



## ECHO-Stoffbericht

# Sartane (Blutdrucksenker)

### Zusammenfassung

Bei den Sartanen handelt es sich um eine Gruppe häufig verschriebener Blutdruckmittel. Die Verkaufszahlen sind in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen. Um die Gewässerrelevanz der Sartane einschätzen zu können, wurde ein Analysenverfahren entwickelt und aktuelle Proben von verschiedenen Überblicksmessstellen untersucht.

Die sechs ausgewählten Sartane konnten im Rahmen der Bestandsaufnahme in allen untersuchten Proben nachgewiesen werden. Die Konzentrationen bewegten sich in Oberflächenwasser zwischen < 25 und 350 ng/l (Emscher 1.000 ng/l) und im Ablauf von Kläranlagen zwischen 26 und 1.200 ng/l.

Daten über die Belastung der aquatischen Umwelt in NRW lagen bisher nicht vor und konnten im Rahmen dieser Untersuchung erstmals erhoben werden.

Bei den Messstellen wird eine Gesamtkonzentration für die sechs untersuchten Sartane von 1,0 µg/l (Stoffsumme) nicht überschritten. Nach heutigem Kenntnisstand ist daher für diese Sartane keine gesundheitliche Relevanz für den Menschen zu erwarten, sofern es sich um trinkwasserrelevante Oberflächengewässer handelt.

#### Was ist ECHO?

Aktuelle Ereignisse bringen immer wieder Stoffe oder Stoffgruppen in die Diskussion, zu denen bisher keine Belastungsinformationen für die aquatische Umwelt in Nordrhein-Westfalen und darüber hinaus verfügbar sind. Um dennoch kurzfristig Relevanzaussagen u.a. zum Einfluss auf die Trinkwasserversorgung machen zu können, wurde das ECHO-Programm etabliert. ECHO verfolgt das Ziel, neue Stoffe mit möglicher Gewässerrelevanz quasi „auf Zuruf“ zu bewerten.

Im Rahmen des ECHO-Programms kann für derartige Einzelstoffe/Stoffgruppen in der Regel binnen vier Wochen eine Relevanzaussage getroffen werden. Das Programm beinhaltet jeweils eine rasche Methodenentwicklung und die Durchführung eines an die Fragestellung angepassten Messprogramms.

ECHO-Stoffberichte können unter <http://www.lanuv.nrw.de/analytik/echo.htm> abgerufen werden.

Für den Schutz der aquatischen Biozönose liegen keine konkreten Grenzwerte vor. Der der Bewertung zugrunde gelegte präventive Vorsorgewert wird teilweise überschritten, weshalb die Entwicklung der Umweltkonzentrationen einiger Sartane zukünftig als Teil des Routinemonitorings überprüft werden soll.

## 1. Stoffeigenschaften

### 1.1. Physikalisch-chemische Eigenschaften

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der untersuchten Sartane sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### 1.2. Verwendung

Sartane sind AT<sub>1</sub>-Antagonisten, wirken blutdrucksenkend und werden zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sowie bei Nierenerkrankungen von Diabetikern verwendet. Außerdem werden sie auch nach Herzinfarkten verschrieben<sup>1</sup>. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Candesartan und Valsartan, da Präparate mit diesem Wirkstoff den größten Absatz finden<sup>2</sup>. Aufgrund der Tatsache, dass Sartane im Allgemeinen eine längere Wirkdauer besitzen und besser verträglich sind als ACE-Hemmer stiegen die Verkaufszahlen von Candesartan und Valsartan von 2012 auf 2013 im Mittel um 30 %<sup>2,3</sup>.

### 1.3. Umweltverhalten/Verteilung in der Umwelt

Über das Umweltverhalten der Sartane liegen bisher keine Informationen vor.

### 1.4. Vorkommen

Zum Vorkommen der Substanzen in der aquatischen Umwelt wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt. Bei einer Untersuchung von bayrischen Fließgewässern im Jahr 2012 wurden Konzentrationen von 5 – 200 ng/l gefunden<sup>4</sup>.

