

2016

## **EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für:** *Sulfamethoxazol*

Stand 26/11/2010  
Aktualisiert: 25/11/2015  
Gutachen eingearbeitet: 09/07/2016

## Qualitätskriterien-Vorschläge

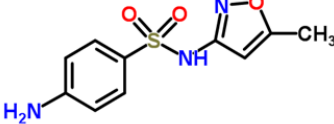
**AA-EQS:** unverändert bei **0.6 µg/L**

**MAC-EQS:** unverändert bei **2.7 µg/L**

Das chronische Qualitätskriterium (CQK) und das akute Qualitätskriterium (AQK) 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.

# 1. Physikochemische Parameter

**Tab. 1:** Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC, 2011) für Sulfamethoxazol. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC/ACD Name	4-Amino-N-(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzolsulfonamid	Chemspider
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	Antibiotikum	Liebig 2005
<i>Chemische Gruppe</i>	Sulfonamid	Liebig 2005
Strukturformel		Chemspider
CAS-Nummer	723-46-6	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
EINECS-Nummer	211-963-3	ECHA
Summenformel	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>1</sub>	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
SMILES-code	Cc1cc(NS(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)no1	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	253.28	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Schmelzpunkt (°C)	167 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Siedepunkt (°C)	414 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	1.74E-05 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	1.114E-06 (est)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )	610 bei 37 °C (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
pK <sub>a</sub>	10.51(est)	<a href="http://sparc.chem.uga.edu/sparc/">http://sparc.chem.uga.edu/sparc/</a>
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient(log K <sub>ow</sub> )	0.48 (est); 0.89 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> or log K <sub>p</sub> )	log K <sub>oc soil</sub> =1.54 (est) bis 2.41 (est) log K <sub>oc</sub> =2.72 (exp)	EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) Grung et al. 2008

## 2. Allgemeines

Anwendung: Sulfamethoxazol wird als Antibiotikum eingesetzt (BLAC 2003, Forth et al. 1983).

Wirkungsweise: Sulfamethoxazol wirkt bakteriostatisch gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Beeinflussung der bakteriellen Folsäure-Synthese. Es wirkt als Antagonist der p-Aminobenzoessäure und verdrängt diese kompetitiv (Forth et al. 1983, ARGE Elbe 2003). Darüberhinaus kann erwartet werden, dass die Folsäure Biosynthese in Pflanzen durch Sulfamethoxazol beeinflusst wird (Brain et al. 2008).

Analytik: Die Bestimmung von Sulfamethoxazol erfolgt mittels LC/MS-MS; GC/MS bzw. GC-PND mit einer Bestimmungsgrenze von 0.001 µg/L (BLAC 2003, ARGE Elbe 2003).

Ein Limit of Quantification mit Breitband-Analyse (SPE-HPLC-MS/MS) Methoden kann mit 5 ng/L für Oberflächenwasser und 10ng/L für Abwasser angegeben werden (Hollender et al. 2009). Neuere Informationen zu den analytischen Möglichkeiten finden sich in Batt et al. 2016 und Sheng et al. 2016.

Stabilität: Mehrere Sediment-Wasser Stabilitätsanalysen wurden durchgeführt, wovon nur wenige exemplarisch hier genannt werden können, z.B. Lai und Hou haben in Aquakulturen nachgewiesen, dass Sulfamethoxazol in einem sterilen Wasser-Sediment-System unter Lichteinfluss relativ stabil ist bei einer Halbwertszeit von  $47.3 \pm 0.1$  Tagen bleibt. Wesentlich schneller baut sich Sulfamethoxazol unter nicht sterilen Bedingungen mit einer Halbwertszeit von nur  $10.1 \pm 0.1$  Tagen ab. Unter den ökotoxikologischen Versuchsbedingungen kann keine Sterilität erwartet werden, jedoch ist eine starke mikrobielle Aktivität unwahrscheinlich. Vergleichsweise würden unter der Annahme von sterilen Bedingungen nach 96h noch 94.3% der Ausgangskonzentration vorhanden sein und unter nicht sterilen Bedingungen immer noch 75.7%. Vereinfachend kann daher angenommen werden, dass Sulfamethoxazol sich innerhalb von 96h immer noch nah an den eingesetzten Nominalkonzentrationen bewegt. Bei Studien bis zu einer

Versuchsdauer von 96h wird daher von einer Stabilität der Testkonzentration ausgegangen.

Existierende EQS: Deutschland schlägt einen AA-EQS von 0.6 µg/L und einen MAC-EQS von 2.7 µg/L vor (UBA 2014). Weitere EQS-Vorschläge liegen zur Zeit nicht vor.

