

TEXTE

46/2011

Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf

Kurzfassung

Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf <http://www.uba.de/uba-info-medien/4149.html>

Kurzfassung¹

Korrigierte Fassung vom 20.12.11 (s. Seite 3 unten)

PHASE I des Vorhabens: Identifizierung potenziell Umwelt-bedeutsamer Wirkstoffe und Metabolite

In dieser Phase entwickelte der Forschungsnehmer zunächst ein Verfahren zur verlustfreien Einengung der Menge potenziell Umwelt-bedeutsamer Substanzen, d.h. von MS, ME und TP², die das Trinkwasser in gesundheitlich bedeutsamen (toxikologisch relevanten) Konzentrationen oberhalb der Gesundheitlichen Vorsorgewerte des Umweltbundesamtes (GOW; vgl. EMPFEHLUNG DES UBA VOM MÄRZ 2003 „BEWERTUNG DER ANWESENHEIT TEIL- ODER NICHT BEWERTBARER STOFFE IM TRINKWASSER AUS GESUNDHEITLICHER SICHT“³) erreichen oder in ihm entstehen könnten, sich bisher jedoch kaum oder gar nicht im Blickfeld der Analytik befinden.

Ausgehend von 706 insgesamt identifizierten und bilanzierten MS identifizierte der Forschungsnehmer in einem komplexen Abstufungsprozess schließlich eine Teilmenge von 54 MS mit Verbrauchsmengen von mehr als 10 t MS/a. Von diesen erreichen 19 die Umwelt in Form bisher kaum erfasster ME entweder in Mengen von mehr als 10 t ME/a oder (in einem Fall) als obligater Kombinationswirkstoff einer MS dieser Unterteilmenge.

In ihr identifizierte er durch gründliche Recherche insgesamt 36 MS-Strukturisomere und 84 ME, insgesamt also 120 Stoffe. Diese 120 Stoffe waren nach den Kriterien der Leistungsbeschreibung als *prioritär rohwasserrelevant* zu betrachten. Er bewertete sie deshalb ausführlich und auftragsgemäß auf Basis von *Literaturdaten* und QSAR nach

- aerober biologischer Abbaubarkeit bzw. *Persistenzpotenzial* (Umwandlung von MS und ME in der Umwelt in TP)
- Verteilungskoeffizient Oktanol/Wasser bzw. *Mobilitätspotenzial* ($\log P_{ow}$)
- mutagenem/gentoxischem bzw. prioritär relevantem *Toxizitätspotenzial*
- Reaktionspotenzial mit Ozon bzw. *Transformationspotenzial* (Umwandlung von MS und ME in TP während der oxidativen Trinkwasseraufbereitung)

Um zum Abschluss von Phase I des Auftrages zu einer Liste von Stoffen zu kommen, deren toxikologische Relevanz, Umweltverhalten und Stabilität gegenüber Ozon bei der Aufbereitung von Trinkwasser der Forschungsnehmer gemäß Zielstellung von Phase II auch *experimentell* eingrenzen sollte, musste er diese Unterteilmenge schließlich aus Kapazitätsgründen weiter beschneiden. Hierfür nutzte er die Kriterien

- per QSAR und/oder Literaturdaten vorausgesagte *Abbaubarkeit* <60%
- per QSAR und/oder Literaturdaten vorausgesagter $\log P_{ow}$ <3
- Hohes, per QSAR vorausgesagtes *mutagenes/gentoxisches Potenzial*

¹ Kurzfassung der Ergebnisse des Vorhabens IDENTIFIZIERUNG UND BEWERTUNG AUSGEWÄHLTER ARZNEIMITTEL UND IHRER METABOLITEN (AB- UND UMBAPRODUKTE) IM WASSERKREISLAUF mit dem FKZ 206 61 202 im Umweltforschungsplan des BMU; Auftragnehmer: Universitätsklinikum Freiburg/Br, abgeschlossen am 31.03.2009

² MS = Muttersubstanz = Wirkstoff, ME = Metaboliten im Säuger, QSAR = Qualitative Struktur-/Aktivitätsbeziehung, TP = Transformationsprodukte aus MS und ME in der Umwelt und aus der Trinkwasseraufbereitung

³ <http://www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/trinkwasser/empfehlungen.htm>

- Verfügbarkeit ausreichend großer *Stoffmengen* (kritisch insbesondere bei ME) für experimentelle Untersuchungen
- pharmakologische (*Rest*)*wirksamkeit* >0.