---

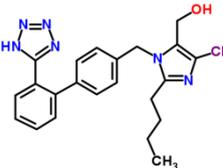
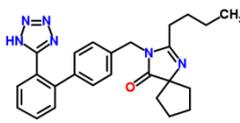
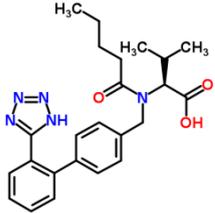
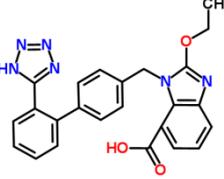
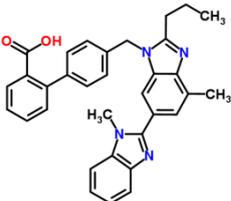
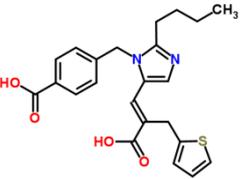
<sup>1</sup> <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Sartane>

<sup>2</sup> BARMER GEK Arzneimittelreport, 2014

<sup>3</sup> Arzneimittelbrief: „Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker“, 2001, 35, 73

<sup>4</sup> Bayer, Schüssler, Gröger, LfU; „Auftreten, Elimination und Ökotoxikologie von blutdrucksenkenden Sartanen in der aquatischen Umwelt“, 2012

Tabelle 1: Stoffinformationen der ausgewählten Sartane

<p>Losartan  <math>C_{22}H_{23}ClN_6O</math>  Masse: 422,91 g/mol  CAS: 114798-26-4  <math>\log P^5</math>: 3.96  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: 0.82 mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=3824">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=3824</a></p>	<p>Irbesartan  <math>C_{25}H_{28}N_6O</math>  Masse: 428,54 g/mol  CAS: 138402-11-6  <math>\log P^6</math>: 5.50  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: 0.06 mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=3618">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=3618</a></p>
<p>Valsartan  <math>C_{24}H_{29}N_5O_3</math>  Masse: 435,52 g/mol  CAS: 137862-53-4  <math>\log P^6</math>: 5.27  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: 1.41 mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=54833">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=54833</a></p>	<p>Candesartan  <math>C_{24}H_{20}N_6O_3</math>  Masse: 440,45 g/mol  CAS: 139481-59-7  <math>\log P^6</math>: 4.41  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: 0.14 mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=2445">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=2445</a></p>
<p>Telmisartan  <math>C_{33}H_{30}N_4O_2</math>  Masse: 514,63 g/mol  CAS: 144701-48-4  <math>\log P^6</math>: 6.04  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: <math>2.9 \cdot 10^{-6}</math> mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=59391">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=59391</a></p>	<p>Eprosartan  <math>C_{23}H_{24}N_2O_4S</math>  Masse: 520,625 g/mol  CAS: 133040-01-4  <math>\log P^6</math>: 3.80  Wasserlöslichkeit<sup>6</sup>: 0.02 mg/l</p>  <p><a href="http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4444504">http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4444504</a></p>

<sup>5</sup> Datenbank STOFFIDENT, <http://bb-x-stoffident.hswt.de/app>

## 2. Toxizität

### 2.1. Wirkmechanismus

Mit Ausnahme von Eprosartan leiten sich die Sartane chemisch von einem Imidazol-Biphenyl-Gerüst ab und zeigen Unterschiede an der Biphenylseitenkette. Bezüglich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften unterscheiden sie sich nur gering. Bis auf Telmisartan, das fast ausschließlich über die Leber eliminiert wird, werden die restlichen Sartane jeweils zur Hälfte über die Niere und die Leber ausgeschieden<sup>6</sup>.

Sartane standen nach einer Studie im Jahr 2010 im Verdacht, ein erhöhtes Krebsrisiko zu verursachen. Dieser Verdacht konnte aber bereits Anfang 2011 durch eine große Meta-Studie widerlegt werden. Demzufolge erhöht sich jedoch bei der Kombination von Sartanpräparaten und ACE-Hemmern das relative Krebsrisiko um mindestens 10 %<sup>7</sup>.

### 2.2. Toxikologische Schwellenwerte

### 2.3. Ökotoxikologische Schwellenwerte

Für 5 der 6 ausgewählten Sartane gibt es ökotoxikologische Kennwerte, die in Tabelle 2 zusammengefasst werden. Für Losartan, Irbesartan, Valsartan, Candesartan wurden für die untersuchten Organismen erst bei hohen Stoffkonzentrationen im Medium (mehrstelliger mg/l-Bereich) akute Schadefekte nachgewiesen. Für Telmisartan liegt die Wirkschwelle für akute Wirkungen bei Algen (bezogen auf die Biomasse) und Regenbogenforellen im einstelligen mg/l Bereich.

Die Ableitung eines chronischen Toxizitätswertes, bei dem kein Effekt mehr gemessen wurde (no observed effect concentration; NOEC), liegt nur für Valsartan für die Gruppe der Algen vor (58 mg/l; 72h).

*Bayer et al.* (2014)<sup>8</sup> untersuchten fünf verschiedene Sartane in Kombination (Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Olmesartan und Valsartan) mit einer Summenkonzentration von ca.