### 3. Ökotoxikologische Parameter

**Tab.2:** Effektdatensammlung für Sulfamethoxazol. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, (EC, 2011) 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-Kriterien für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond et al. 2016). Nach Moermond et al. (2016) wird die Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen. Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführten Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (e.g. für EQS relevante Studien). Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle nicht vollzogen, aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 3 + 4) wurden nur Studien verwendet, bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist (siehe Absatz Stabilität in Kapitel 3) .

EFFEKTDATENRECHERCHE SULFAMETHOXAZOL										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
<b>akute Daten</b>										
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	Wachstum	k. A.	k. A:	EC 50	=	256	mg/L	3	Al-Ahmad et al. 1999
Bakterien	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	Leuchtinhibition	15	min	EC50	=	42.6	mg/L	2	Zou et al. 2012
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Leuchtinhibition	15	min	EC50	>	100	mg/L	2	Bialk-Bielinska et al. 2011
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Leuchtinhibition	30	min	EC50	=	23.3	mg/L	2	Isidori et al. 2005
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Leuchtinhibition	5	min	EC50	=	74.2	mg/L	2	Kim et al. 2007
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Leuchtinhibition	15	min	EC50	=	78.1	mg/L	2	Kim et al. 2007
Bakterien	<i>Allivibrio fischeri</i> ( <i>Vibrio fischeri</i> )	Leuchtinhibition	30	min	EC50	>	0.28	mg/L	2	Van der Grinten et al. 2010
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Photosyntheseinhibition	24	h	EC50	=	0.55	mg/L	2	Van der Grinten et al. 2010
Cyanobakterien/ Blaualgen	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	0.0268	mg/L	R2 C1	Ferrari et al. 2004
Kieselalgen	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	2.4	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum (OECD 201, ISO 8692)	48	h	EC50	=	1.52	mg/L	4	Baran et al. 2006
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum	48	h	EC50	=	0.98	mg/L	2	Borecka et al. 2016
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	1.51	mg/L	2	Borecka et al. 2016
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	96	h	EC50	=	4.96	mg/L	2	Liebig 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	EC50	=	13.4	mg/L	4	Blaise et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	EC50	=	0.146	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	EC50	=	0.520	mg/L	2	Isidori et al. 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	72	h	EC50	=	1.53	mg/L	2	Eguchi et al. 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	Wachstum	72	h	EC50	=	1.12	mg/L	2	Minguez et al. 2014

