenz
		2008)
pK _a	3.73 (est)	http://sparc.chem.uga.edu/sparc
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K _{ow})	log K _{ow} = 4.25 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Verteilungskoeffizient zwischen suspendierter Materie und Wasser (K _{susp-water})	NA	-
Verteilungskoeffizient zwischen dem organischen Kohlenstoff im Boden/Sediment und Wasser (logK _{oc})	2.31 (est), 2.62 (est). Beide Werte für beziehen sich auf Böden	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)

3. Allgemeines

Anwendung: Bezafibrat ist ein lipidsenkender Wirkstoff aus der Gruppe der Fibrate, der erhöhte Blutfette (Triglyzeride und Cholesterin) senkt und die sogenannten *High Density Lipoproteine* (HDL) erhöht. Er wird zur Behandlung von Störungen der Blutfettwerte verwendet. (DrugBank: <http://www.drugbank.ca>)

Wirkungsweise: Fibrate bewirken eine Aktivitätssteigerung des Fettsäureabbaus in Peroxisomen durch Bindung an den intrazellulären PPAR (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor) (Tenenbaum & Fisman 2012). Nach Aktivierung bilden PPARs Heterodimere mit dem Retinoid X Rezeptor (Staels *et al.* 1998 zitiert in Weston *et al.* 2009). Dieser Komplex bindet anschliessend an eine spezifische DNA-Sequenz, das PPAR response element (PPRE), und induziert dadurch die Expression bestimmter Gene. Dies führt unter anderem zu einem erhöhten Abbau des *Very Low Density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterins. Zudem wird die *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)-Synthese vermindert.

Analytik: Im Review-Artikel von Santos *et al.* 2010 (Referenzen darin zu finden) wurden folgende Bestimmungsgrenzen (LOQ) und Nachweisgrenzen (LOD) aufgeführt:
25 ng/L (LOD) mittels SPE-GC-MS (Stumpf *et al.* 1999)
0.3 ng/L (LOD) mittels SPE-HPLC-MS/MS (Calamari *et al.* 2003)
3 ng/L (LOQ) mittels SPE-LC-QqLIT-MS (Bueno *et al.* 2009)
0.1 ng/L (LOQ) mittels SPE-HPLC-MS/MS (Castiglioni *et al.* 2005).

Löslichkeit: Epi-Suite (Version 4.0) gibt eine errechnete Löslichkeit von 7.93 mg/L an. Schönherr *et al.* 2015 bestimmten die Löslichkeit Bezafibrats experimentell und erhielten eine intrinsische Löslichkeit von 5.71 mg/L. Diese bezieht sich auf das ungeladene Molekül. Die Löslichkeit Bezafibrats steigt jedoch mit zunehmendem pH. Im für Biotests relevanten pH Bereich von 6-9 steigt die Löslichkeit um 4-6

Größenordnungen. Dies zeigte sich auch in von Roche in Auftrag gegebenen Studien. So wurde in einem Algentest und einem Fischttest, dass sich 100 mg Bezafibrat in 1 L Testmedium bei pH 8 vollständig auflösen (Häner 2004a und 2004c). In einem weiteren von Roche in Auftrag gegebenen Daphnientest lösten sich in dem verwendeten Medium bei pH 7.1 (zu Beginn des Tests) ca. 80 mg von 100 mg in einem Liter (Häner 2004b).

Stabilität:

Bezafibrat zeigte sich in einem Test zur Biologischen Abbaubarkeit nach OECD 301 (OECD 1992) als nicht leicht abbaubar (weniger als 12% in einem 28 tägigem manometrischen Respirationstest) (Roche 2004). Ebenfalls liesse sich kein abiotischer Abbau über 96 h (bei 22°C und pH 8.8) feststellen (Roche 2004). In Abbauversuchen ohne Sediment war Bezafibrat über 12 Tage stabil und die Autoren folgerten, dass weder Sorption an suspendierte Partikel und Gefässwände, mikrobieller Abbau noch Hydrolyse über diesen Zeitraum eine Rolle spielten (Kunkel und Radke 2008). In Anwesenheit von Sediment wurden je nach Fließgeschwindigkeit Halbwertszeiten für die Wasserphase von 2.5 und 4.3 Tagen bestimmt. In einem statischen Fischttest über 96 h und einem Algentest über 72 h (bei 8500-9000 lux) war Bezafibrat ebenfalls stabil (Häner 2004c). Aufgrund der genannten Ergebnisse kann von einer hohen Stabilität Bezafibrats in Biotests (auch unter Lichteinfluss) ausgegangen werden. Daher ist eine analytische Verifikation der nominalen Testkonzentration lediglich bei Sediment-Wasser Testsystemen ein zwingendes Kriterium für die Validität einer Studie.