---

<sup>6</sup> Voges: „Studie zur Bestimmung von Angiotensin-II-Rezeptor-mRNA-Level auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse unter dem Einfluss von antihypertensiv wirkenden Medikamenten“, Dissertation, Lübeck 2005

<sup>7</sup> [http://www.navigator-medizin.de/herz\\_gefaesse/die-wichtigsten-fragen-und-antworten-zu-herz-kreislauf-medikamenten/sartane-at1-antagonisten-angiotensin-rezeptor-blocker/nebenwirkungen-von-sartanen/1054-ist-das-krebsrisiko-unter-einer-behandlung-mit-sartanen-erhoert.html](http://www.navigator-medizin.de/herz_gefaesse/die-wichtigsten-fragen-und-antworten-zu-herz-kreislauf-medikamenten/sartane-at1-antagonisten-angiotensin-rezeptor-blocker/nebenwirkungen-von-sartanen/1054-ist-das-krebsrisiko-unter-einer-behandlung-mit-sartanen-erhoert.html)

<sup>8</sup> Bayer, Anne, et al. "Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment." *Environmental Science and Pollution Research* 21.18 (2014): 10830-10839.

130 µg/l. Die Mischung zeigte in einem chronischen Test über 21 Tage keinen nachweisbaren Effekt auf die Reproduktion von Wasserflöhen. Auch nachdem die Sartanmischung eine künstliche Kläranlage im Labormaßstab durchlaufen hatte, ergaben die Ablaufkonzentrationen, in dem sowohl die Ausgangsstoffe als auch Transformationsprodukte vorhanden waren, keinen messbaren Effekt bei Wasserflöhen. Somit kann bei den getesteten Konzentrationen als vorläufige Bewertung eine chronische Schädigung auf Wasserflöhe ausgeschlossen werden. Für das Eprosartan, für das nur ökotoxikologische Daten aus dem oben zitierten Mischungstest vorliegen, kann man bei der in den Mischungstests eingesetzten Konzentration von 35 µg/l keinen chronisch toxischen Effekt bei Daphnien annehmen.

Tabelle 2: Ökotoxikologische Daten der untersuchten Sartane

Substanz	Organismus	Toxizität
Losartan	Wasserflöhe <i>Daphnia similis</i>	EC <sub>50</sub> = 175,26 mg/l (48 h) <sup>9</sup>
Irbesartan	Wasserflöhe <i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub> = 191 mg/l (48 h) <sup>10</sup>
Valsartan	Algen <i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC <sub>50</sub> = 90 mg/l (72 h) (Wachstumsrate) NOEC = 58 mg/l (72 h)
	Wasserflöhe <i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> > 580 mg/l (48 h) <sup>11</sup>
Candesartan	Fische <i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC <sub>50</sub> > 100 mg/l (96 h) <sup>11</sup>
	Wasserflöhe <i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> > 120 mg/l (48 h) <sup>12</sup>
Telmisartan	Algen <i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC <sub>50</sub> = 1,754 mg/l (72 h) (Biomasse) <sup>13</sup> EC <sub>50</sub> = 9,875 mg/l (72 h) (Wachstumsrate)
	Daphnien	EC <sub>50</sub> = 18,000 mg/l (48 h)
Eprosartan	Fische <i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC <sub>50</sub> = 3,74 mg/l (96 h)
	Wasserflöhe <i>Daphnia magna</i>	„NOEC“ = 35 µg/L (21 d) Daten aus einer Sartanmischung

<sup>9</sup> Yamamoto, Nathalia Sayuri, et al. "Assessment of the biological effects of the pharmaceutical Losartan on microcrustaceans *Daphnia similis* and *Ceriodaphnia dubia*." *Unisantia BioScience* 1.2 (2012): 49-53.

<sup>10</sup> Safety Data Sheet "Irbesartan"(2014): <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1347700.pdf>

<sup>11</sup> Hoeger B (2008) Novartis environmental assessment: Aliskiren / Valsartan: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022217s000ea.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022217s000ea.pdf)

<sup>12</sup> Letzel M (2014): Strategien zur Identifizierung, Bewertung und Minderung von Spurenstoffen im Wasserkreislauf: Das Projekt RISK-IDENT: [http://risk-ident.hswt.de/media/downloads/Letzel\\_Fachtagung\\_141009\\_Ergebnisse%20RISK-IDENT.pdf](http://risk-ident.hswt.de/media/downloads/Letzel_Fachtagung_141009_Ergebnisse%20RISK-IDENT.pdf)

<sup>13</sup> Safety Data Sheet "Micardis Plus®, solid (Bulk)" (2013): [http://www.eu-msds.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/msds/com\\_EN/documents/000000029709.pdf](http://www.eu-msds.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/msds/com_EN/documents/000000029709.pdf)

## 2.4. Rechtliche Regelungen/Orientierungswerte

### 2.4.1 Trinkwasser

Ein spezifischer Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW) liegt nicht vor. Im Falle von Humanarzneimittelwirkstoffen kann aufgrund einer UBA-Empfehlung<sup>14</sup> der allgemeinen Vorsorgewert VWa = 0,1 µg/l als trinkwasserspezifischer Zielwert herangezogen werden.