Als experimentell in Phase II zu untersuchende Stoffe verblieben schließlich („Fünferliste“):

- zwei MS (*Metformin*, *Piracetam*),
- drei ME (AAA, FAA, *Sulfapyridin*),

sowie **zuzüglich** in den Mutagenitätstests und Ozonungstests das

- TP *Guanylharnstoff* (aus dem Bioabbau der MS *Metformin* in der Umwelt).

PHASE II des Vorhabens: Beispielhafte experimentelle Untersuchungen

In dieser Phase unterzog der Forschungsnehmer die Stoffe der Fünferliste zunächst diversen aerob-biologischen Abbautests nach OECD⁴. Anschließend testete er das mutagene/gentoxische Potenzial aller ozonierten und nicht ozonierten, bis zu 2.000-fach aufkonzentrierten Abbau-Mischungen im Ames-Test⁵ und im umu-Test⁶, zusätzlich auch dasjenige des stabilen TP *Guanylharnstoff* der MS *Metformin* (nur nach Ozonung).

In den biologisch-aeroben Abbautests erwies sich lediglich *Piracetam* als sehr gut abbaubar. Die anderen Stoffe wurden entweder gut (*Sulfapyridin*), mäßig gut (*Metformin*, AAA) oder praktisch nicht (FAA) abgebaut.

Völlig anders (außer *Sulfapyridin*) verhielten sich dieselben Stoffe in den Ozon-getriebenen *Oxidationstests*. Der Forschungsnehmer hatte sie eigens für dieses Projekt in Anlehnung an die Bedingungen der Ozonung von Trinkwasser bei dessen Aufbereitung entwickelt. Hier erwiesen sich FAA, AAA und wiederum *Sulfapyridin* als gut bis sehr gut transformierbar, während *Metformin* und *Piracetam* kaum mit Ozon reagierten und *Guanylharnstoff* aus der Reaktion mit Ozon mehrere Transformationsprodukte lieferte.

Die Identifikation der Reaktionsprodukte aus den Abbau- und/oder Ozonungsansätzen war dem Forschungsnehmer im Rahmen dieses Projektes allerdings nur noch ansatzweise möglich und hätte seinen Rahmen mit Sicherheit gesprengt.

Aus den Ergebnissen der zahlreichen Ames-Tests und des umu-Tests ergab sich lediglich für *Sulfapyridin* und *Guanylharnstoff* ein *Anfangsverdacht* auf ein mutagenes/gentoxisches Potenzial. Der Forschungsnehmer räumte allerdings ausdrücklich ein, dass zumindest im Ames-Test diesen Beobachtungen auch ein experimentelles Artefakt aus dem Anreicherungsprozess zugrunde gelegen haben könnte. Der enge Projektrahmen verbot es ihm aber, den Anfangsverdacht auf Mutagenität/Gentoxizität entweder zu bestätigen oder nach möglichen Quellen für ein solches Artefakt bei der Durchführung von Mutagenitätstests mit angereicherten (aufkonzentrierten) Proben im Bereich der Anreicherung zu suchen.

Es bleibt auf jeden Fall der Hinweis auf die inhärente Problematik der Testung solcher Proben, selbst wenn (wie selbstverständlich auch in diesem Projekt), zuverlässig richtig negative und richtig positive Kontrollproben immer mitgeführt wurden.

PHASE III des Vorhabens: Bewertung der Ergebnisse und Folgerungen

Der komplexe *Entscheidungsbaum*, den der Forschungsnehmer entwickelte, um rohwasserrelevante von nicht relevanten MS und ME zu trennen, ist wissenschaftlich und praktisch tragfähig. Er führte nicht

⁴ OECD 301 D (CBT); OECD 301 F (MRT); OECD 302 B/OECD 301 B (Zahn-Wellens-Test, gekoppelt mit dem CO₂-Entwicklungstest).

⁵ nach DIN 38415-4 mit den Stämmen TA 98 und TA 100 (mit und ohne metabolische Aktivierung)

⁶ nach DIN 38415-3 mit dem Stamm TA 1535/pSK 1002

nur auf ME, die bereits vorher im Wasserkreislauf nachzuweisen waren, sondern auch auf einige ME, die später erwartungsgemäß entdeckt wurden.

