

2015

oekotoxzentrum
centre ecotox



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

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Azithromycin*

Ersterstellung: 10.05.2010

1. Aktualisierung: 23.12.2015 (Stand der Datenrecherche)

20.09.2016 (Einarbeitung des Gutachtens)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

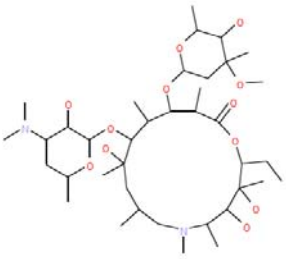
CQK (AA-EQS): 0.019 µg/L = 19 ng/L (vor Aktualisierung 0.09 µg/L)

AQK (MAC-EQS): 0.18 µg/L (vor Aktualisierung: 0.09 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 für Azithromycin. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. **EXP** = experimentell erhobene Werte, **EST** = geschätzte Werte

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one	Drugbank 2010
Pharmazeutische Produktgruppe	Makrolid-Antibiotikum	Drugbank 2010
Chemische Gruppe	Makrolide	
Strukturformel		Sparc 2010
CAS-Nummer	83905-01-5	Drugbank 2010
EINECS-Nummer	nicht verfügbar	
Summenformel	C ₃₈ H ₇₂ N ₂ O ₁₂	SRC PhysProp Database 2010
SMILES-code	CCC1OC(=O)C(C)C(OC2CC(C)(OC)C(O)C(C)O2)C(C)C(OC2OC(C)CC(C2O)N(C)C)C(C)(O)CC(C)CN(C)C(C)C(O)C1(C)O	Drugbank 2010
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	748.98	Drugbank 2010
Schmelzpunkt (°C)	114 (keine Angabe ob EXP oder EST), 349.84 (EST)	SRC PhysProp Database 2010, EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Siedepunkt (°C)	846.6 (EST)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	3.53*10 ⁻²² (EST)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	5.37*10 ⁻²⁴ (EST)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)

Eigenschaften	Wert	Referenz
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	0.062 (EST), 514 (EST) 7.09 (EST)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008) Drugbank 2016 SRC PhysProp Database 2010
pK _a	pK _{a1} 8.74 (EXP), pK _{a2} 9.45 (EXP)	McFarland <i>et al.</i> 1997
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	4.02 (EXP mit „Sirius PCA 101 Potentiometric System“), 3.24 (EST)	McFarland <i>et al.</i> 1997, EPI-Suite 4.0
Boden/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{oc}) oder Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient log K _p)	K _{oc} : 3.50 (EST - MCI Methode), 1.68 (EST - K _{ow} Methode)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)

3. Allgemeines

Anwendung: Azithromycin ist ein Makrolidantibiotikum zur Behandlung von schwachen bis mässigen Infektionen durch *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* (Drugbank 2010)

Wirkungsweise: Azithromycin bindet an die 50S Untereinheit der bakteriellen 70S Ribosomen. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Protein Synthese in Bakterienzellen (Drugbank 2010). Da Cyanobakterien ebenfalls 70S Ribosomen mit 50S Untereinheit besitzen, kann eine höhere Sensitivität dieser Gruppe vermutet werden.

Analytik: Azithromycin kann in Wasserproben mittels Festphasenextraktion (SPE) und LC-MS/MS) bestimmt werden. Die Bestimmungsgrenze für die Methode wurde von Ginebreda *et al.* (2010) mit 1 ng/L angegeben.

Stabilität: Der abiotische Abbau von Azithromycin wurde von Zhang *et al.* (2009) untersucht. Die längste Halbwertszeit von 38.2 Monaten ergab sich in wässriger Lösung (Kalium-Phosphat gepuffert) bei pH 6.3 und 25°C. Bei tieferen pH Werten ist die Halbwertszeit deutlich kleiner und bei höheren pH Werten ist die Halbwertszeit ebenfalls geringer (Zhang *et al.* 2009). Tong *et al.* (2011) untersuchten den photolytischen Abbau von Azithromycin. Unter starker künstlicher Bestrahlung in HPLC-Wasser oder verschiedenen artifiziellen Süsswasser-Medien wurden Halbwertszeiten von 20 Stunden bis zu 1.1 Stunden bestimmt. In natürlichem Flusswasser und direkter Bestrahlung mit Sonnenlicht, ergab sich eine Halbwertszeit von ca. 5 Tagen. Verschiedene Photoabbauprodukte wurden in den experimentellen Medien,