Alle hier untersuchten Sartane sind verschreibungspflichtige Medikamente gemäß Arzneimittelgesetz.

Rechtliche Regelungen zur Überwachung von Sartanen in Oberflächenwasser bestehen nicht.

### 2.4.2 Oberflächenwasser

Es liegen keine rechtlichen Grundlagen zur Bewertung von Sartanen in Oberflächengewässern vor. Die wenigen verfügbaren Effektkonzentrationen (s. 2.3) sind nicht ausreichend, um daraus sicher eine PNEC (predicted no effect concentration) ableiten zu können. Solange weder rechtliche Vorgaben noch ökotoxikologisch abgeleitete Schwellenwerte existieren, wird in NRW zur Bewertung von Sartanen der präventive Vorsorgewert für Arzneistoffe von 0,1 µg/l für jede Einzelsubstanz angewendet.

## 3. Analytik

### 3.1. Messprogramm

Für die Bestandsaufnahme wurden Proben aus folgenden Bereichen gezogen:

#### *Oberflächenwasser (14 Proben)*

Untersucht wurden Proben aus der Emscher, Erft, Lippe, Niers, Rhein (3), Ruhr (2), Rur, Schwalm, Sieg, Weser und Wupper.

#### *Kommunales Abwasser (6 Proben)*

Zur Ermittlung der Belastung des kommunalen Abwassers wurden Proben aus 6 Abwasserbehandlungsanlagen untersucht.

---

<sup>14</sup> UBA, 2011, Empfehlung für Maßnahmen zur Senkung von Arzneistoffbelastungen im Rohwasser für die Trinkwasseraufbereitung

### 3.2. *Analysenmethode*

Für die Stoffgruppe der Sartane wurde im LANUV NRW eine Methode entwickelt. Ein genormtes Verfahren ist nicht verfügbar. Die Bestimmung der Sartane erfolgte mit Hilfe eines Flugzeitmassenspektrometers (QToF) und Elektrosprayionisierung im positiven Modus (ESI+) nach hochleistungsflüssigkeitschromatographischer Trennung durch Gradientenelution mit Methanol/Wasser in Gegenwart von Ameisensäure. Dabei wurde die Messtechnik so optimiert, dass die Wasserproben ohne weitere Anreicherung untersucht werden konnten. Anhand von Standardadditionen wurde nachgewiesen, dass keine ergebnisrelevante Beeinträchtigung der Ionisation in den unterschiedlichen Proben auftrat. In der Regel lagen die Wiederfindungsraten der Analyten im Bereich von 75 - 120 %. Zur quantitativen Bestimmung wurde eine externe Kalibrierung mit linearer Regression zugrunde gelegt. Für die Bestätigung der Analyten wurde das vollständige Produktionenspektrum herangezogen. Parallel wurden alle Proben unter gleichen chromatografischen Bedingungen mittels Tandemmassenspektrometrie untersucht. Erwartungsgemäß wurde hierbei etwa eine fünffach höhere Empfindlichkeit erzielt. Bei allen Proben ergab sich eine zufriedenstellende Übereinstimmung der Ergebnisse, im Durchschnitt wichen die ermittelten Konzentrationen zwischen den beiden Messtechniken nicht mehr als 10 % ab.

### 3.3. *Ergebnisse*

Mit dem im LANUV entwickelten Verfahren ist eine hochselektive Bestimmung der ausgewählten Sartane möglich. Für die Untersuchungen wurde eine untere Anwendungsgrenze von 25 ng/l festgelegt, die Bestimmungsgrenzen für die einzelnen Verbindungen liegen im unteren Nanogrammbereich.

Alle sechs Sartane wurden in allen untersuchten Proben gefunden (Tabelle 3 und 4). Im Oberflächenwasser bewegten sich die Konzentrationen zwischen < 25 und 350 ng/l (Emscher 1.000 ng/l). Im Ablauf von Kläranlagen wurden Konzentrationen zwischen 26 und 1.200 ng/l festgestellt.

Mit Ausnahme der abwassergeprägten Gewässer Niers und Emscher lagen die Konzentrationen von Losartan und Eprosartan unter 25 ng/l. Die Konzentrationen der anderen Sartane lagen zwischen 28 und 1.000 ng/l und damit auch oft über dem allgemeinen Trinkwasser-Vorsorgewert von 100 ng/l. Im Abwasser finden sich

erwartungsgemäß höhere Befunde als im Oberflächenwasser. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Sartane in den Gewässern in NRW ubiquitär vorliegen.

