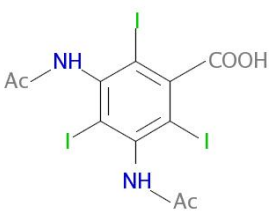


## Stoffdatenblattentwurf für Diatrizoat (Stand 03/05/2011, Einarbeitung des Gutachtens am 8/12/2011)

### Physikochemische Parameter

**Tab. 1:** Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS für Diatrizoat. 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   | 3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoic acid  | <a href="http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>             |
| <i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>   | Wasserlösliche nephrotrope hochosmolare Röntgenkontrastmittel, ATC code V08AA01  | GKV 2011  |
| Strukturformel   |    | <a href="http://esis.jrc.ec.europa.eu/">http://esis.jrc.ec.europa.eu/</a>                   |
| CAS-Nummer   | 117-96-4   | <a href="http://esis.jrc.ec.europa.eu/">http://esis.jrc.ec.europa.eu/</a>                   |
| EINECS-Nummer  | 204-223-6  | <a href="http://esis.jrc.ec.europa.eu/">http://esis.jrc.ec.europa.eu/</a>                   |
| Summenformel   | C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> I <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>  | <a href="http://esis.jrc.ec.europa.eu/">http://esis.jrc.ec.europa.eu/</a>                   |
| SMILES-code  | <chem>c1(c(c(c(I)c(c1I)NC(C)=O)C(O)=O)I)NC(C)=O</chem>   | <a href="http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus">http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus</a> |
| Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )  | 613.92   | US-EPA 2008   |
| Schmelzpunkt (°C)  | 284.84 (est)   | US-EPA 2008   |
| Siedepunkt (°C)  | 654.65 (est)   | US-EPA 2008   |
| Dampfdruck (Pa)  | 4.76 E-13 (est)  | US-EPA 2008   |
| Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )                            | 2.84 E-13 (est);<br>3.29 E-11 (est)  | US-EPA 2008   |
| Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )  | 8.885 (est)  | US-EPA 2008   |
| pK <sub>a</sub>  | aufgrund der zahlreichen funktionellen Gruppen besteht eine Spannweite (-7.99 bis 1.13) an pK <sub>a</sub> -Werten die nicht in den umwelt-relevanten pH-Bereichen liegen. eine Ausnahme stellen die Deprotonierungen der Aminogruppen mit einem errechnetem pK <sub>a</sub> von 7.95 dar. | <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> = 1.37 (est)   | US-EPA 2008   |
| Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> or log K <sub>p</sub> ) | log K <sub>oc</sub> = 1.000 (est)<br>log K <sub>oc</sub> = 0.863 (est)   | US-EPA 2008   |

## Allgemeines

Anwendung: Diatrizoat oder Amidotrizoesäure ist unter dem Handelsnamen Gastrografin bekannt und ein Röntgenkontrastmittel zur Darstellung des Magen-Darm-Trakts (auch in Kombination mit Bariumsulfat). Es eignet sich sowohl für die orale, als auch für die rektale Verabreichung und wird in erster Linie eingesetzt, wenn die Anwendung von Bariumsulfat unbefriedigend, unerwünscht oder kontraindiziert ist. (<http://www.kompendium.ch>).

Wirkungsweise: Wie auch andere Kontrastmittel kann Gastrografin mit anaphylaktoiden/Überempfindlichkeits- oder sonstigen idiosynkratischen Reaktionen einhergehen, die sich als Herz-Kreislauf-, Atemwegs- oder Hautbeschwerden manifestieren können, bis hin zu schweren Reaktionen einschliesslich Schock. Eine besonders sorgfältige Nutzen-/Risikoabschätzung ist erforderlich und eine adäquate Hydratation und ein ausgeglichener Elektrolythaushalt der Patienten sollten sichergestellt und aufrecht erhalten werden, da die Hyperosmolarität von Gastrografin eine Dehydrierung und ein Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt verursachen kann. Prinzipiell werden Röntgenkontrastmittel auch aufgrund ihres guten Ausscheidungsverhaltens ausgewählt. Es bestehen jedoch bekannte Kombinationswirkungen mit anderen Pharmazeutika sowie die Möglichkeit von anaphylaktischen Reaktionen (<http://www.kompendium.ch>).

