



ECHO-Stoffbericht

Statine (Cholesterinsenker)

Zusammenfassung

Von den Arzneistoffen Simvastatin und Atorvastatin als Leitparameter für Statine konnten im Rahmen einer kursorischen Aufnahme der Belastungssituation in NRW lediglich das Atorvastatin in einer untersuchten Abwasserprobe und einer Probe der Emschermündung im Spurenbereich (10 – 20 ng/l) nachgewiesen werden. Alle übrigen Untersuchungen blieben ohne Befund.

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

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 4 Wochen eine Relevanzaussage getroffen werden. Das Programm beinhaltet jeweils eine rasche Methodenentwicklung und die Durchführung eines an die Fragestellung angepassten Messprogramms unter Verwendung von Tandemmassenspektrometrie nach flüssigkeitschromatographischer Trennung (LC/MS/MS) oder Gaschromatographie gekoppelt mit massenselektivem Detektor (GC-MS).

ECHO-Stoffberichte können unter www.lanuv.nrw.de abgerufen werden.

Veranlassung

Statine werden im medizinischen Bereich hauptsächlich bei Fettstoffwechselstörungen als Cholesterinsenker und zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Herzkrankheiten eingesetzt. Von allen Medikamenten, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, weisen Statine die höchste Wirksamkeit auf. Wichtige Vertreter dieser Arzneistoffe sind Simvastatin und Atorvastatin (Wirkstoff in Lipitor®).

Um die Gewässerrelevanz dieser Stoffe einschätzen zu können, wurde ein Analysenverfahren erarbeitet und aktuelle Proben der Überblicksmessstellen im Rahmen des Echo-Projektes auf Simvastatin und Atorvastatin untersucht.

Eigenschaften der Stoffgruppe, Auswahl der Analyten

Auswahl der Analyten

Simvastatin und Atorvastatin wurden als Leitparameter ausgewählt, weil sie zu den am häufigsten eingesetzten Statinen gehören¹.

Charakterisierung

In Abbildung 1 sind die Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin dargestellt.

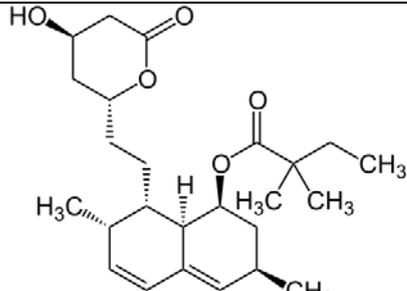
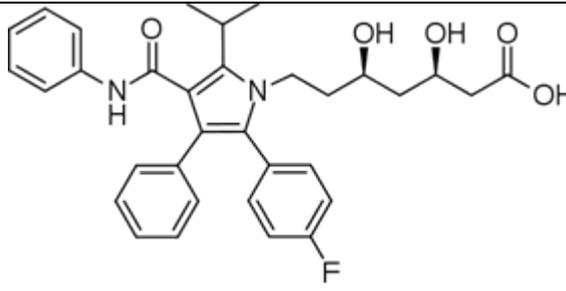
<p>Simvastatin (1S,3R,7S,8S,8aR)-8- {2-[(2R,4R)-4-Hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl}- 3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen- 1-yl-2,2-dimethylbutanoat $C_{25}H_{38}O_5$ M 418,6 g/mol CAS-Nr. 79902-63-9 Löslich in Methanol</p>	<p>Atorvastatin (3R,5R)-7-[2-(4-Fluorphenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptansäure $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ M 558,65 g/mol CAS-Nr. 134523-00-5 Löslich in Methanol</p>
 <p>The structure shows a hexahydronaphthalene core with a 2,2-dimethylbutanoate ester group at position 1, a methyl group at position 3, and a 2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl side chain at position 7.</p>	 <p>The structure features a pyrrole ring substituted with an isopropyl group, a phenyl group, a 4-(phenylcarbamoyl) group, and a 2-(4-fluorophenyl) group. The pyrrole nitrogen is connected to a 3,5-dihydroxyheptanoic acid chain.</p>

Abbildung 1: Strukturformeln und Informationen zu Simvastatin und Atorvastatin

¹Schwabe; Arzneiverordnungsreport 2012

Verwendung

Statine gehören zur Wirkstoffklasse der Lipidsenker. Während in 2001 noch 518 Millionen Tagesdosen Statine in Deutschland verschrieben wurden, sind es 2011 bereits 1,5 Milliarden Dosen. Dabei nimmt Simvastatin als Leitsubstanz im Jahr 2011 mit einem Anteil von 88 % innerhalb der Statine² eine dominierende Rolle ein¹.