Tabelle 3: Messwerte der ausgewählten Sartane in OFW

Messstelle	Probenahme	Konzentration [ng/l]					
		Losartan	Irbesartan	Valsartan	Candesartan	Telmisartan	Eprosartan
<b>Rhein</b>	26.06.14	< 25	28	59	55	54	< 25
<b>Bimmen</b>							
<b>Lippe</b>	26.06.14	< 25	82	160	190	99	< 25
<b>Wesel</b>							
<b>Rhein</b>	26.06.14	< 25	35	85	72	62	< 25
<b>Lobith</b>							
<b>Rhein</b>	25.06.14	< 25	25	49	53	49	< 25
<b>Stürzelberg</b>							
<b>Ruhr</b>	25.06.14	< 25	61	190	120	87	< 25
<b>Mülheim</b>							
<b>Rhein</b>	24.06.14	< 25	25	50	50	48	< 25
<b>Bad Godesberg</b>							
<b>Sieg</b>	24.06.14	< 25	100	150	170	110	< 25
<b>Menden</b>							
<b>Erft</b>	24.06.14	< 25	60	280	92	81	< 25
<b>Eppinghoven</b>							
<b>Rhein</b>	24.06.14	< 25	< 25	38	39	37	< 25
<b>Bad Honnef</b>							
<b>Wupper</b>	24.06.14	< 25	130	77	230	130	< 25
<b>Opladen</b>							
<b>Ruhr</b>	23.06.14	< 25	28	110	67	35	< 25
<b>Fröndenberg</b>							
<b>Rhein</b>	23.06.14	< 25	31	62	59	51	< 25
<b>Flehe</b>							
<b>Niers</b>	30.06.14	40	210	350	330	270	< 25
<b>Kessel</b>							
<b>Emscher</b>	26.06.14	200	390	1.000	620	400	68
<b>Mündung</b>							

Tabelle 4: Messwerte der ausgewählten Sartane in Abwasserbehandlungsanlagen

Messstelle	Probenahme	Konzentration [ng/l]					
		Losartan	Irbesartan	Valsartan	Candesartan	Telmisartan	Eprosartan
<b>KA MG</b>	08.07.14	170	640	64	880	710	200
<b>Neuwerk</b>							
<b>KA Krefeld</b>	10.07.14	26	58	66	120	180	33
<b>KA Neuss-Süd</b>	10.07.14	30	170	110	250	510	30
<b>KA Grefrath</b>	08.07.14	28	400	220	650	810	42
<b>KA Aachen-Soers</b>	07.07.14	110	870	380	600	420	120
<b>KA Marmagen</b>	07.07.14	80	1200	270	1.100	750	29

Mit freundlicher Unterstützung der Stadt Düsseldorf wurden erste Untersuchungen zum Verhalten der Sartane in der Abwasserbehandlungsanlage Düsseldorf Süd durchgeführt. Hierzu wurde jeweils eine 72h-Mischprobe nach Vorklärung beziehungsweise nach Filtration genommen. Die Untersuchung ergab sehr unterschiedliche Eliminationsraten der verschiedenen Sartane (siehe Abbildung 1), die sich in gleicher Größenordnung auch an einigen Tagesmischproben bestätigen.