Analytik: Eine derzeitige Nachweisgrenze kann durch SPE-LC–MS/MS Methoden mit 10 ng/l für Oberflächengewässer und 50 ng/l für verschiedene Abwassermatrices angegeben werden (Santos et al. 2010; Ternes und Hirsch 2000).

## Ökotoxikologische Parameter

**Tab.2:** Effektdatensammlung für Diatrizoat. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch et al. 1997) durchgeführt. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber als EQS-relevante Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet, bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist.

| EFFEKTDATENRECHERCHE                      |                           |                |       |           |           |          |      |         |              |                               |
|---|---------------------------|----------------|-------|-----------|-----------|----------|------|---------|--------------|-------------------------------|
| Sammelbezeichnung                         | Organismus                | Endpunkt       | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert | Einheit | Validität    | Literaturquelle               |
| <b>akute Effektdaten</b>                  |                           |                |       |           |           |          |      |         |              |                               |
| Bakterien                                 | <i>Pseudomonas putida</i> | Wachstum       | 16    | h         | EC10      | ≥        | 1000 | mg/L    | DIN 38412 L8 | interne Bayerhealthcare Daten |
| Krebstiere                                | <i>Daphnia magna</i>      | Immobilisation | 48    | h         | NOEC      | ≥        | 100  | mg/L    | OECD 202     | interne Bayerhealthcare Daten |
| <b>subchronische und chronische Daten</b> |                           |                |       |           |           |          |      |         |              |                               |
| keine                                     | keine                     |                |       |           |           |          |      |         |              |                               |
| keine                                     | keine                     |                |       |           |           |          |      |         |              |                               |

Trotz übergreifender Suche in mehreren Datenbanken und Einzelliteratur konnten keine ökotoxikologisch relevanten Studien ausfindig gemacht werden. Nur nach direkter Anfrage bei der Industrie konnten zwei Effektdaten von der Bayer AG für die Gruppe der Algen und Krebstiere erhalten werden.

### Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Diatrizoat

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

| Gruppe               | Spezies | Wert | Konz. in mg/l | Literatur |
|----------------------|---------|------|---------------|-----------|
| Algen/Wasserpflanzen | keine   | NOEC |               |           |
| Krebstiere           | keine   | NOEC |               |           |
| Fische               | keine   | NOEC |               |           |
| Sonstige             | keine   | NOEC |               |           |

Es liegen keine NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen und Kleinkrebse und Fische vor. Daher kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter AA-EQS** für Diatrizoat hergeleitet werden.

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

| Gruppe               | Spezies                   | Wert | Konz. in mg/l | Literatur                     |
|----------------------|---------------------------|------|---------------|-------------------------------|
| Algen/Wasserpflanzen | keine                     |      |               |                               |
| Kleinkrebse          | <i>Daphnia magna</i>      | NOEC | ≥ 100         | interne Bayerhealthcare Daten |
| Fische               | keine                     | EC50 |               |                               |
| Sonstige             | <i>Pseudomonas putida</i> | EC10 | ≥ 1000        | interne Bayerhealthcare Daten |

Es liegen keine EC 50-Werte für die Organismengruppen der Algen und Fische vor. Daher kann die Assessmentfaktormethode nicht angewendet und **kein effektbasierter MAC-EQS** für Diatrizoat hergeleitet werden.

**Tab. 5:** Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen EC 50-Werte nach der Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2001:

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

Eine Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität für Diatrizoat ist ebenfalls nicht möglich.