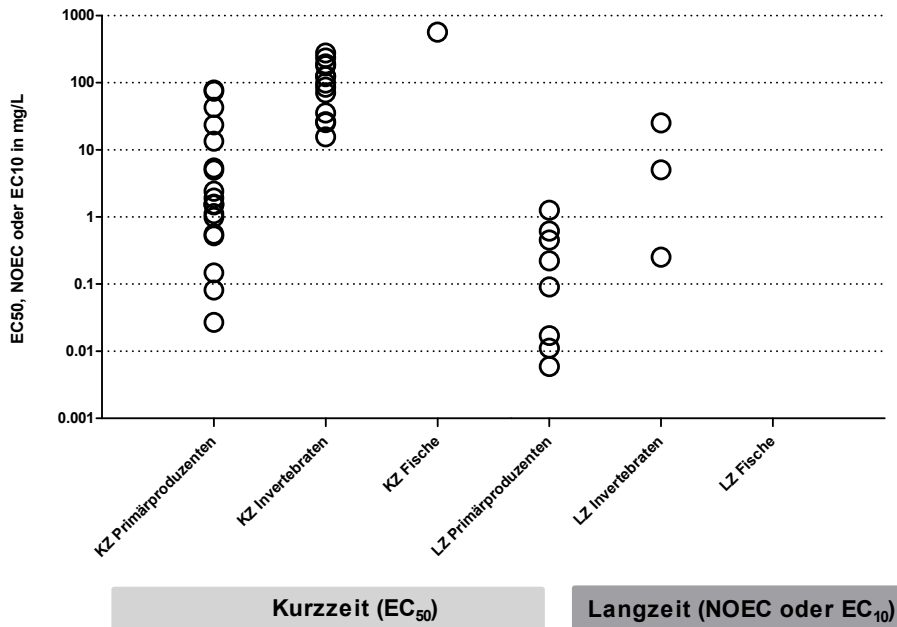
EFFEKTDATENRECHERCHE SULFAMETHOXAZOL										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
	<i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i>									
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstum	24	h	EC50	>	9	mg/L	3	Van der Grinten et al. 2010
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Wachstum	96	h	LOEC	=	2.5	mg/L	2	Liu et al 2011a
<b>Algen</b>	<b><i>Raphidocelis subcapitata</i></b> <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	<b>Wachstum</b>	<b>72</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>1.9</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Yang et al. 2008</b>
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Selenastrum capricornutum)</i>	Biomasse (OECD 201) EbC50	72	h	EC50	=	0.81	mg/L	4	Roche SDS 2007
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Selenastrum capricornutum)</i>	Wachstumsrate (OECD 201) ErC50	72	h	EC50	=	3.4	mg/L	4	Roche SDS 2007
<b>Algen</b>	<b><i>Scenedesmus vacuolatus</i></b>	<b>Zellzahl /Reproduktion</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>1.54</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Bialk-Bielinska et al. 2011</b>
<b>Algen</b>	<b><i>Skeletonema marinoi</i></b>	<b>Wachstum</b>	<b>72</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>5.35</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Minguez et al. 2014</b>
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattfläche (Biomasse)	7	d	EC50	=	0.21	mg/L	2	Bialk-Bielinska et al. 2011
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattzahl (Wachstumsrate)	7	d	EC25	=	0.051	mg/L	2	Brain et al. 2004a
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattzahl (Wachstumsrate)	7	d	EC50	=	0.249	mg/L	2	Brain et al. 2004a,b
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Feuchtgewicht (Biomasse)	7	d	EC25	=	0.037	mg/L	2	Brain et al. 2004a
<b>Wasserpflanze</b>	<b><i>Lemna gibba</i></b>	<b>Feuchtgewicht (Biomasse)</b>	<b>7</b>	<b>d</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>0.081</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Brain et al. 2004a</b>
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra attenuata</i>	Mortalität	96	h	EC50	=	19.3	mg/L	4	Blaise et al. 2006
Süßwasserpolyyp	<i>Hydra attenuata</i>	Mortalität	96	h	EC50	>	100	mg/L	3	Quinn et al. 2008
<b>Rädertier</b>	<b><i>Brachionus calyciflorus</i></b>	<b>Mortalität</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>LC50</b>	<b>=</b>	<b>26.27</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Isidori et al. 2005</b>
<b>Rädertier</b>	<b><i>Brachionus koreanus</i></b>	<b>Mortalität</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>LC50</b>	<b>=</b>	<b>276.1</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Rhee et al. 2012</b>
Rädertier	<i>Brachionus koreanus</i>	Mortalität	24	h	NOEC	=	197.5	mg/L	2	Rhee et al. 2012
Rädertier	<i>Brachionus koreanus</i>	AChE Aktivität	24	h	LOEC	=	1	mg/L	R2, C4	Rhee et al. 2013
Rädertier	<i>Brachionus koreanus</i>	AChE Aktivität	24	h	NOEC	=	0.1	mg/L	R2, C4	Rhee et al. 2013
Krebstiere	<i>Artemia salina</i>	Immobilisation	48	h	EC50	>	100	mg/L	2	Minguez et al. 2014
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Ceriodaphnia dubia</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>15.51</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Isidori et al. 2005</b>
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>125</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Liebig et al. 2005</b>
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>25.2</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Isidori et al. 2005</b>
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	24	h	EC50	>	200	mg/L	2	Park et al. 2008
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>123.1</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Park et al. 2008</b>
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	=	205.2	mg/L	3	Jung et al 2008
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>234.18</b>	<b>mg/L</b>	<b>4</b>	<b>Lu et al. 2013</b>
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC50	=	189.2	mg/L	2	Kim et al. 2007
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>96</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>177.3</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Kim et al. 2007</b>
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Daphnia magna</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>98.01</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Minguez et al. 2014</b>
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation (OECD 202)	48	h	EC50	=	75	mg/L	4	Roche SDS 2007
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation (OECD 202)	48	h	NOEC	=	36	mg/L	4	Roche SDS 2007
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Moina macropoda</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>EC 50</b>	<b>=</b>	<b>84.9</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Park et al. 2008</b>
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Moina macropoda</i></b>	<b>Immobilisation</b>	<b>48</b>	<b>h</b>	<b>EC50</b>	<b>=</b>	<b>70.4</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Park et al. 2008</b>
Krebstiere	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Mortalität	24	h	LC50	>	250	mg/L	4	Blaise et al. 2006
<b>Krebstiere</b>	<b><i>Thamnocephalus platyurus</i></b>	<b>Mortalität</b>	<b>24</b>	<b>h</b>	<b>LC50</b>	<b>=</b>	<b>35.36</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Isidori et al. 2005</b>
Amphibien	<i>Lymnodynastes peronii</i>	Mortalität bzw. Verlust der Antwort auf einen Berührungszreiz	96	h	EC50	=	672	mg/L	4	Melvin et al. 2012
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Embryomortalität	96	h	NOEC	>	100	mg/L	2	Richards et al. 2006