Existierende EQS: Deutschland schlägt einen AA-EQS von 2.3 µg/L und einen MAC-EQS von 762 µg/L vor (Wenzel und Shemotyuk 2014). Weitere EQS-Vorschläge liegen zur Zeit nicht vor.

4. Ökotoxikologische Parameter

Tab.2: Effektdatensammlung für Bezafibrat. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS (EC 2011) 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-Kriterien¹ für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Daten aus Wenzel und Shemotyuk (2014) wurden als sogenannte „face values“ ungeprüft als valide übernommen. 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. Unterstrichene Werte wurden für die graphische Darstellung der Toxizitätsdaten verwendet (siehe Abb. 1). Wenn eine Testspezies in der Zwischenzeit umbenannt wurde, wurde der in der Publikation verwendete Artname zusätzlich in Klammern angegeben.

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimen- sion	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
akute Effektdaten - limnisch										
Cyanobakterien	<i>Anabaena sp. CPB4337</i>	Biolumineszenz	1	h	EC50	=	37.28		C3	Rosal <i>et al.</i> 2010
Cyanobakterien	<i>Anabaena sp. CPB4337</i>	Biolumineszenz	24	h	EC50	=	7.62		C3	Rosal <i>et al.</i> 2010
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse	72	h	EC50	=	103	A/B, S	R4, C1	Boites <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	≥	100	B, S	R1, C1	Häner 2004a (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	189.4	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>225.2</u>	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	96	h	EC50	=	222.6	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Biomasse	96	h	EC50	=	185.6	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Süsswasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	70.71	E	3	Quinn <i>et al.</i> 2008a
Süsswasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	EC50	=	25.85	E	3	Quinn <i>et al.</i> 2008a
Süsswasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	Embryo-Regeneration	96	h	EC50	=	22.5	E	3	Quinn <i>et al.</i> 2008b
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>60.91</u>	D, S	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	<u>75.79</u>	D, S	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	<u>240.4</u>	B, S	2	Rosal <i>et al.</i> 2010
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	24	h	EC50	=	<u>100.1</u>	D, S	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	NOEC	≥	79.9	A, S	R1, C1	Häner 2004b (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004

¹ Nach Moermond *et al.* (2016) wird Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (1-4) mit den Klimisch Klassen übereinstimmen. Eine Evaluierung der Verlässlichkeit wurde nicht vorgenommen, wenn eine Studie als nicht relevant (C3) bewertet wurde.

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	79.9	A, S	R1, C1	Häner 2004b (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	30.3	D, E, S	2	Han <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	200	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	<u>39.69</u>	D, S	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Danio rerio (Brachydanio rerio)</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	171.5	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Fische	<i>Danio rerio</i>	Fish Embryotoxicity Test (FET): Entwicklung, Viabilität, Herzschlagrate	144	h	LC50	>	10	E	3	Motunrayo Ganiyat 2008
Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	Mortalität	96	h	NOEC	≥	100	B, S	R1, C1	Häner 2004c (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004
Fische	<i>Poecilia reticulata</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	100	B, S	R1, C1	Häner 2004c (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004
akute Effektdaten – marin										
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Biolumineszenz	30	min	NOEC	>	100		2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Biolumineszenz	15	min	EC50	=	178.7	G, S	2	Rosal <i>et al.</i> 2010
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Biolumineszenz	30	min	EC50	=	<u>172.7</u>	G, S	2	Rosal <i>et al.</i> 2010
Algen	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Wachstum	72	h	EC50	>	0.355	G, S	R2, C1	Claessens <i>et al.</i> 2013
subchronische und chronische Daten – limnisch										
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Biomasse	72	h	NOEC	≥	60		2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	NOEC	≥	100	B, S	R1, C1	Häner 2004c (nicht öffentlicher Bericht), auch zitiert in Roche 2004
Algen	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Wachstum	72	h	NOEC	=	<u>125</u>	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Süßwasserpolymp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	NOEC	=	0.1	E	3	Quinn <i>et al.</i> 2008a
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	NOEC	=	<u>0.156</u>	C, S	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	<u>0.023</u>	C, R	2	Isidori <i>et al.</i> 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	≥	10		2	Weston <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	>	200	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Fische	<i>Danio rerio</i>	Wachstum, Cholesterolkonzentration im Plasma, Histopathologische Effekte	21	d	NA	NA	NA ²		C3	Velasco-Santamaria <i>et al.</i> 2011