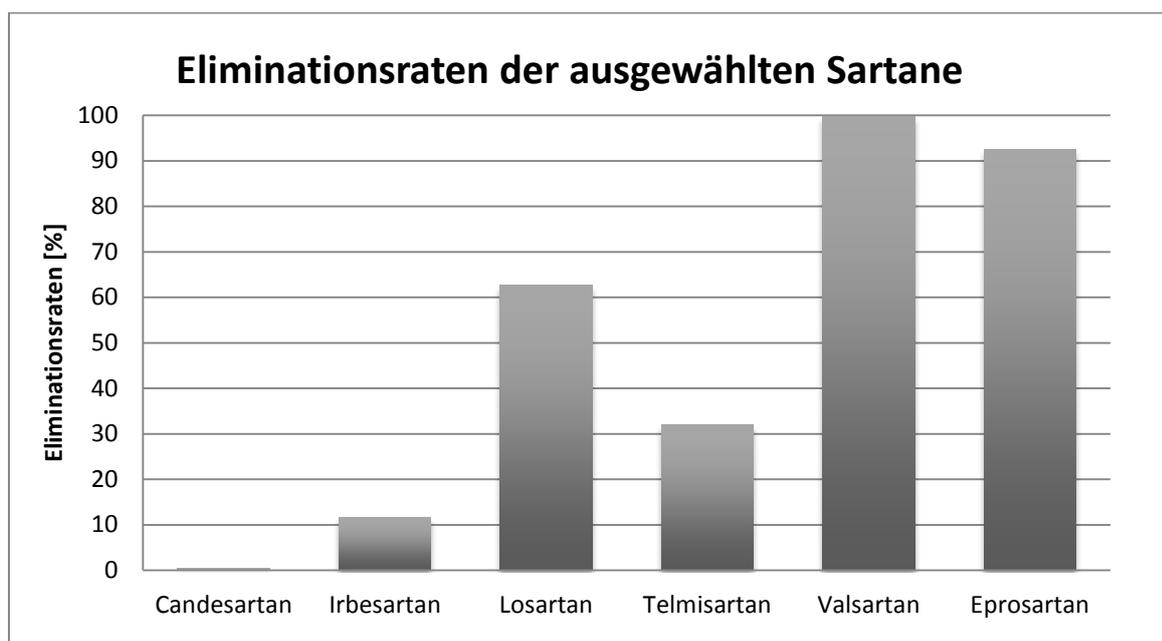


Abbildung 1: Eliminationsraten der verschiedenen Sartane

Ergänzende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Probe nach Filtration einige typische Metaboliten der Sartane enthielt, wovon besonders die Valsartansäure auffällig war und zweifelsfrei identifiziert werden konnte. In der Probe nach Vorklärung konnte die Valsartansäure nicht nachgewiesen werden.

## 4. Bewertung der Relevanz

### 4.1. Relevanz für aquatische Systeme

Die an ausgewählten Messstellen durchgeführte Bestandsaufnahme deutet auf ein ubiquitäres Vorkommen der Sartane in nordrhein-westfälischen Gewässern hin. Als Eintragsquelle sind ausschließlich die Abwasserbehandlungsanlagen anzusehen. Differenziertere Muster und zeitliche Zusammenhänge der Belastung lassen sich aus den verfügbaren Daten nicht ableiten. Auf Grund der vorliegenden Messergebnisse kann nachgewiesen werden, dass die Belastungen in den für die Trinkwassergewinnung genutzten Gewässern teilweise über dem allgemeinen Vorsorgewert von 100 ng/l liegen. Im Rahmen der Untersuchungen ergaben sich Hinweise auf einige möglicherweise gewässerrelevante Transformationsprodukte.

#### 4.1.1. Ableitung der Bewertungsgrundlage für die aquatische Biozönose

Um einen Schwellenwert, bei dem noch kein schädigender Effekt auf die Biozönose zu erwarten ist - eine sog. PNEC (predicted no effect concentration) - ableiten zu können, müssen nach TGD<sup>15</sup> mindestens drei Akuttests mit Spezies aus drei trophischen Ebenen vorliegen. Dies trifft für lediglich zwei der untersuchten Sartane (Valsartan und Telmisartan) zu. Nach TGD lässt sich unter Berücksichtigung des vorgeschlagenen Sicherheitsfaktors 1000 eine PNEC<sub>freshwater</sub> von 90 µg/l für Valsartan und eine PNEC<sub>freshwater</sub> von 1,75 µg/l für Temisartan aus den akuten Effektkonzentrationen (EC<sub>50</sub>, vgl. 2.3) berechnen.

---

<sup>15</sup> Technical Guidance Document on Risk Assessment, EC 2003

Eine sicherere Bewertungsgrundlage bieten erst chronische Toxizitätsstudien. Eine chronische Effektkonzentration wurde jedoch lediglich für Valsartan in einem 72h Algentest abgeleitet.

Insgesamt wird diese verfügbare Datenlage als zu gering eingeschätzt, um daraus eine sichere Bewertungsgrundlage für nordrhein-westfälische Oberflächengewässer abzuleiten. Bis weitere ökotoxikologische Studien verfügbar sind, wird deshalb bis auf weiteres der Präventive Vorsorgewert<sup>16</sup> für pharmakologische aktive Substanzen von 0,1 µg/l als Vergleichswert für jedes der Sartane angewendet.

Der PV bezieht sich auf Jahresdurchschnittskonzentrationen. Für Valsartan und Telmisartan werden die nach TGD bestimmten PNEC zusätzlich als maximal zulässige Höchstkonzentrationen (ZHK) bei der Bewertung berücksichtigt.

#### *4.1.3. Relevanz der Messdaten für die aquatische Biozönose*

Die niedrige Bestimmungsgrenze von 0,025 µg/l erlaubt eine Bewertung aller Sartane anhand des Präventiven Vorsorgewerts (PV) von 0,1 µg/l .