EFFEKTDATENRECHERCHE SULFAMETHOXAZOL										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	embryonale Veränderungen	96	h	NOEC	>	100	mg/L	2	Richards et al. 2006
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	embryonale Veränderungen	96	h	EC50	>	100	mg/L	2	Richards et al. 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	akute Fischtoxizität (ISO 7364)	96	h	NOEC	>	1000	mg/L	2	Isidori et al. 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	akute Fischtoxizität (Limit-Test)	96	h	LC50	>	100	mg/L	2	Liebig 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Mortalität	48	h	LC50	>	100	mg/L	2	Liebig 2005
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Teratogenese	48	h	EC50	>	100	mg/L	2	Liebig 2005
Fische	<i>Carassius auratus</i>	AChE-Inhibition	7	d	LOEC	=	0.016	mg/L	3	Li et al. 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Ueberleben	48	h	LOEC	=	0.010	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Ueberleben	48	h	NOEC	=	0.001	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Schlupfrate	48	h	LOEC	=	1	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Schlupfrate	48	h	NOEC	=	0.1	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Deformation	48	h	LOEC	=	1	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Deformation	48	h	NOEC	=	0.1	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Herzfrequenz	48	h	LOEC	=	0.010	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Embryo-Herzfrequenz	48	h	NOEC	=	0.001	mg/L	3	Lin et al. 2013
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	48	h	LC50	>	750	mg/L	R2, C1	Kim et al. 2007
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	562.5	mg/L	R2, C1	Kim et al. 2007
subchronische und chronische Daten										
Cyanobakterien/Blaualgen	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Wachstum	96	h	NOEC	=	0.0059	mg/L	R2,C1	Ferrari et al. 2004
Kieselalge	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Wachstum	96	h	NOEC	=	1.25	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	96	h	LOEC	=	2.5	mg/L	2	Liebig 2005
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstum	96	h	NOEC	<	2.5	mg/L	2	Liebig 2005
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	NOEC	=	0.090	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	72	h	NOEC	=	0.614	mg/L	2	Eguchi et al. 2004
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	72	h	NOEC	<	0.5	mg/L	2	Yang et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	72	h	LOEC	=	0.8	mg/L	2	Yang et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Wachstum (OECD 201) NOEbC	72	h	NOEC	=	0.22	mg/L	4	Roche SDS 2007
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Wachstum (OECD 201) NOErC	72	h	NOEC	=	0.45	mg/L	4	Roche SDS 2007
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattzahl	7	d	LOEC	=	0.03	mg/L	2	Brain et al. 2004b
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Blattzahl (Wachstumsrate)	7	d	EC10	=	0.011	mg/L	2	Brain et al. 2004a,b
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Feuchtgewicht (Biomasse)	7	d	EC10	=	0.017	mg/L	2	Brain et al. 2004a
Süßwasserpolymp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	LOEC	=	10	mg/L	2	Quinn et al. 2008
Süßwasserpolymp	<i>Hydra attenuata</i>	Morphologische Veränderungen	96	h	NOEC	=	5	mg/L	2	Quinn et al. 2008
Rädertier	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Geschlechterverhältnis, Wachstum	48	h	EC50	=	9.63	mg/L	2	Isidori et al. 2005
Rädertier	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Reproduktion	48	h	NOEC	=	25	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Ciliat	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Wachstum nur Screeningresultate	24	h					3	Láng & Kóhidai 2012



EFFEKTDATENRECHERCHE SULFAMETHOXAZOL										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
<b>rebstiere</b>	<b><i>Ceriodaphna dubia</i></b>	<b>Reproduktion</b>	<b>7</b>	<b>d</b>	<b>NOEC</b>	<b>=</b>	<b>0.250</b>	<b>mg/L</b>	<b>2</b>	<b>Ferrari et al. 2004</b>
Krebstiere	<i>Ceriodaphna dubia</i>	Reproduktion	7	d	EC50	=	0.210	mg/L	2	Isidori et al. 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Ueberleben, Wachstum und Reproduktion	30	d	NOEC	>=	0.01	mg/L	3	Flaherty and Dodson 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	EC50	=	3.3	mg/L	4	Lu et al. 2013
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Mortalität, GSI, Wachstum	48	d	NOEC	>=	0.006	mg/L	R2, C1	Zhao et al. 2015
Fische	<i>Danio rerio</i>	Wachstum ISO 12890	10	d	NOEC	>	8	mg/L	2	Ferrari et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	Diverse sublethale Parameter, nur bei einer Konzentration getestet	21	d	NOEC	>=	0.533	mg/L	3	Madureira et al. 2011
Mesokosmos	Marine Periphyten community, Multispezies Labororien Test	Stoffwechselleistung	96	h	LOEC	=	0.082	mg/L	2	Johansson et al. 2014
Mesokosmos	Marine Periphyten community, Multispezies Labororien Test	Stoffwechselleistung	96	h	NOEC	=	0.035	mg/L	2	Johansson et al. 2014