² Exposition wurde über die Nahrung vorgenommen

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Notiz	Validität	Literaturquelle
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	21	d	NA	NA	NA ²		C3	Velasco-Santamaria <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstum (GLP, nach OECD 204 (später OECD 215))	28	d	NOEC	=	112	A/B, F	1	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
subchronische und chronische Daten – marin										
Algen	<i>Phaeodactylum tricorutum</i>	Wachstum	72	h	EC10	>	0.355	G, S	R2, C1	Claessens <i>et al.</i> 2013
Mollusken	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Embryonalentwicklung	48	h	NOEC	=	0.001	S, 36 ppt Salinität	R2, C2	Fabbri <i>et al.</i> 2014
Mollusken	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Embryonalentwicklung	48	h	LOEC	=	0.01	S, 36 ppt Salinität	R2, C2	Fabbri <i>et al.</i> 2014

Notizen:

- A: gemessene Konzentration
- B: nominale Konzentration. Wiederfindung lag zwischen 80-120% der nominalen Konzentration.
- C: nominale Konzentrationen. Werten wurden nicht analytisch verifiziert.
- D: keine Angabe ob gemessene oder nominale Konzentration (daher wird letzteres angenommen)
- E: Lösungsmittelkonzentration überschreitet die nach TGD for EQS (EC, 2011) vorgesehene Höchstkonzentration von 0.1 mL/L (0.01%) deutlich (mehr als Faktor 5). Studie wird daher als nicht valide angesehen.
- F: Studie wurde beim Umweltbundesamt (UBA) geprüft und als valide (Klimisch 1) eingestuft. Bewertung wurde übernommen.
- G: Keine Angaben zur Salinität. Test aber nach ISO Standard durchgeführt.
- R: semi-statisch
- S: statisch
- T: Durchfluss System (*flow through*)