aber auch in natürlichem Flusswasser identifiziert, deren toxikologische Wirkung wurde aber nicht untersucht. Der Hersteller von Azithromycin testete die Stabilität und den Verbleib Azithromycins unter aeroben und anaeroben Bedingungen in Wasser- oder Sediment-Wasser-Systemen nach OECD TG 308 (OECD 2002) und bestimmte Halbwertszeiten von 21.4 d (17.1 d anaerob) und 23.1 d respektive (Ericson 2007).

Insgesamt kann daher für alle Kurzzeitexpositionen bei moderaten Lichtverhältnissen, sowie Langzeitexpositionen bei denen das Testmedium und die Testsubstanz periodisch oder kontinuierlich erneuert wurde (semi-statisch und Durchfluss) davon ausgegangen werden, dass die Testkonzentrationen stabil waren. Die analytische Validierung der Testkonzentrationen ist somit nur lediglich für Langzeitexpositionen (> 96 h) ohne Nachdosierung der Testsubstanz als zwingendes Kriterium für die Validität anzusehen.

Existierende EQS: Es liegen derzeit keine EQS-Vorschläge aus anderen Ländern vor.

4. Ökotoxikologische Parameter

Tabelle 2: Effektdatensammlung für Azithromycin. 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 EQS-Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführten Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (e.g. bei EQS-relevanten Studien). 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).

Effektdatensammlung										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert [µg/L]	Notiz	Validität	Literaturquelle
akute Effektdaten										
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Biomasse	72	h	EC50	=	0.94	F	1 ²	Mattson 2016
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>1.8</u>	F	1 ²	Mattson 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Biomasse	72	h	EC50	=	3.7	F	1 ²	Mattson 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate	72	h	EC50	=	<u>8.4</u>	F	1 ²	Mattson 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstum (Fläche unter Kurve)	96	h	EC50	=	19	C, S	R3, C1	Harada <i>et al.</i> 2008 (neu bewertet)
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Wachstumsrate (Fluoreszenz)	96	h	EC50	=	500	C, S	R3, C2	Minguez <i>et al.</i> 2014
Fadenwürmer	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Überleben	72	h	LC50	=	411000	Y	R4, C4	Zhou <i>et al.</i> 2012
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC 50	>	10000	C, S	R3, C1	Harada <i>et al.</i> 2008 (neu bewertet)
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100000	C, S	R3, C2	Minguez <i>et al.</i> 2014
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	<u>120000</u>	F	1	Mattson 2010
Kleinkrebse	<i>Daphnia spp.</i>	keine Angabe	keine Angabe		EC50	=	120000		4	FDA-CDER 1996 zitiert in Webb 2001
Kleinkrebse	Amphipode	keine Angabe	keine Angabe		EC50	>	120000		4	FDA-CDER 1996 zitiert in Webb 2001
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>84000</u>	F	1 ²	Mattson 2016
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	NOEC	=	84000	F	1 ²	Mattson 2016

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.

² Für die von Mattson (2016) zur Verfügung gestellten Endpunkte wurde eine Validität von 1 angenommen, basierend auf einer vorherigen Rücksprache mit der Firma Pfizer (siehe Kommentar auf der folgenden Seite).