## 4. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten



**Abbildung 1:** Nach dem TGD for EQS verwendbare Kurzzeit (KZ) und Langzeit (LZ)-Effektdaten von Sulfamethoxazol für aquatische Organismen.

Die Langzeitstudien mit Primärproduzenten stellen die sensitivsten Effekt-Endpunkte dar. Bei den Kurzzeittests gibt es auch bei den Leuchtbakterien enorme Schwankungen in den Sensitivitätsangaben, die nicht durch die offensichtliche Studienqualität erklärt werden können. Die Ökotoxdaten liminischer und mariner Organismen überlappen in den Sensitivitätsangaben, so dass nach dem TGD for EQS eine Vereinigung der Datensätze für eine EQS Herleitung erwogen wurde. Leider liegen keine verwendbaren LZ-Fischstudien vor, die eine Angabe eines numerischen Wertes erlauben. Die Fischstudie von Ferrari et al. 2004 zeigt einen NOEC von > 8 mg/L, dieser beruht auf einem 10 tägigem Expositionsansatz und der Test sollte daher nicht direkt als Langzeit-Fischstudie verwendet werden. Ein akzeptierter Langzeittest nach dem TGD for EQS wäre ein OECD 210 Early Life Stage Test mit einer empfohlenen Versuchszeit für *Danio rerio* nach dem Schlupf von 30 Tagen gewesen. Allerdings gibt ein 10 tägiger ELS-Test genügend Anhaltspunkte, um abschätzen zu können, dass aufgrund des erheblichen Sensitivitätsunterschieds zwischen Fischen und Cyanobakterien (Faktor  $\geq 1356$ ), auch ein längerer ELS den AA-EQS nicht direkt beeinflussen würde und daher wird der Test indirekt bei der Wahl des Assessmentfaktors mitberücksichtigt. Spätestens ab 9 Tagen fressen die Jungfische, d.h. alle funktionellen Erfordernisse sind vorhanden; dazu kommt, dass die akute Toxizität auch bei anderen Fischen mit 562 mg/L für *Oryzias latipes* sehr gering ist. Darüberhinaus zeigen 28-

bzw 48-tägige Expositionszeiten beim Karpfen (*Cyprinus carpio*) in Zhao et al. 2015, welche bei 6, 0.6, 0.06 mikrogramm/L exponiert wurden, keine Effekte auf Wachstum; HSI oder Mortalität. Bei den Fischkurzzeittests ist der Embryotest mit *Danio rerio* von Lin et al. 2013 aufgrund statistischer Mängel nicht überzeugend und wurde als nicht valide eingestuft und auch die *Carassius auratus* Studie von Li et al. 2012 wurde aufgrund von zuvielen ungeklärten Fragen zur Zuverlässigkeit und Relevanz der beschriebenen Endpunkte als nicht ausreichend valide eingestuft. Insgesamt kann aufgrund der verfügbaren belastbaren subchronischen Daten (Ferrari et al. 2004 und Zhao et al. 2015) eine wesentlich geringere Toxizität für Fische geschlussfolgert werden und ein geringerer AF plausibilisiert werden.

## 5. Zusammenstellung der niedrigsten Toxizitätswerte für Sulfamethoxazol

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

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	NOEC	0.0059	Ferrari et al. 2004
Kleinkrebse	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC	0.25	Ferrari et al. 2004
Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	>8	Ferrari et al. 2004