Die Kombination mehrerer, qualitativ sehr unterschiedlicher QSAR zur prognostischen Bewertung eines Stoffes hinsichtlich

- seines Abbauverhaltens/seiner Persistenz in der Umwelt
- seiner Mobilität im aquatischen Nutzungskreislauf
- seines Verhaltens bei der Trinkwasseraufbereitung (Sorption, Ozonung)
- eines wichtigen toxischen Endpunktes (Mutagenität/Gentoxizität)

ist ein mit diesem Projekt erstmals verfolgter und regulatorisch-toxikologisch hoch attraktiver Ansatz. Weitere rechnerbasierte Methoden bis hin zum „in silico-Across-Reading“ zur Bewertung ausgewählter toxischer Potenziale sollten und müssten ihn in naher Zukunft ergänzen.

Der Vergleich der rechnergestützten Bewertung zweier strukturell sehr unterschiedlicher ME zeigt, was dieser Ansatz in Verbindung mit zielgerichtet ausgewählten experimentellen Tests zu leisten verspricht:

- ✓ Der stabile, als wenig sorptiv vorhergesagte ME *Guanylharnstoff* (aus Metformin) ist erwartungsgemäß hoch rohwasserrelevant. Er besitzt als solcher laut QSAR zwar kein mutagenes/gentoxisches Potenzial, könnte jedoch bei der Ozonung ein toxikologisch relevantes Oxidationsprodukt liefern, das danach mit dem Trinkwasser ins Netz und zu den Verbrauchern gelangt. Folgerichtig griff der Forschungsnehmer diese Möglichkeit auf, konnte sie dann auf eigener experimenteller Basis in den Bereich der Unwahrscheinlichkeit verweisen.
- ✓ Für den ME *Verapamil-T* des K⁺-Kanalblockers *Verapamil* ließ sich dagegen per QSAR ein gewisses mutagenes/gentoxisches Potenzial vorhersagen, allerdings auch ein relativ hoher logP_{ow}. Er steht für eine gute Sorbierbarkeit an Aktivkohle.
- ✓ Rechnergestützte Methoden können demnach orientierende Gefährdungsabschätzungen liefern. Sie müssen jedoch, sobald eine tiefergehende Stoffbewertung notwendig erscheint, experimentell gestützt oder falsifiziert werden. Aus regulatorisch-toxikologischer Sicht ist allerdings entscheidend, dass sie nicht von vornherein falsch negative Aussagen liefern. Das Ergebnis rechnergestützter Stoffbewertungen kann, dies jedenfalls hat dieses Projekt u. a. gezeigt, diese wichtige Bedingung bereits heute und künftig wohl immer besser erfüllen.

Die z. T. positiven, aber nicht eindeutig reproduzierbar gewesenen Ergebnisse der *Mutagenitätstests* mit den ME *Guanylharnstoff* und *Sulfapyridin* zeigen, dass es notwendig ist, in Tests dieser Art immer Positiv- und Negativkontrollen mitzuführen. Diese Vorsicht ist laut Literatur keineswegs Standard. Oft schon wurden Arbeiten mit Anreicherungsprozessen publiziert, die die zu testenden Substanzen überhaupt erst so transformierten, dass sie mutagen/gentoxisch wurden. Andere Arbeiten mögen zwar über positive Tests berichtet haben, ohne jedoch ihr Ergebnis durch richtig negative Blindproben als *richtig* positiv abzusichern. Diesen Schwierigkeiten ging der Forschungsnehmer mit dem von ihm ausgewählten und entsprechend sorgfältig geprüften Anreicherungs- und Testverfahren erfolgreich aus dem Weg.

Korrektur vom 20.12.11

Auf zwei Fehler im Abschlussbericht, die der Fachbegleiter und Autor dieser Zusammenfassung auch im Namen der Autoren des Abschlussberichts ausdrücklich zu entschuldigen bittet, ist nachträglich hinzuweisen:

- Bei **Abbildung 7 auf Seite 10** vermittelt der Abschlussbericht mit der Aussage "erneut sind hier FAA und AAA nur als DMAA-Metabolite beschrieben und nicht als Metabolite auch von Metamizol" den *falschen* Eindruck, die Autoren der dort zitierten Arbeiten 262 und 263 hätten nicht sorgfältig gearbeitet, denn die Aussage ist unrichtig.
- Anders als Bericht behauptet, sind die Bezeichnungsproblematik (vgl. **Tabelle 1, Seite 8**), der Abbaupfad des DMAA (vgl. **Abb. 45, Seite 32**) und die Tatsache auch des Abbaus von Metamizol zu FAA und AAA (vgl. **Abb. 7**) in der dafür zitierten Literatur 262 *korrekt* dargestellt.