Effektdatensammlung										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert [µg/L]	Notiz	Validität	Literaturquelle
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Embryoteratogenität	96	h	EC50	>	10000	C, S	R3, C1	Harada <i>et al.</i> 2008 (neu bewertet)
akute Daten marin										
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i>	Lumineszenz	15	min	EC50	>	10000	C, E, S	R3, C1	Harada <i>et al.</i> 2008 (neu bewertet)
Algen	<i>Skeletonema marinoi</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	214	C, E, S	R3, C2	Minguez <i>et al.</i> 2014
Kleinkrebse	<i>Artemia salina</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100000	C, E, S	R3, C2	Minguez <i>et al.</i> 2014
subchronische und chronische Daten										
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Biomasse	72	h	NOEC	=	0.19	F	1 ²	Mattson 2016
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	0.19	F	1 ²	Mattson 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstumsrate	72	h	NOEC	=	1.8	F	1 ²	Mattson 2016
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstum (Fläche unter der Kurve)	96	h	NOEC	=	5.2	C, S	R3, C1	Harada <i>et al.</i> 2008 (neu bewertet)
Kleinkrebse	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Reproduktion	7	d	NOEC	=	4.4	F	1	Mattson 2010
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	FELS (fish early life stage) Test nach OECD Test Guideline 210 (OECD, 1992).	32 ³	d	NOEC	=	4600	F	1 ²	Mattson 2016

Notizen:

- A gemessene Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet
- B nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung ± 20 % der Nominalen (zumindest bei Testende)
- C nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet
- D Keine Angabe darüber ob nominale oder gemessene Konzentration verwendet wurde
- E Keine Angaben zur Salinität.
- F Keine Angaben zur chemischen Analytik und zur Expositionsmethode
- R Exposition: semi-statisch
- kA Keine Angaben vorhanden
- S Exposition: statisch
- T Exposition in Durchfluss-System
- Y Publikation nicht bewertbar, da in Chinesischer Sprache verfasst

Kommentar:

Die auf www.fass.se (Fass 2010, Mattson 2010) publizierten Daten zu Azithromycin, sowie die unter der Referenz „Mattson 2016“ aufgeführten Daten wurden mittels persönlicher Rücksprache mit der Firma, die die Daten zur Verfügung gestellt hat, validiert. Die Originalberichte konnten leider nicht eingesehen werden, da es gegen die Firmenpolitik verstiesse. Bengt Mattson, die Ansprechperson bei der Firma, welche die Daten für die Umweltrisikobewertung im Rahmen der Medikamentenzulassung erheben liess (Pfizer AB), hat aber mitgeteilt, dass alle Daten unter Berücksichtigung der Grundsätze der guten Laborpraxis (GLP) erhoben wurden. In Kapitel 2.6.2.1 des TGD for EQS (EC 2011) steht dazu: "Studies that have been performed to 'Good Laboratory Practice' (GLP) and submitted under a regulatory regime may be taken at 'face value' without further review. This is because they have already been reviewed by a competent authority and there is a precedent for their acceptability." Daher wurden die Studien unter Vorbehalt als valide für die Ableitung von Umweltqualitätsnormen eingestuft.

³ Dieser Wert wird angenommen, da die Testdauer so in der OECD guideline 210 für *Pimephales promelas* vorgeschlagen wird. Die tatsächliche Testlänge war nicht angegeben.