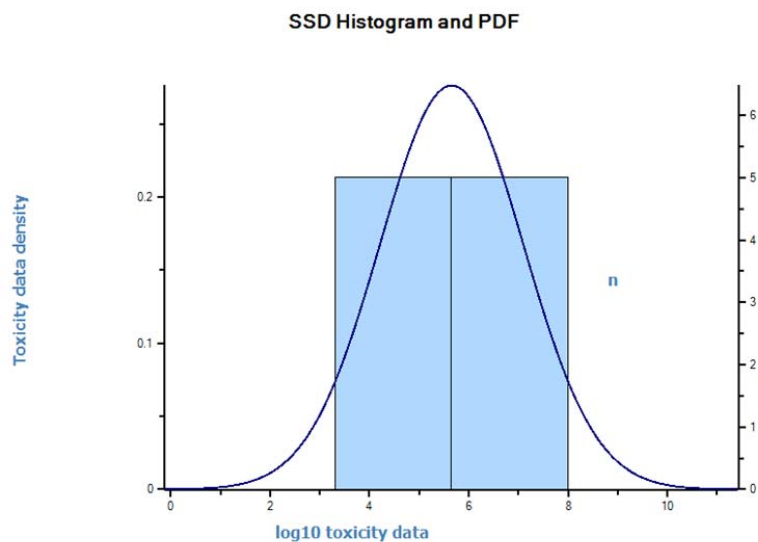
Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und mit der oben erwähnten Einschränkung auch für Fische vor (Zhao et al. 2015, Ferrari et al. 2004). Die empfindlichsten Endpunkte liegen bei der Blaualge *Synechococcus leopoliensis* mit einem NOEC von 5.9 µg/L und der Wasserlinse *Lemna gibba* mit einem EC10 von 11 µg/L. Die Blaualgenstudie umfasst nur 96h Versuchszeit, daher kann davon ausgegangen werden, dass die nominal eingesetzte Konzentration nicht signifikant von der Expositionskonzentration abweicht (siehe Kapitel 3, Absatz Stabilität). Es liegen chronische Toxizitätsdaten für drei trophische Ebenen vor, nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\mathbf{AA-EQS_{AF} = 5.9 \mu\text{g/L} / 10 = 0.59 \mu\text{g/L} \approx 0.6 \mu\text{g/L}}$$

Um die Effekte auf *S. leopoliensis* (Ferrari et al. 2004) nicht überzubewerten, wurde ebenfalls ein SSD Ansatz mit allen verfügbaren Langzeiteffektdateen durchgeführt, da dieser als robust gegenüber einer Überbewertung einer einzelnen Studie gilt.

**Tab.4:** Übersicht der kritischen populationsrelevanten Toxizitätswerte aus längerfristigen Untersuchungen für Sulfamethoxazol für den SSD Ansatz.

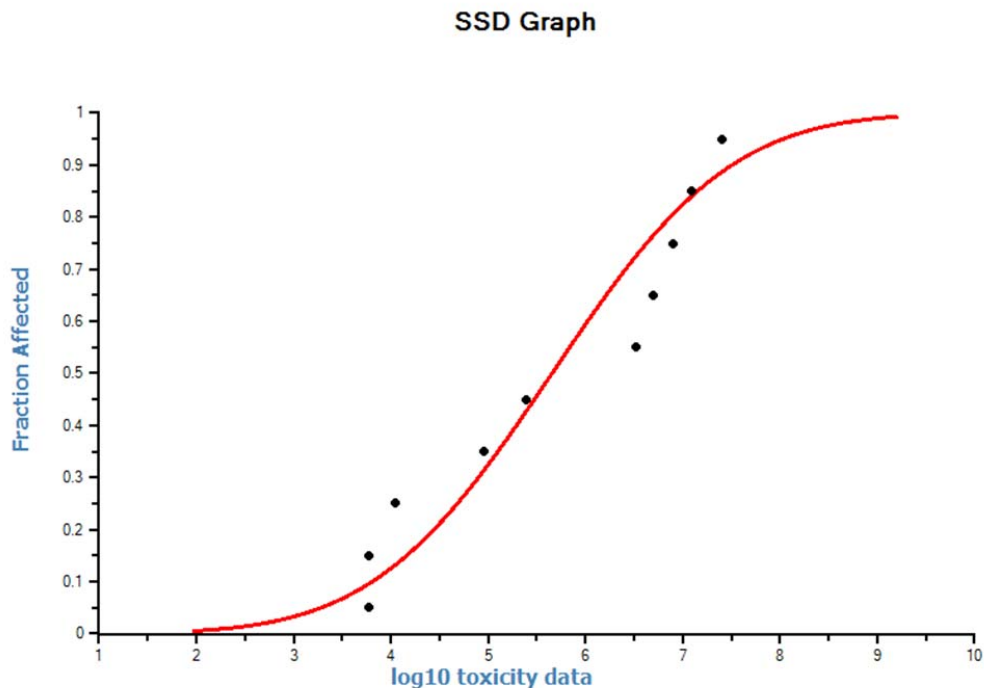
Nr.	Gruppe	Spezies	Versuchszeit	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
1	Cyanobakterium	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	96 h	NOEC	5.9	Ferrari et al. 2004
2	Kieselalgen	<i>Cyclotella meneghiana</i>	96 h	NOEC	1250	Ferrari et al. 2004
3	Grünalgen	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 h	NOEC	90	Ferrari et al. 2004
4	Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	7 d	NOEC	11	Brain et al. 2004 a,b
5	Süßwasserpolyp	<i>Hydra attenuata</i>	48 h	NOEC	5000	Quinn et al. 2008
6	Rädertier	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 h	NOEC	25000	Ferrari et al. 2004
7	Krebstier	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 d	NOEC	250	Ferrari et al. 2004
8	Krebstier	<i>Daphnia magna</i>	21 d	NOEC	3300	Lu et al. 2013
9	Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	48 d	NOEC	>6	Zhao et al. 2015
10	Fische	<i>Danio rerio</i>	10 d	NOEC	>8000	Ferrari et al. 2004