Von insgesamt 84 Messdaten überschreiten 20 Messergebnisse, und damit knapp ein Viertel der Daten, den PV. Dabei ist allerdings zu beachten, dass sich der PV auf Jahresdurchschnittskonzentrationen bezieht, die hier aufgeführten Messergebnisse aber nur Einzelmessungen abbilden. Daher wird zur ersten Abschätzung der Relevanz für die Biozönose zunächst nur eine Überschreitung des doppelten PV durch Einzelmessergebnisse gezählt (entsprechend den Auswertungen für die Quartalsberichte). Die verbleibenden zehn Überschreitungen des doppelten PV verteilen sich auf Irbesartan (2x), Valsartan (3x), Candesartan (3x) und Telmisartan (2x). Losartan und Eprosartan überschreiten den doppelten PV an keiner der untersuchten Messstellen. Die Überschreitungen treten insbesondere an den Messstellen in den abwassergeprägten Gewässern Niers und Emscher

---

<sup>16</sup> In NRW wird für Stoffe, für die weder rechtliche Regelungen noch ökotoxikologisch eindeutig abgeleitete Schwellenwerte existieren, ein präventiver Vorsorgewert als Bewertungsgrundlage angesetzt. Dieser liegt für Stoffe mit spezifischen Wirkmechanismen im niedrigen Konzentrationsbereich, da schon geringe Konzentrationen spezifische Effekte auslösen können. Insbesondere gilt dies für Pflanzenschutzmittel und Arzneimittel, da beide Stoffgruppen für eine gezielte Wirkung in Organismen designet sind und daher Effekte auch auf Nicht-Zielorganismen im niedrigen Konzentrationsbereich wahrscheinlich sind. Für PSM und Arzneimittel wird daher bei unvollständiger Datenlage zum Schutz der aquatischen Biozönose ein präventiver Vorsorgewert (PV) von 0,1 µg/l als Vergleichswert für den Jahresmittelwert angewendet.

auf. Valsartan wurde zusätzlich in der Erft in einer Konzentration über dem 2fachen PV gemessen, Candesartan in der Wupper. Die höchste Überschreitung des PV wurde durch Valsartan an der Emschermündung mit Faktor 10 (1 µg/l) gemessen. Damit liegt diese Einzelmessung allerdings noch immer unter der vorläufig eingesetzten ZHK von 90 µg/l.

#### 4.2. *Human- und Trinkwasserrelevanz*

Durch die europäische Gesetzgebung (Richtlinie 2001/83/EG) ist ein zentrales und dezentrales Zulassungsverfahren für Humanarzneimittel in der EU etabliert. Im Rahmen dieser Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzw. den nationalen Arzneimittelbehörden erfolgt auch eine Prüfung des gesundheitlichen Nutzens, d.h. der therapeutischen Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischen Qualität. Die Zulassung gilt für die im Verfahren festgelegten Indikationen und therapeutischen Dosen und ist auf fünf Jahre befristet. Für das dezentrale Zulassungsverfahren von Humanarzneimitteln ist in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) zuständig. Sartane sind nach dem deutschen Arzneimittelgesetz verschreibungspflichtig. Derzeit liegen Zulassungen für acht Sartane in Deutschland vor.

In der TrinkwasserV sind Arzneimittel nicht explizit geregelt. Für die Sartane liegen daher keine Trinkwasser-Grenzwerte vor. Die Trinkwasserkommission bzw. das Umweltbundesamt hat jedoch für Stoffe, deren humantoxikologische bewertbare Datenbasis nicht gegeben oder unvollständig ist, und deren mögliche Anwesenheit im Trinkwasser nicht durch einen Grenzwert geregelt ist, einen pragmatischen Gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) als Bewertungsbasis empfohlen.<sup>17, 18</sup>

Nach dem GOW-Konzept der Trinkwasserkommission bzw. des Umweltbundesamtes wird der GOW unter dem Gesichtspunkt der gesundheitlichen Vorsorge in einem Bereich von 0,01-3,0 µg/l in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus festgelegt. Der Wert wird so niedrig angesetzt, dass auch bei lebenslanger Aufnahme kein Anlass zur Besorgnis besteht. Der GOW gilt nur vorläufig, bis ein Trinkwasserleitwert für die jeweilige Substanz vorliegt. Im Internetportal des UBA ist eine Liste von Substanzen, für die ein GOW abgeleitet worden ist,

---

<sup>17</sup> UBA 2003, Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht (Bundesgesundheitsblatt)

<sup>18</sup> UBA 2012, Maßnahmen zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihrer Rückstände in das Rohwasser zur Trinkwasseraufbereitung (Bundesgesundheitsblatt)

hinterlegt. Für die untersuchten Sartane sind danach bisher keine GOW als Bewertungsbasis festgelegt worden.<sup>19</sup>