**Bioakkumulationsabschätzung:**

Mit einem Wert von 1.37 liegt der experimentelle log  $K_{ow}$  von Diatrizoat unter 3. Es liegen keine Bioakkumulationsstudien mit einem Bioakkumulationsfaktor über 100 oder besondere Hinweise für eine besondere Säugertoxizität für die Ausgangsubstanz vor. Damit ist eine Bioakkumulationsabschätzung nach dem TGD for EQS nicht relevant.

**Schutz der aquatischen Organismen und gesundheitliche Aspekte**

Der Effektdatensatz für Diatrizoat umfasst weder direkt verwendbare Studien zu den Kurzzeit- noch zu den Langzeittoxizitäten. Daher können **keine effektbasierten Qualitätskriterien (AA-EQS und MAC-EQS)** für Diatrizoat hergeleitet werden. Nach dem derzeitigen Wissenstand kann von keiner akuten oder chronischen direkten Toxizität für aquatische Organismen ausgegangen werden. Jedoch wäre eine Absicherung durch ein Langzeittestset empfehlenswert wie es von der EMEA 2006 für Neuzulassungen gefordert wird.

Allerdings ist derzeit bekannt, dass aufgrund der Persistenz und Wasserlöslichkeit des Diatrizoats sowie seiner schlechten biologischen Abbaubarkeit in Kläranlagen sich die Verbindung auch im Oberflächengewässer über 100 ng/l anreichern und auch im Grundwasser und Trinkwasser im 2-3 stelligen Nanogramm/l Bereich zusammen mit anderen Röntgenkontrastmitteln wiedergefunden werden kann (IWW 2011, Kormos et al. 2010 und 2011).

Die relativ hohe Expositionsrelevanz der verschiedenen Röntgenkontrastmittel wurde in einem kürzlich abgeschlossenen Bericht des Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser (IWW) im Auftrag des Umweltbundesamtes in Deutschland (UBA) konstatiert. In dieser Literaturstudie wurden international Belastungssituationen in Trinkwasser (siehe IWW (2011), Abb. 7 und Tab.1 im Anhang), teilweise in Konzentrationen oberhalb von 100 ng/l gefunden und man kann diverse

Röntgenkontrastmittel regelmässig im Trinkwasser, Rohwasser, Uferfiltrat, Grundwasser, Oberflächenwasser und Kläranlagenausläufen auch in höheren Konzentrationen detektieren. Ebenfalls wurde aufgrund der tendenziell steigenden Expositionsrelevanz der Röntgenkontrastmittel in diversen Umweltkompartimenten von der Internationalen Kommission zum Schutz des Rheins (IKSR) 2011 ein Auswertungsbericht zu der Substanzgruppe verfasst (IKSR 2011).

Insgesamt ist derzeit nicht ausreichend geklärt, ob relevante Transformationsprodukte eine von der Muttersubstanz abweichende Toxizität besitzen können, auch deshalb sollten gemäss dem **Rhein-Memorandum** (AWR 2003, IAWD RIWA-Maas und IAWR 2008) für anthropogene naturfremde Stoffe, bzw. **Pharmaka und für organische halogenierte Verbindungen ein Zielwert von 0.1 µg/l** im Oberflächengewässer vorgeschlagen werden. Die IAWR, RIWA-Maas und die IAWD vertreten als NGOs die Interessen von ca. 150 Wasserversorgungsunternehmen mit rund 100 Millionen Menschen im Einzugsgebiet von Donau und Rhein in den 17 Anrainer-Ländern (Belgien, Bosnien-Herzegowina, Deutschland, Frankreich, Kroatien, Lichtenstein, Luxemburg, Montenegro, Niederlande, Österreich, Rumänien, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn). Ausgenommen werden im Memorandum explizit alle Stoffe, welche (öko)toxikologisch begründete, tiefere Werte erfordern. Dieser Wert steht damit auch im Einklang mit dem allgemeinen **gesundheitlichen Vorsorgewert für Trinkwasser (GOW<sub>1</sub>)** des deutschen Umweltbundesamtes (Umweltbundesamt 2003) von **0.1 µg/l**, der für alle Stoffe gilt, die entweder nachweislich nicht genotoxisch oder noch nicht als solche bewertbar sind und für die auch keine weiteren aussagekräftigen experimentell toxikologischen Daten vorliegen. Andere Klassierungen nach dem GOW Bewertungsprinzip von Röntgenkontrastmitteln, wie z.B: Iomeprol, Iopamidol oder Diatrizoat liegen mit einem GOW-Vorschlag von 1 µg/l höher, fordern aber ebenfalls einen **Zielwert von 0.1 µg/l** (MKULNV 2010). Das Umweltbundesamt in Deutschland hat ebenfalls 2008 den Zielwert für Röntgenkontrastmittel in Trinkwasser zwischen 0.1 bis 1 µg/l gelegt (UBA 2008).