5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

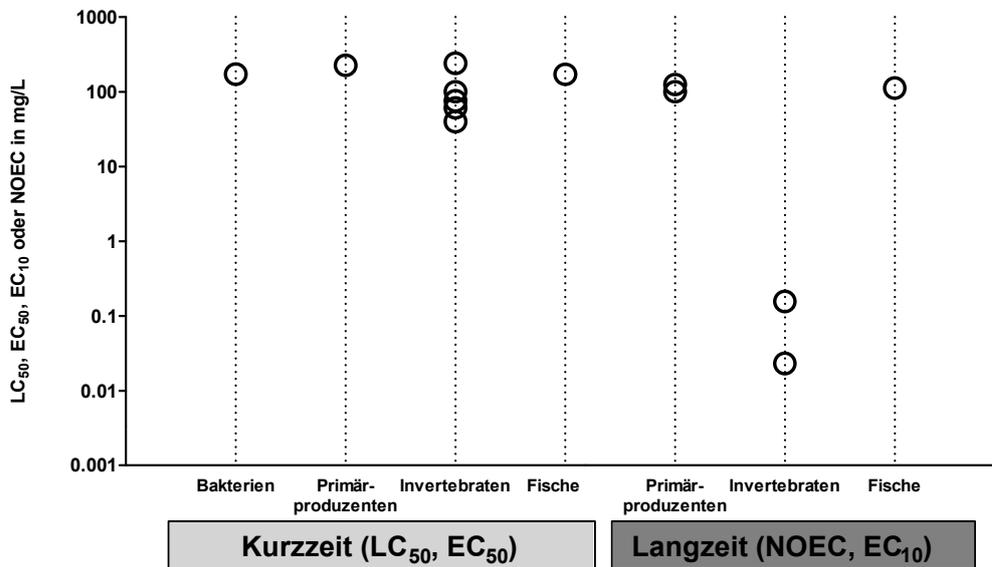


Abb.1: Kurzzeit und Langzeit-Effektdata von Bezaflubutol für aquatische Organismen. Die Standardabweichung aller logarithmierten akuten Effektwerte aus Tabelle 2 beträgt 0.29.

Aus der Übersicht der Kurzzeit- und Langzeittoxizitäten (Abb. 1) wird ersichtlich, dass Vertreter der Tropischen Ebenen Primärproduzenten, Primärkonsumenten (Invertebraten) und Sekundärkonsumenten (Fische) ähnlich sensitiv auf eine Kurzzeit-Expositionen an Bezaflubutol reagieren. Ebenso liegen die Sensitivitäten aus Kurzzeit und Langzeit-Untersuchungen in einem ähnlichen Bereich, mit Ausnahme der Invertebraten, welche im chronischen Datensatz mit weitaus niedrigeren Werten vertreten sind.

5.1. Vergleich mariner und limnischer Organismen

Für einen statistischen Vergleich der Effektdaten mariner und limnischer Organismen liegen nicht genügend Daten vor. Im akuten Datensatz liegen lediglich Daten für ein marines Bakterium vor. Im chronischen Datensatz liegt ein nicht-exakter NOEC für eine marine Alge, sowie ein NOEC für eine marine Molluske vor. Weder im akuten noch im chronischen Datensatz liegen Daten für limnische Bakterien oder Mollusken vor. Die Quantität und Qualität der Daten ist demnach für einen sinnvollen Vergleich unzureichend (Vgl. TGD for EQS (EC 2011, S.35, Fussnote 9)). Die Effektdaten mariner und limnischer Spezies könnten daher zusammengefasst werden. Allerdings liegt der NOEC für Embryonen der *Auster Mytilus galloprovincialis* (Fabbri *et al.* 2014) weit unterhalb des niedrigsten NOECs einer

limnischen Art. Die Relevanz dieser Studie ist nicht zweifelsfrei einzuordnen. Empfindliche Lebensstadien von Mollusken sind generell schützenswert. Eine Relevanz des Endpunktes „Entwicklung zur normalen D-Form“ scheint plausibel, da der Embryonen/Larvenentwicklung und dem Erhalt der Population ein Zusammenhang zugesprochen wurde (Worboys *et al.* 2002). Allerdings ist die Expositionsdauer mit 48 h relativ kurz. Hinzu kommt die fehlende, bzw. momentan nicht überprüfbare Relevanz für limnischen Ökosysteme. Die Studie von Fabbri *et al.* 2014 soll daher nicht für die Ableitung eines chronischen Qualitätskriteriums für die Schweiz herangezogen werden.

6. Herleitung der EQS

EQS Vorschläge werden gemäss dem TGD für EQS hergeleitet (EC 2011). Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Basis 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 (hier nicht der Fall), können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden.

7. Chronische Toxizität

7.1 AA-EQS Herleitung mit der AF-Methode

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

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	NOEC	125	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC	0.023	Isidori <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC	112	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Weitere				
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	NOEC	0.156	Isidori <i>et al.</i> 2007

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Krebstiere, Fische, sowie für Rädertierchen vor. Damit ist das Basisdatensatz komplett und es kann der Standard-Sicherheitsfaktor (AF) von 10 angewendet werden. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt für *Ceriodaphnia dubia* vor und stammt aus der Studie von Isidori *et al.* (2007). Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 0.023 \text{ mg/L} / 10 = 0.0023 \text{ mg/L} = 2.3 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Wie in Kapitel 5.1 erwähnt, existiert ein NOEC aus einem 48-stündigen Test mit den Larven der marinen Muschel *Mytilus galloprovincialis* (Fabbri *et al.* 2014), welcher sogar noch unter dem hier vorgeschlagenen AA-EQS liegt. Die Studie ist generell verlässlich mit Einschränkung und wurde in anderen EQS-Herleitungen eingesetzt. Allerdings ist die Relevanz des Endpunktes umstritten und daher soll diese

Studie vorerst nicht für die Herleitung eines chronischen Qualitätskriteriums für die Schweiz herangezogen werden.