Eigenschaften

Statine mit der Ausnahme von Pravastatin³ sind relativ hydrophob. Daher ist es wahrscheinlich, dass sie bei der Abwasserbehandlung hauptsächlich im Klärschlamm verbleiben. Dafür sprechen auch die Log K_{OW} -Werte, die im Bereich von ca. 4 bis 6⁴ für Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin und Lovastatin liegen. Auch die K_{OC} -Werte (100 bis ca. 8400) der 4 Statine lassen eher eine Absorption an Klärschlamm erwarten. Angaben zu ihrer biologischen Abbaubarkeit liegen bisher nicht vor. Angaben zur aquatischen Ökotoxizität liegen bislang hauptsächlich für Simvastatin und Atorvastatin vor. Trotz des hohen Verbrauchs von Statinen sind das Umweltverhalten und die von der Stoffgruppe ausgehenden Effekte weitgehend unbekannt.⁵

Literaturdaten zum Vorkommen

In der Literatur finden sich bisher wenige Angaben zum Vorkommen von Statinen in der Umwelt.

In einem Übersichtsartikel wird eine Atorvastatinkonzentration von 15 ng/l in einem kanadischen Gewässer genannt⁶.

Außerdem wurden Konzentrationen von Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin und Pravastatin in einer unbehandelten Abwasserprobe im Bereich von 4 –117 ng/ l und Konzentrationen in einer behandelten Abwasserprobe im Bereich von 1–59 ng/L in einer kanadischen Kleinstadt gemessen. Aber lediglich Atorvastatin konnte in einem kanadischen Oberflächenwasser mit einer Konzentration von 1 ng/L nachgewiesen werden.⁷

Des Weiteren werden Konzentrationen für Atorvastatin und Pravastatin im RIWA-Jahresbericht 2011 für drei Messstationen im niederländischen Teil des Rheins genannt. Atorvastatin erreicht hier an der Messstelle Nieuwegein einen Höchstwert von 0,53 µg/L.⁸

² Arzneimittel-Atlas 2012

³ Jelić et al; Occurrence and Elimination of Pharmaceuticals During Conventional Wastewater Treatment; Handbook of Environmental Chemistry 19,2012; S.1–24

⁴ ChemIDplus Lite

⁵ Piecha (2005): "Stability and degradation studies of cholesterol-lowering statin drugs"

⁶ Monteiro, Boxall; Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment; Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 202,2010; S.83

⁷ Miao & Metcalfe; Determination of cholesterol-lowering statin drugs in aqueous samples using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry: Journal of Chromatography A, 998, 2003; S.133

⁸ RIWA-Jahresbericht 2011

Stoffbewertung

Ein spezifischer Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW) liegt nicht vor. Im Falle von Humanarzneimittelwirkstoffen kann aufgrund einer UBA-Empfehlung⁹ als trinkwasserspezifischen Zielwert der allgemeinen Vorsorgewert VWa = 0,1 µg/l herangezogen werden.

Rechtliche Regelungen

Atorvastatin und Simvastatin sind verschreibungspflichtige Medikamente gemäß Arzneimittelgesetz.

Messprogramm

Für die kursorische Bestandsaufnahme wurden 12 Proben aus Oberflächenwasser (Emscher, Erft, Lippe, Niers, Rhein (3), Ruhr (3), Sieg und Wupper) und eine Abwasserprobe aus der Abwasserbehandlungsanlage KA Düsseldorf Süd untersucht.

Analytik

Für die Stoffgruppe wurde im LANUV NRW im Rahmen des Projektes ECHO kurzfristig eine Methode etabliert und validiert. Ein genormtes Verfahren ist nicht verfügbar.

Besondere Anforderungen an die Probenahme bestehen nicht.

Die Bestimmung der Statine erfolgt durch direkte Injektion der Wasserprobe. Die Stoffe werden an einer polar modifizierten RP-C18 –Säule durch Gradientenelution mit Acetonitril/Wasser in Gegenwart eines Ammoniumacetatpuffers chromatographisch voneinander getrennt und massenspektrometrisch im MRM-Modus (ESI) mit jeweils zwei Massenübergängen nachgewiesen (Simvastatin, (NH₄-Addukt) m/z 436,3 > m/z 199,2, m/z 285,2 ; Atorvastatin, (M+H) m/z 559,2 > m/z 440,2, m/z 250,1).