Ein niedriger GOW- oder Zielwert ist durchaus zu empfehlen, da durch Desinfektionsmassnahmen wie Chlorierungen z.B. mit dem Röntgenkontrastmittel Iopamidol Trihalomethane und iodierete Desinfektionsnebenprodukte (DBPs) entstehen, die ein höheres genotoxisches Potential aufweisen können (Duirk et al. 2011 und persönliche Kommunikation Thomas Ternes, Bundesanstalt für Gewässerkunde 2011). Es ist derzeit nicht auszuschliessen, dass der Reaktionsmechanismus von Chlorierungen auch auf andere Röntgenkontrastmittel übertragbar ist. Aufgrund der strukturellen Vielfalt der möglichen Transformationsprodukte nach Desinfektionsmassnahmen ist auch eine Anwendung des TTC Konzeptes als Bewertungsgrundlage nicht gegeben. Sollte sich der Verdacht auf ein erhöhtes genotoxisches

Potential von iodierten Desinfektionsnebenprodukten im Trinkwasser er härten lassen, so wäre dieser Vorsorgewert ggf. anzupassen und es wären andere Trinkwasseraufbereitungstechnologien zu priorisieren. Dennoch ist davon auszugehen, dass Chlorierungen innerhalb der Schweiz nur relativ selten eingesetzt werden.

Derzeitig werden vom Umweltbundesamt in Deutschland konkrete Maßnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung vorgeschlagen (UBA 2011) und „gemäß Artikel 7 der WRRL kann jeder Mitgliedsstaat eigene flussgebietspezifische Höchstwerte so festlegen, dass der Aufwand zur Aufbereitung von Trinkwasser „möglichst verringert“ wird. In diesem Kontext ist der allgemeine Vorsorgewert des Umweltbundesamtes von Bedeutung. Seine Einhaltung bereits im Rohwasser, einschließlich vorübergehend akzeptabler Überschreitungen, stellt sicher, dass die Trinkwasserversorger den Umfang der Trinkwasseraufbereitung weiterhin gering halten oder ganz auf Aufbereitungsmaßnahmen zur Entfernung von Humanarzneimittelrückstände verzichten“.

In einer Studie im Auftrag des Schweizerischen Bundesamtes für Umwelt 2009 (Hunziger 2009) wurde ein Abwasserkonzept für organische Spurenstoffe erarbeitet, dabei konnten sehr kosteneffiziente dezentrale Massnahmen zur Röntgenkontrastmittelimination, z.B. über die Urinseparierung mittels Urinsammelbeuteln mit anschliessender Verbrennung, identifiziert werden.

Ebenfalls stehen seit dem Jahr 2000 auch in der Industrie, z. B. bei der Bayer AG, Verfahren zur Verfügung, um das in den Röntgenkontrastmitteln enthaltene Iod durch Dehalogenierung für andere Produkte zurückzugewinnen. Damit könnten zusätzlich zur Verbrennungsoption auch industrielle Interessen genutzt werden um die Röntgenkontrastmittel und deren Transformationsprodukte frühzeitig und nachhaltig aus dem Wasserkreislauf zu entfernen und Zielwerte schon in Kläranlagenausläufen einhalten zu können. Beide Massnahmen könnten insgesamt nachhaltig zu einer ressourcenübergreifenden Entlastung der Wasserkörper beitragen und gleichsam eine Entstehungsmöglichkeit potentieller gentoxischer Risiken aus der Trinkwasseraufbereitung verhindern.