In der Literatur findet sich ausserdem ein LC/EC50 für Fisch von 6 mg/L, der in der Studie von Huschek (2004) angegeben ist. Darin wird auf LUA (2002) verwiesen. In diesem Bericht wird allerdings ersichtlich, dass es sich um „eine aus QSAR Betrachtungen (Könemangleichung) errechnete hohe Mindestfischtoxizität von 6.0 mg/l (LC 50) handelt. Als Referenz wird Schüürmann (2001) angegeben (nicht veröffentlicht und nicht bewertbar). QSAR Vorhersagen können aber nicht zur EQS-Herleitung verwendet werden.

Des weiteren existieren Hinweise auf ein mögliches reproduktionstoxisches Potential Bezafibrats. In einer Studie mit *Danio rerio* zeigten sich bei einer Versuchsdauer von bis zu 21 Tagen keine Effekte auf Körpergewicht und Länge (Velasco-Santamaría *et al.* 2011). Die Fische wurden über die Nahrung exponiert (1.7-70 mg Bezafibrat/g Nahrung) und Bezafibrat fand sich in Wasser (8.8-201 µg/L) und im Fischgewebe (35-1428 µg/g Fisch). Schon die niedrigste Konzentration führten jedoch zu signifikanten Effekten auf die Cholesterol-Konzentration im Plasma. Aufgrund des Wirkmechanismus Bezafibrat ist dies plausibel und deutet auf eine Übertragbarkeit der Effekte beim Menschen auf Fisch hin. Signifikante histopathologische Effekte in den Gonaden traten allerdings nur bei der höchsten Expositionskonzentration auf. Diese Effekte konnten nicht mit apikalen reproduktionstoxischen Endpunkten in Verbindung gebracht werden. Ein reproduktionstoxisches Potenzial ist unter relevanten Umweltbedingungen daher als gering einzustufen.

Die Therapeutische Dosis beim Menschen liegt bei 10 µg/g Körpergewicht. Aufgrund des moderaten Bioakkumulationspotentials, bedürfte es allerdings sehr hoher Bezafibrat Konzentrationen in der Wasserphase, um solche internen Bezafibrat Konzentrationen zu erreichen.

8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung mit der AF-Methode

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

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	EC50	225.2	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Kleinkrebse	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	EC50	39.69	Isidori <i>et al.</i> 2007
Fische	<i>Danio rerio</i>	EC50	171.5	Bruns und Knacker 1998, zitiert in Wenzel und Shemotyuk (2014)
Weitere				
Rädertierchen	<i>Brachionus calyciflorus</i>	LC50	60.91	Isidori <i>et al.</i> 2007

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

Kategorie (akut)	niedrigster EC50-Wert	erreichter Wert
nicht eingestuft	>100 mg/L	
3	10 mg/L -100mg/L	x
2	1 mg/L-10 mg/L	
1	< 1mg/L	

Es liegen LC/EC50 für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse und Fische vor, sowie für Rädertierchen. Für Fische liegt nur ein exakter Wert aus einem 48h-Test vor, was für einen Standardtest eigentlich zu kurz ist. Für einen 96h-Test liegt aber lediglich ein nicht-exakter LC50 > 100 mg/L vor. Da es sich bei den Werten zur Fischtoxizität aber nicht um die niedrigsten Werte handelt, ist die genaue Auswahl der Studie für die kritische Tabelle aber irrelevant.