5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

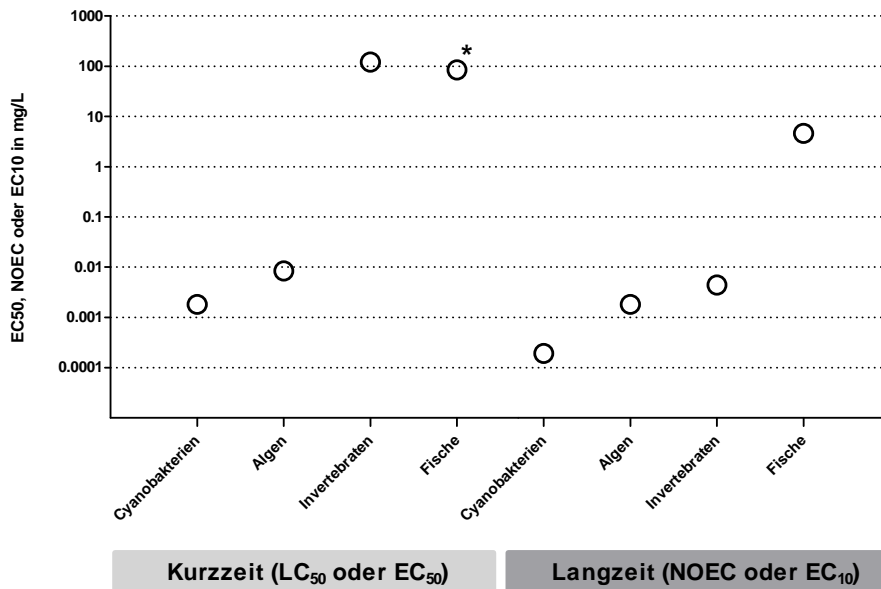


Abb.1: Kurzzeit- und Langzeit-Effektkonzentrationen von Azithromycin für aquatische Organismen. Mit Sternchen (*) sind "grösser als" Werte gekennzeichnet.

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

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Azithromycin

Tab.3: Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Azithromycin.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	NOEC	1.8	Mattson 2016
Krebstiere	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC	4.4	Mattson 2010
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC	4'600	Mattson 2016
Weitere				
Primärproduzenten (Cyanobacterium)	<i>Microcystis aeruginosa</i>	NOEC	0.19	Mattson 2016

Es liegen belastbare NOEC-Werte für drei Arten aus den drei trophischen Ebenen des Basisdatensatzes (Algen, Kleinkrebsen und Fische) vor. Ausserdem liegen Daten für ein Cyanobakterium (früher: Blaualgen) vor, welches ebenfalls zu den Algen gezählt werden kann. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt bei 0.19 µg/L für das Cyanobakterium *Microcystis aeruginosa* (Mattson 2016). Zur Ableitung des AA-EQS wird die AF-Methode gewählt. Dabei wird ein Assessmentfaktor (AF) von 10 gewählt, da zum einen Effektdaten für Vertreter aus den drei trophischen Ebenen des Basisdatensatzes vorliegen, und weil mit *Microcystis aeruginosa* vermutlich ein Vertreter einer der sensitivsten Gruppen vorliegt. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 0.19 \mu\text{g/L} / 10 = 0.019 \mu\text{g/L} \approx \mathbf{19 \text{ ng/L}}$$

8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung mit der AF-Methode

Tab. 4: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Azithromycin.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Primärproduzenten	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	EC50	8.4	Mattson 2016
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	EC50	120'000	Mattson 2010
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	EC50	> 84'000	Mattson 2016
Weitere				
Primärproduzenten (Cyanobakterien)	<i>Microcystis aeruginosa</i>	EC50	1.8	Mattson 2016

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	
2	1 mg/L-10 mg/L	
1	< 1mg/L	X

Es liegen valide Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vor, allerdings sind nur für die Organismengruppen der Algen/Cyanobakterien und Kleinkrebse exakte Werte verfügbar, während für Fische lediglich ein nicht exakter LC50 > 84 mg/L recherchiert werden konnte.

Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann nun die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. In der Regel basiert der MAC-EQS auf dem EC50 der sensitivsten Studie und einem AF von 100. Allerdings ist es nach dem TGD for EQS (EC 2011) zulässig den AF auf 10 zu senken, wenn der Wirkmechanismus bekannt ist und ein Vertreter der sensitivsten taxonomischen Gruppe im Datensatz vorhanden ist. Aufgrund des Wirkmechanismus (Antibiotikum) können die Cyanobakterien als eine der empfindlichsten taxonomischen Gruppen angenommen werden. Es wird daher die Anwendung der AF-Methode mit einem Assessmentfaktor von 10 vorgeschlagen, woraus sich folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium ableitet:

$$\text{MAC-EQS} = 1.8 \mu\text{g/L} / 10 = \mathbf{0.18 \mu\text{g/L}}$$

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 nur wenige Daten zur Abschätzung des Bioakkumulationspotentials von Azithromycin vor. Verlässliche BMF oder BCF-Werte konnten nicht recherchiert werden. In Köcherfliegen wurden experimentell Bioakkumulationsfaktoren (BAF) bezogen auf das Plasma bestimmt, mit Werten zwischen 5000 und 34000 (Grabicova *et al.* 2015). Diese Werte überstiegen einen vorhergesagten BCF Wert von 29 um ein vielfaches, während die Vorhersage für andere Pharmazeutika eher zutraf. Da die Konzentration von Azithromycin im Wasser gering war, aber eine signifikante Konzentration in den Organismen gemessen wurde, vermuten die Autoren eine nicht quantifizierte Aufnahme von Azithromycin welches an Partikel gebunden war. In einer anderen Studie wurde die Akkumulation von Azithromycin im Gewebe von Fischen (*O. tshawytscha*) untersucht, welche während 14 Tagen mit 30 mg Azithromycin pro kg Körpergewicht gefüttert wurden (Fairgrieve *et al.* 2005). In dieser Studie wurde kein BMF bestimmt, das Wachstum der exponierten Fische war aber nur marginal inhibiert und es wurden keine histopathologischen Veränderungen festgestellt. Eine Untersuchung der Eliminationskinetik nach Exposition ergab eine Halbwertszeit von 14.7 Tagen. Azithromycin persistierte für ≥ 76 d im Gewebe von *O. tshawytscha*.

Da keine verlässlichen BCF Werte vorliegen, können BCF vom $\log K_{OW}$ abgeschätzt werden. Nach ECHA (2012) kann davon ausgegangen werden, dass grössere Moleküle (> 700 g/mol) ein geringeres Biokonzentrationspotential aufweisen (BCF <5000). Da die molare Masse von Azithromycin mit 749 g/mol nur geringfügig darüber liegt, scheint die im TGD for EQS Abschätzungsmethode hinreichend genau zu sein. Der $\log K_{OW}$ beträgt 4.02. Daraus ergibt sich:

$$\log \text{BCF}_{\text{Fisch}} = 0.85 \times \log K_{OW} - 0.70 = 2.717$$

$$\text{BCF}_{\text{Fisch}} = 522, \text{ nach dem TGD for EQS kann diesem Wert ein BMF von 1 zugeordnet werden.}$$

Es konnte kein verlässlicher $\text{PNEC}_{\text{Oral}}$ gefunden werden, um einen $\text{EQS}_{\text{Biota}}$ abzuleiten. Es konnten lediglich LC50 Daten für Azithromycin-dihydrate für Mäuse gefunden werden (Pfizer 2015). Der LD50 (oral) beträgt für männliche Mäuse 3000 mg/kg und für weibliche Mäuse 4000 mg/kg. Studiendetails liessen sich nicht recherchieren.

Ein sekundäres Intoxikationsrisiko lässt sich zur Zeit nicht genauer bestimmen, kann aber explizit nicht ausgeschlossen werden.

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Azithromycin umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und den Langzeittoxizitäten. In beiden Fällen stellen die Cyanobakterien die empfindlichste Organismengruppen dar, was dem bekannten Wirkmechanismus von Azithromycin entspricht. Bei den Studien zur chronischen Toxizität zeigen die Algen und Kleinkrebse eine sehr ähnliche Empfindlichkeit. Die für Azithromycin hergeleiteten MAC-EQS und AA-EQS von 180 ng/L und 19 ng/L sollten einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten. Ein mögliches Risiko einer sekundären Intoxikation lässt sich derzeit nicht ausschließen.

11. Änderungen gegenüber der Version vom 10.05.2010

Effektdaten aus der Studie von Harada *et al.* (2008) wurden nachbewertet und invalidiert. Es wurden aber auch eine Reihe aktueller und valider Effektdaten hinzugefügt. Mit Ausnahme der Studie von Minguez *et al.* (2014) stammten all diese von Pfizer (Mattson 2016). Im Falle des chronischen Qualitätskriteriums konnte dadurch der Basisdatensatz komplettiert werden, wodurch sich der AF auf 10 reduzierte. Da aber ein NOEC von 0.19 µg/L (Cyanobakterium) hinzukam, reduzierte sich der AA-EQS Vorschlag trotzdem von 90 auf 19 ng/L. Im Falle des akuten Qualitätskriteriums erhöhte sich der MAC-EQS Vorschlag von vormals 90 ng/L auf 180 ng/L (0.18 µg/L), da sich aufgrund der neuen Daten herausstellte, dass sich der zuvor verwendete niedrigste Endpunkt auf Algen-Biomasse bezog, aber bei Vorhandensein der Endpunkt Wachstumsrate bevorzugt verwendet werden soll (EC 2011).