**Abb.2:** Relative Datenverteilung und Normalitätstests der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen für Sulfamethoxazol. Es handelt sich um eine Normalverteilung der NOECs aus längerfristigen Untersuchungen.

Statistiken		
Anderson Darling Test	0.569	accepted
Kolmogorov -Smirnov -Test	0.770	accepted
Cramer von Mises Test	0.076	accepted





**Abb.3:** SSD der NOECs, bzw. EC10s in ng/L aus längerfristigen Untersuchungen für Sulfamethoxazol. Der resultierende HC<sub>5-50</sub> beträgt 1.58 µg/l mit den beiden >NOECs für Fischspezies, hier dargestellt und 2.17. µg/l ohne die Fischspezies.

Ingesamt sind nur 7 der 8 nach dem TGD for EQS (EC 2011) empfohlenen taxonomischen Gruppen im SSD Ansatz enthalten, da es keinen Vertreter aus der Gruppe der Insekten gibt. Ebenfalls wäre aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus von Sulfamethoxazol eine wirksspezifische SSD zu bevorzugen.

Da der Wirkmechanismus des Sulfamethoxazols bekannt ist, empfindliche Cyanobakterien in der SSD repräsentiert sind und der HC<sub>5</sub> auch nicht in Konflikt mit Multispecies Testungen steht (Johansson et al. 2014), kann eine Reduzierung des Standardsicherheitsfaktors von 5 auf 3 vorgeschlagen werden. Allerdings liegt keine wirksspezifische SSD vor und der Datensatz liegt unter den numerischen Minimalanforderungen an eine SSD, daher wird eine Reduzierung nicht vorgeschlagen.

$$\text{AA-EQS}_{\text{SSD1}} = 1.58 \mu\text{g/L} / 5 = 0.31 \mu\text{g/L}$$

$$\text{AA-EQS}_{\text{SSD2}} = 2.17 \mu\text{g/L} / 5 = 0.43 \mu\text{g/L}$$

Die resultierenden EQS<sub>SSD</sub>-Vorschläge sind dennoch nur indikativ zu verwenden, da ohne die Fischspezies nicht die Mindestanzahl von 10 Spezies erreicht wird und die taxonomische Gruppe der Insekten fehlt. Insgesamt werden nicht die SSD Anforderungen nach dem TGD for EQS erfüllt.

Der Mittelwert beider EQS<sub>SSD</sub> liegt mit 0.37 µg/L sehr nah an dem AA-EQS<sub>AF</sub> von 0.6 µg/L und plausibilisiert diesen damit indirekt.

**Tab. 5:** Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Sulfamethoxazol

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Synechococcus leopolensis</i>	EC50	0.0268	Ferrari et al. 2004
Kleinkrebse	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC50	15.51	Isidori et al. 2005
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	EC50	562.5	Kim et al. 2007

**Tab. 6:** 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 EC 50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse, Fische vor. Da der Fischtoxizitätswert sehr weit von der Empfindlichkeit der Gruppe der Algen und Wasserpflanzen entfernt ist, scheint die Fischtoxizität für diese Substanz keine Bedeutung zur Ableitung des Qualitätskriteriums zu besitzen. Der niedrigste Toxizitätswert wurde bei *Synechococcus leopolensis* mit 26.8 µg/L gemessen. Da es sich um eine sehr empfindliche Spezies mit einer besonderen Sensitivität für Antibiotika handelt wird eine Reduzierung des Assessmentfaktors von 100 auf 10 vorgeschlagen. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Kurzzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{MAC-EQS} = 26.8 \mu\text{g/L} / 10 = 2.68 \mu\text{g/L} \approx 2.7 \mu\text{g/L}$$

Es scheint sich um eine besondere Empfindlichkeit bei den Algen/Cyanobakterien und höheren Wasserpflanzen zu handeln, die zu dieser relativ hohen Toxizität führt.