Für die Primärproduzenten liegt ein EC50 (24 h) von 7.62 mg/L für das Cyanobakterium *Anabaena* sp. CPB4337 vor. Hierbei handelt es sich allerdings um einen genetisch veränderten Organismus, welcher durch ein Reporter-gen biolumineszent ist. Als Endpunkt wurde, ähnlich wie im Leuchtbakterientest mit *A. fischeri*, Biolumineszenz gemessen. Dieser Endpunkt ist für das Leuchtbakterium standardisiert, nicht aber für die Alge. Für Algen existieren Standard-OECD Tests (OECD TG 201) mit einer mindestlänge von 72 h, in denen Algenwachstum als Endpunkt bestimmt wird. Da Ergebnisse aus solchen Tests vorliegen, und diese auf eine weitaus geringere Sensitivität der Algen schliessen lassen, wurde das Effektdatum für *Anabaena* sp. CPB4337, anders als in der EQS-Herleitung Deutschlands, hier nicht für die EQS-Herleitung verwendet.

Das niedrigste akute Effektdatum liegt daher mit einem EC50 von 39.69 mg/L für *Thamnocephalus platyurus*, aus der Studie von Isidori *et al.* (2007), vor. Damit sind die Krebstiere sowohl im akuten wie auch im chronischen Datensatz mit den niedrigsten Effektdaten vertreten. Laut dem TGD for EQS (EC 2011) kann der Standard AF von 100 auf 10 reduziert werden, wenn entweder die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte < 0.5 ist (hier 0.28), oder der Wirkmechanismus bekannt ist und ein Vertreter der empfindlichsten taxonomischen Gruppe im Effektdatensatz enthalten ist. Letzteres erscheint plausibel, auch wenn sich die Sensitivität limnischer Mollusken noch nicht einschätzen lässt (siehe hierzu Kapitel 5.1 und 7.1). Die Streuung der akuten Effektdaten ist allerdings ebenfalls gering, mit einer Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte von 0.28. Dementsprechend wird ein AF von 10 vorgeschlagen, woraus sich folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium ableitet:

$$\text{MAC-EQS} = 39.69 \text{ mg/L} / 10 = 3.97 \text{ mg/L} \approx 4000 \text{ } \mu\text{g/L}$$

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 keine Biokonzentrationsstudien oder besondere Hinweise für eine hohe Säugertoxizität vor. Allerdings überschreitet Bezafibrat mit einem abgeschätzten $\log K_{ow}$ von 4.25 den im TGD for EQS festgelegten Triggerwert von 3. Allerdings berücksichtigt dieser Wert nicht die pH abhängige Ionisierbarkeit Bezafibrats und damit den Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Der pK_a von 3.73 weist darauf hin, dass bei natürlichen pH-Werten nur ein geringer Teil des Bezafibrats undissoziiert vorliegt. Daher sollte statt des $\log K_{OW}$ der pH abhängige Verteilungskoeffizient $\log D_{OW}$ berücksichtigt werden. Für einen umweltrelevanten pH von 8 wurde ein $\log D_{OW}$ von 0.90 berechnet (Li *et al.* 2015, Supplemental Information). Eine Abschätzung des Risikos einer sekundären Intoxikation ist daher nicht erforderlich.

Nach derzeitigem Wissensstand ist Bezafibrat weder karzinogen, mutagen noch teratogen. So zeigten Tagesdosen bis zu 600 mg Bezafibrat/kg Körpergewicht bei Ratten keine relevante embryotoxische und keine teratogene Wirkung. Bei Kaninchen lag die Grenze der Embryotoxizität oberhalb von 75 mg/kg. Eine teratogene Wirkung wurde bei keiner der geprüften Dosen bis 300 mg/kg beobachtet (www.compendium.ch).

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Bezafibrat umfasst alle drei trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und den Langzeittoxizitäten. Vertreter der Krebstiere sind jeweils mit dem niedrigsten Effektdatum vertreten. Bei den Kurzzeiteffektstudien weist der Biberschwanzfeenkrebs *Thamnocephalus platyurus* den niedrigsten akuten Toxizitätswert auf, doch liegen die Effekte bei Fischen und Primärproduzenten in einem vergleichbaren Bereich (siehe Tab. 4). Bei den Langzeiteffektstudien weist *Ceriodaphnia dubia* hingegen eine relativ hohe Reproduktionstoxizität auf (siehe Tab.3).