## **Literatur**

IAWD RIWA-Maas und IAWR (2008): Donau-, Maas- und Rhein Memorandum. <http://riwa-maas.org/download/nl/nieuws/60.pdf>

AWR (2003): RHEIN MEMORANDUM. Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet. ISBN - 90-70671-30-1.

Duirk S E, Lindell C, Cornelison C C, Kormos J, Ternes T A, Attene-Ramos M, Osiol J, Wagner E D, Plewa M J, Richardson S D (2011): Formation of Toxic Iodinated Disinfection By-Products from Compounds Used in Medical Imaging. *Environ. Sci. Technol.* 2011, 45: 6845-6854. [dx.doi.org/10.1021/es200983f](http://dx.doi.org/10.1021/es200983f)

EMA (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Evaluation Agency. Doc.Ref.EMA/CHMP/SWP/4447/00.

GKV-Arzneimittelindex (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Deutschland.

Hunziger (2009): Kantonsspital Liestal: Abwasserkonzept für organische Spurenstoffe. Studie im Auftrag des BAFU. Schlussbericht Dezember 2009. <http://www.bafu.admin.ch/gewaesserschutz/03716/11218/11223/>

IKSR (2011): Auswertungsbericht Röntgenkontrastmittel. Bericht Nr. 187. Internationale Kommission zum Schutz des Rheins. ISBN 3-935324-52-9. [http://www.iksr.org/uploads/media/IKSR-Bericht\\_Nr.\\_187d.pdf](http://www.iksr.org/uploads/media/IKSR-Bericht_Nr._187d.pdf).

IWW (2011): Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Studie im Auftrag des Umweltbundesamtes. Forschungskennzahl 360 14 013 UBA-FB 001525: <http://www.uba.de/uba-info-medien/4188.html>.

Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263.

<http://eur-lex.europa.eu/JOIndex.do?year=2001&serie=L&textfield2=225&Submit=Search&submit=Search&ihmlang=en>

Kormos J L, Schulz M, Kohler H-P E, Ternes T A (2010): Biotransformation of selected iodinated X-ray contrast media and characterization of microbial transformation pathways. *Environmental Science and Technology* 44 (13): 4998-5007.

Kormos J L, Schulz M, Ternes T A (2011): Occurrence and fate of Iodinated X-ray Contrast Media and their Biotransformation Products in the Urban Water Cycle. *Environmental Science and Technology* Volume 45, Issue 20:8723-8732.



Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen; MKULNV (2010): Statusbericht Reine Ruhr. Strategie zur Verbesserung der Gewässer-und Trinkwasserqualität. Juni 2010.

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.

Ternes T A und Hirsch R (2000): Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment, Environ. Sci. Technol. 34: 2741–2748

TGD for EQS 2009/2010: CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: TECHNICAL GUIDANCE FOR DERIVING ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS. Draft 2010. Draft version 6.0, 23 February 2010.

UBA (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission beim Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003; 46:249–251. DOI 10.1007/s00103-002-0576-7.

UBA (2008): Öffentliche Trinkwasserversorgung – Bewertung organischer Mikroverunreinigungen, Stellungnahme der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beim Umweltbundesamt, Schreiben vom 14.03.2008 an das MKUNLV NRW.

UBA (2011): Maßnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung. Empfehlung des Umweltbundesamtes vom 30.08.2011 nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. [http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwasserkommission/massnahmeempfehlung\\_hamr.pdf](http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwasserkommission/massnahmeempfehlung_hamr.pdf).

US-EPA (2008): EPI Suite, v. 4, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).