Anhand der vorliegenden Literatur ist davon auszugehen, dass die sechs gemessenen Sartane teratogen und nicht genotoxisch und neurotoxisch sind.<sup>20, 21</sup> Teratogene Wirkungen wurden jedoch erst bei deutlich höheren Konzentrationen festgestellt. Daher sind nach dem GOW-Konzept nach heutigem Kenntnisstand, bei Einhaltung eines Wertes für diese Sartane von  $\leq 1,0 \mu\text{g/l}$  (Stoffsumme) im Trinkwasser keine relevanten gesundheitlichen Wirkungen auf den Menschen zu erwarten. Die Einzelkonzentrationen der Sartane sind in nicht abwassergeprägten Gewässern nicht höher als  $1,0 \mu\text{g/l}$ . Aber da nicht auszuschließen ist, dass wegen ähnlicher Wirkung Summationseffekte auftreten, wird im Folgenden die Bewertung anhand der Gesamtbelastung mit allen sechs gemessenen Sartanen vorgenommen.

Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den Messstellen in Tabelle 3 außer Niers-Kessel und Emschermündung um trinkwasserrelevante Gebiete handeln könnte. Die Einzelverbindungen überschreiten an keiner trinkwasserrelevanten Messstelle  $1,0 \mu\text{g/l}$ . An der Messstelle Wupper Opladen wurde die maximale Konzentration von  $567 \text{ ng/l}$  für Sartane insgesamt (Stoffsumme) ermittelt. Zu zwei weiteren ebenfalls in Deutschland zugelassenen Sartanen (Olmesartan und Azilsartan) liegen keine quantitativen Daten vor.

**Fazit:** Bei den Messstellen wird eine Gesamtkonzentration für die sechs untersuchten Sartane von  $1,0 \mu\text{g/l}$  (Stoffsumme) nicht überschritten. Nach heutigem Kenntnisstand ist daher für diese Sartane keine gesundheitliche Relevanz für den Menschen zu erwarten, sofern es sich um trinkwasserrelevante Oberflächengewässer handelt. Bei der Bewertung sind die zwei weiteren ebenfalls in Deutschland zugelassenen Sartane Azilsartan und Olmesartan nicht berücksichtigt worden. Auch weitere mögliche Expositionspfade sind nicht einbezogen worden. Zu den Metaboliten und Transformationsprodukten der Sartane können keine Aussagen getroffen werden, da hierzu keine quantitativen Daten vorliegen.

---

<sup>19</sup> UBA 2014, Liste der nach GOW bewerteten Stoffe, Stand 01/2014, Abfrage 05.11.2014 (In der Liste hat das UBA für 2014 eine Aktualisierung angekündigt. Im Zuge dessen soll eine Harmonisierung der gesundheitlichen Orientierungswerte in Bezug zu den bisher vorgenommenen Substanzbewertungen und gleichzeitig eine Reevaluierung der Bewertungsgrundlagen erfolgen)

<sup>20</sup> NLM, HSDB, 2003, 2007, <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm>

<sup>21</sup> EMA CHMP, 2006, Scientific Discussion Aprovel (Irbesartan)

## 5. Ausblick

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens in den Gewässern in NRW, den mehrfachen Überschreitungen des präventiven Vorsorgewertes und der stark zunehmenden Verschreibungszahlen wurden bereits drei der sechs Sartane (Valsartan, Candesartan und Losartan) in die Routineuntersuchung aufgenommen. Die übrigen Sartane werden weiter beobachtet und können jederzeit in ein regelmäßiges Monitoringprogramm aufgenommen werden.

Sofern sich die Verordnung von Sartanen in den nächsten Jahren weiter drastisch erhöht oder ökotoxikologische Daten vorliegen, die eine Relevanz der Sartane nahelegt, wird das Messprogramm wiederholt und gegebenenfalls eine Modellierung durchgeführt werden. Soweit Referenzsubstanzen für die Metaboliten zur Verfügung stehen, werden diese ebenfalls bei den Routineuntersuchungen zu berücksichtigen sein.

## 6. Impressum

### Herausgeber

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz

Nordrhein-Westfalen (LANUV)

Leibnizstraße 10, 45659 Recklinghausen

Telefon 02361 305-0

Telefax 02361 305-3215

E-Mail: [poststelle@lanuv.nrw.de](mailto:poststelle@lanuv.nrw.de)

### Ansprechpartner für ECHO:

Dr. Klaus Furtmann, [klaus.furtmann@lanuv.nrw.de](mailto:klaus.furtmann@lanuv.nrw.de), Tel. 0211-1590-2321