12. Literatur

- Drugbank (2010): <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00207>, Zugriff: 12.04.2010
- 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).
- ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT Assessment. Version 1.1. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.
- Ericson J F (2007): An Evaluation of the OECD 308 Water/Sediment Systems for Investigating the Biodegradation of Pharmaceuticals. *Environmental Science & Technology* 41, 5803-5811.
- Fairgrieve W T, Masada C L, McAuley W C, Peterson M E, Myers M S, Strom M S (2005): Accumulation and clearance of orally administered erythromycin and its derivative, azithromycin, in juvenile fall Chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha*. *Diseases of aquatic organisms* 64, 99-106.
- FASS: Swedish national formulary of drugs (2010): http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19950802000068&DocTypeID=5#IDE4POFIUB000VERT1, Zugriff 15.03.2010.
- FDA-CDER (1996): Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, USA (Docket No. 96N-0057).
- Ginebreda A, Munoz I, Lopez de Alda M, Brix R, Lopez-Doval J, Barcelo D (2010): Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat river (NE Spain). *Environment International* 36:153-162.
- Grabicova K, Grabic R, Blaha M, Kumar V, Cerveny D, Fedorova G, Randak T (2015): Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant. *water research* 72, 145-153.
- Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K, Suzuki Y (2008): Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels, *Water Science and Technology* 58(8): 1541 – 1546.
- Klimisch H J, M Andreae, U Tillmann (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Mattson B (2010): Personal communication with Bengt Mattson (Pfizer AB, Sollentuna, Sweden) concerning ecotoxicological values for Azithromycin published by Pfizer in the Fass.se online database. Mail from 04.05.2010 to Marion Junghans.
- Mattson B (2016): Personal communication with Bengt Mattson (Pfizer AB, Sollentuna, Sweden) concerning ecotoxicological values for Azithromycin. All studies are either OECD or EPA guideline studies and were developed as per GLP. Mail from 20.01.2016 to Muris Korkaric.
- McFarland J W, Berger C M, Froshauer, Hayashi S H, Hecker S J, Jaynes B H, Jefson M R, Kamicker B J, Lipinski C A, Lundy K M, Reese C P, Vu C N (1997): Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: *In vitro* potency against *Pasteurella multocida*. *J. Med. Chem.* 40: 1340-1346.
- Minguez L, Pedelucq J, Farcy E, Ballandonne C, Budzinski H, Halm-Lemeille M-P (2014): Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-10.
- 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.
- OECD (1992), Test No. 210: Fish, early-life stage toxicity test. Adopted by the council on 17th July 1992. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Publishing, Paris.

- OECD (2002), Test No. 308: Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems, OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264070523-en>
- Pfizer (2015): SAFETY DATA SHEET: Azithromycin dihydrate capsules; Version 5.0, Revision date: 01-Mar-2015.
- Sparc (2010): <http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>, Zugriff 14.04.2010
- SRC PhysProp Database (2010): <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386>, Zugriff 17.03.2010.
- Tong L, Eichhorn P, Pérez S, Wang Y, Barceló D (2011): Photodegradation of azithromycin in various aqueous systems under simulated and natural solar radiation: Kinetics and identification of photoproducts. *Chemosphere* 83, 340-348.
- 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.
- Webb, S.F. (2001): A data-based perspective on the environment risk assessment of human pharmaceuticals I - collation of available ecotoxicity data. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, fate effects and risks*. In K. Kümmerer (Ed.): *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer_Verlag, Berlin.
- Zhang, Y, Liu X L, Cui Y, Huang H F, Chi N, Tang X (2009): Aspects of Degradation Kinetics of Azithromycin in Aqueous Solution. *Chromatographia* 70(1-2): 67-73.
- Zhou Y M, Zhu C B, Chen D J, Li J A (2012): Preliminary acute toxicity assessment of pharmaceutical compounds by *Caenorhabditis elegans*. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology* 26, 99-104.