Die unteren Anwendungsgrenzen (UAWG) liegen für Simvastatin bei etwa 25 ng/l und für Atorvastatin bei 10 ng/l. Hierbei beträgt das Signal-Rauschverhältnis für den jeweils intensivsten Massenübergang bei Simvastatin S/N 15:1 und bei Atorvastatin S/N 130:1.

Blindwerte treten nicht auf.

Zur quantitativen Bestimmung wurde eine externe Kalibrierung mit linearer Regression zugrunde gelegt und alle Proben als Originalproben und mit einer Aufstockung gemessen.

Die hieraus ermittelten Wiederfindungsraten wurden zur Korrektur der Ergebnisse herangezogen, sie lagen für Atorvastatin in einem Bereich von 60-87 %.

⁹ UBA, 2011, Empfehlung für Maßnahmen zur Senkung von Arzneistoffbelastungen im Rohwasser für die Trinkwasseraufbereitung

Ergebnisse

Die analytische Bestimmung von Simvastatin und Atorvastatin ist möglich. Mit dem im LANUV entwickelten Verfahren kann eine Bestimmungsgrenze für Oberflächenwasser bei 10 ng/l bzw. 25 ng/l erreicht werden. Mit dem hier vorliegenden Bericht sind erstmals Daten über das Vorkommen von Statinen in der aquatischen Umwelt in NRW verfügbar.

Atorvastatin wurde lediglich in der Emscher (Mündung) und im Ablauf einer Kläranlage gefunden. Die Konzentrationen entsprechen hierbei 16 bzw. 13 ng/l.

Simvastatin wurde in keiner der untersuchten Proben nachgewiesen.

Tabelle 1: Messwerte der untersuchten Statine in unterschiedlichen Wässern

Messstelle	Probenahme	Simvastatin <i>β</i> (ng/l)	Atorvastatin <i>β</i> (ng/l)
Niers bei Kessel	04.01.2013	< 25	< 10
Rhein, WkSt Süd/Bad Honnef	08.01.2013	< 25	< 10
Sieg bei Menden	08.01.2013	< 25	< 10
Wupper bei Opladen	08.01.2013	< 25	< 10
Erft bei Eppinghoven	08.01.2013	< 25	< 10
Ruhr bei Hattingen	08.01.2013	< 25	< 10
Rhein, Düsseldorf-Flehe	09.01.2013	< 25	< 10
Ruhr bei Fröndenberg	09.01.2013	< 25	< 10
Ruhr bei Mülheim Kahlenberg	09.01.2013	< 25	< 10
Rhein, WkSt Nord/Kleve-Bimmen	10.01.2013	< 25	< 10
Emscher, Mündung	10.01.2013	< 25	16
Lippe bei Wesel	10.01.2013	< 25	< 10
Ablauf KA Düsseldorf-Süd	11.01.2013	< 25	13

Einschätzung

Die Bestandsaufnahme „Statine“ hat nur eine geringe Belastung der Gewässer in NRW ergeben. Aus den Analysendaten lassen sich keine Quellen ableiten, differenziertere Muster und zeitliche Zusammenhänge der Belastung lassen sich nicht ableiten.

Weiteres Vorgehen

Auf Grund der Ergebnisse wird vom LANUV für eine intensive Befassung mit der Stoffgruppe der Statine als Belastungsträger für die aquatische Umwelt derzeit kein Bedarf gesehen. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der Stoffpriorisierung für die Statine, in der die Statine als derzeit nicht gewässerrelevante Stoffe eingestuft werden. Eine Überwachung der Stoffgruppe im Gewässer sollte aber über einen Leitparameter erfolgen (siehe LANUV-Fachbericht „Priorisierung und Risikobewertung von Spurenstoffen mit potenzieller Relevanz

für nordrhein-westfälische Gewässer“ (noch nicht veröffentlicht)). Aus diesem Grund soll der Wirkstoff Atorvastatin als Parameter in ein bestehendes und im Gewässermonitoring eingesetztes Verfahren aufgenommen werden, so dass er ohne zusätzlichen Aufwand miterfasst werden kann. Angesichts der ständig zunehmenden Zahl der verschriebenen Dosen kann so eine Veränderung der Belastungssituation sofort erkannt werden.

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

Ansprechpartner für ECHO:

Dr. Klaus Furtmann, klaus.furtmann@lanuv.nrw.de, Tel. 0211-1590-2321