Nach jetzigem Wissensstand sollten die hergeleiteten MAC-EQS von 4000 µg/L und AA-EQS von 2.3 µg/L einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen bieten. Allerdings gibt es Hinweise auf mögliche histopathologische Gonadenveränderungen bei Fischen, sowie einer hohen Sensitivität von Mollusken, die mit den vorliegenden Daten nicht erfasst werden kann. So zeigten sich beispielsweise bei Konzentrationen von 1 µg/L bei der marinen Auster *Mytilus galloprovincialis* Effekte auf die Entwicklung der Embryonen zu Veliger-Larven (Fabbri *et al.* 2014). Aufgrund der kurzen Expositionsdauer (48h) und der unbekanntenen Relevanz für limnische Ökosysteme, wurde die Studie aber nicht zur EQS-Herleitung verwendet.

Der vorgeschlagene AA-EQS von 2.3 µg/L ist identisch mit dem AA-EQS-Vorschlag Deutschlands (selbe Schlüssel-Studie und AF) (Wenzel und Shemotyuk 2014). Hingegen schlägt Deutschland einen niedrigeren MAC-EQS von 762 µg/L vor. Der Unterschied beruht darauf, dass im vorliegenden Dossier der EC50 von 7.62 mg/L für das Cyanobakterium *Anabaena* sp. CPB4337 aufgrund fehlender Relevanz nicht zur EQS-Herleitung verwendet wurde.

11. Änderungen gegenüber der Version vom 21.06.2010

Es wurden einige valide und belastbare Effektdaten aus neueren Studien, sowie einer älteren Studie vom Deutschen Umweltbundesamt (Bruns und Knacker 1998) recherchiert. Ausserdem wurden einige der zuvor aufgeführten kritischen Studien im Zuge einer Nachbewertung invalidiert. Insgesamt wurden die Sicherheitsfaktoren gesenkt, was zu einer Erhöhung sowohl des AA-EQS als auch des MAC-EQS-Vorschlags führte.

12. Literatur

- Boltes K, Rosal R, García-Calvo E (2012): Toxicity of mixtures of perfluorooctane sulphonic acid with chlorinated chemicals and lipid regulators. *Chemosphere* 86, 24-29.
- Bruns E, Knacker T (1998): Untersuchung der Wirkung gefährlicher Stoffe auf aquatische Organismen zur Ableitung von Zielvorgaben in Oberflächengewässern. Umweltbundesamt (UBA), Berlin, Germany. Umweltbundesamt.
- Claessens M, Vanhaecke L, Wille K, Janssen C R (2013): Emerging contaminants in Belgian marine waters: Single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Marine Pollution Bulletin* 71, 41-50.
- 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).
- Fabbri R, Montagna M, Balbi T, Raffo E, Palumbo F, Canesi L (2014): Adaptation of the bivalve embryotoxicity assay for the high throughput screening of emerging contaminants in *Mytilus galloprovincialis*. *Marine environmental research* 99, 1-8.
- Han G H, Hur H G, Kim S D (2006): Ecotoxicological risk from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* Vol. 25(1):265-271.
- Häner 2004a: BEZAFIBRAT E_rC₅₀ (24-72 h) and E_bC₅₀ (24-72 h) to the green alga *Scenedesmus subspicatus*. LIMIT TEST (100 mg/l). BMG report no. 766/b-03. März 2004
- Häner 2004b: BEZAFIBRAT 4h-hour Acute Toxicity to *Daphnia magna* Limit Test (100 mg/l). BMG report no. 766/c-03. März 2004
- Häner 2004c: BEZAFIBRAT 96-hour Acute Toxicity to *Poecilia reticulata* (Guppy) Limit Test (100 mg/l). BMG report no. 766/d-03. März 2004
- Huschek G, Hansen P-D, Maurer H H, Krengel D, Kayser A (2004): Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use According to European Commission Recommendations. *Environmental Toxicology* 19:226-240.
- Isidori M, Nardelli A, Pascarella L, Rubino M, Parrella A (2007): Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environment International* 33:635-641.
- 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.
- Kunkel U, Radke M (2008). Biodegradation of acidic pharmaceuticals in bed sediments: insight from a laboratory experiment. *Environ Sci Technol* 42, 7273-7279.
- Li Z, Sobek A, Radke M (2015). Flume experiments to investigate the environmental fate of pharmaceuticals and their transformation products in streams. *Environmental science & technology*, 49(10), pp.6009-6017.
- [LUA] Landesumweltamt Brandenburg. (2002). Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen. Studien und Tagungsberichte, Band 39. Landesumweltamt Brandenburg.
- Moermond C T A, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35, 1297-1309.
- Motunrayo Ganiyat A (2008): The toxicological evaluation of Sewage Effluents and Pharmaceuticals with the use of Zebrafish as a model organism, Faculty of Veterinary Medicine,. Swedish University of Agricultural Sciences
- OECD (1992): Test No. 301: Ready Biodegradability, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264070349-en>
- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008a): An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389:306-314.

- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008b): The effects of pharmaceuticals on the regeneration of the cnidarian, *Hydra attenuata*. Science of the total environment. 402:62-69.
- Roche Sicherheitsdatenblatt vom 12.03.2004, Zugriff am 14/06/2010: <http://www.roche.com/pages/csds/german/out/0476730.20040312.5998.pdf>
- Rosal R, Rodea-Palomares I, Boltes K, Fernández-Piñas F, Leganés F, Gonzalo S, Petre A (2010): Ecotoxicity assessment of lipid regulators in water and biologically treated wastewater using three aquatic organisms. Environ Sci Pollut Res Int. 17 (1): 135-144.
- 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.
- Schönherr D, Wollatz U, Haznar-Garbacz D, Hanke U, Box KJ, Taylor R, Ruiz R, Beato S, Becker D, Weitschies W (2015). Characterisation of selected active agents regarding pKa values, solubility concentrations and pH profiles by SiriusT3. Eur J Pharm Biopharm 92, 155-170.
- Schüürmann G (2001), Stoffeigenschaften zu 57 Arzneimittel-Inhaltsstoffen, Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Sektion Chemische Ökotoxikologie, schriftliche Mitteilungen vom 18.09.2001 und 12.12.2001, unveröffentlicht
- Straub und Flückinger (2010): Proposal for an Environmental Quality Standard According to the EU Water Framework Directive for the Anti-Hyperlipidaemic Pharmaceutical Bezafibrate. Poster Beitrag auf der SETAC Europe 20th Annual Meeting. Seville, Spain, May 23rd-27th, 2010.
- Tenenbaum A, Fisman E (2012). Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? Cardiovasc Diabetol 11:140.
- 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.
- Velasco-Santamaría Y M, Korsgaard B, Madsen S S, Bjerregaard P (2011): Bezafibrate, a lipid-lowering pharmaceutical, as a potential endocrine disruptor in male zebrafish (*Danio rerio*). Aquatic toxicology 105, 107-118.
- Wenzel A, Shemotyuk L. (2014) EQS DATASHEET: ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARD BEZAFIBRATE. Zitiert aus: Revision der Umweltqualitätsnormen der Bundes-Oberflächengewässerverordnung nach Ende der Übergangsfrist für Richtlinie 2006/11/EG und Fortschreibung der europäischen Umweltqualitätsziele für prioritäre Stoffe. Verfügbar auf: <https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/literatur.do?id=24265>
- Weston A, Galicia H, Caminada D, Fent K (2006): Effects of the lipid-lowering pharmaceutical bezafibrate on daphnia magna and fathead minnows. SETAC Europe-Poster 16th Annu Meet, May 7–11, 2006, The Hague (NL).
- Weston A, Caminada D, Galicia H, Fent K (2009): Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Effects of lipid-lowering pharmaceuticals bezafibrate and clofibrac acid on lipid metabolism in fathead minnow (*Pimephales promelas*). Environmental Toxicology and Chemistry (28), 12:2648-2655.
- Worboys M A, Leung K M, Grist E P, Crane M (2002): Time should be considered in developmental ecotoxicity test. Marine pollution bulletin 45, 92-99.