## 6. Bioakkumulationsabschätzung für eine Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Der log Kow von 0.81 liegt unter 3 und es liegen keine Bioakkumulationsstudien mit hohen Biokonzentrationsfaktoren (BCF) oder besondere Hinweise für Säugertoxizität vor.

: Eine 48 tägige Expositionsstudie mit *Cyprinus carpio* ergab (Zhao et al. 2015) BCF zwischen 1.6 bis 119.3 bei Expositionskonzentrationen zwischen 60 ng/L und 6000 ng/L, wobei die höchsten BCF bei der niedrigsten Expositionskonzentration in Muskeln und in Leber gemessen wurden. Ein sekundäres Intoxikationsrisiko ist bei umweltrelevanten Konzentrationen als gering einzustufen.

## 7. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Sulfamethoxazol umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und auch 3 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten, da der ELS mit *Danio rerio* indirekt mitberücksichtigt wurde und auch nach 48 tägiger Exposition keine negativen Effekte bei juvenilen *Cyprinus carpio* im Konzentrationsbereich von 0.06 bis 6 µg/L zu beobachten war. Die definitiv sensitivsten Kurzzeit- und Langzeiteffekte stammen aus der Studie von Ferrari et al (2004)., wobei die empfindlichsten Organismengruppen Algen/Cyanobakterien und höhere Wasserpflanzen sind (Blualge *Synechococcus leopolensis* und Wasserpflanze *Lemna gibba*). Nach der Berücksichtigung der verfügbaren Datensätze ergibt sich ein MAC-EQS von 2.7 µg/L und ein AA-EQS von 0.6 µg/L.

Für Pharmazeutika, bei denen ein spezifischer Wirkmechanismus zu erwarten ist, sollten die AA-EQS eine höhere Relevanz in der Anwendung und beim Monitoring besitzen (EMEA 2006).

## 8. Änderungen gegenüber der Version vom 26/11/2010

Das vorliegende Dossier wurde aufgrund eines erheblich erweiterten Datensatzes angepasst. Jedoch gab es keine Veränderungen zur Wahl der sensitivsten Studie und der dazugehörigen Sicherheitsfaktoren, so dass die resultierenden EQS Vorschläge unverändert blieben.



## 9. Literatur

- Al-Ahmad A, Daschner F D, Kümmerer K (1999): Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G, and Sulfamethoxazole and Inhibition of Waste Water Bacteria. Arch. Environ. Contam Toxicol. 37:158-163.
- ARGE Elbe (2003): Arzneistoffe in Elbe und Saale. In: <http://www.arge-elbe.de/wge/Download/Berichte/03Arzn.pdf>.
- Baran W, Sochacka J, Wardas W (2006): Toxicity and biodegradability of sulfonamides and products of their photocatalytic degradation in aqueous solutions. Chemosphere 65, 1295-1299.
- Batt AL, Kincaid TM, Kostich MS, Lazorchak JM, Olsen AR (2016). Evaluating the extent of pharmaceuticals in surface waters of the United States using a national-scale rivers and streams assessment survey. Environ Toxicol Chem 35, 874-881.
- BLAC (2003): Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK) am 19./20. November 2003 in Hamburg. In: <http://blak-uis.server.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>.
- Blaise C, Gagné F, Eullaffroy P, Férard J (2008): Ecotoxicity of selected pharmaceuticals of urban origin discharged to the Saint-Lawrence river (Québec, Canada): a review. Brazilian Journal of Aquatic Science and Technology 10, 29-51.
- Borecka M, Białk-Bielińska A, Haliński ŁP, Pazdro K, Stepnowski P, Stolte S (2016). The influence of salinity on the toxicity of selected sulfonamides and trimethoprim towards the green algae *Chlorella vulgaris*. J Hazard Mater 308,179-186.
- Brain RA, Ramirez AJ, Fulton BA, Chambliss CK, Brooks BW (2008). Herbicidal effects of sulfamethoxazole in *Lemna gibba*: using p-aminobenzoic acid as a biomarker of effect. Environ Sci Technol 42, 8965-8970.
- Brain R A, Hanson M L, Solomon K R, Brooks B W (2008): Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: effects and risks, Reviews of environmental contamination and toxicology. Springer, pp. 67-115.
- Brain R A, Johnson D J, Richards S M, Hanson M L, Sanderson H, Lam M W, Young C, Mabury S A, Sibley P K, Solomon K R (2004a): Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*. Aquatic Toxicology 70, 23-40.
- Brain R A, Johnson D J, Richards S M, Sanderson H, Sibley P K, Solomon K R (2004b): Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. Environmental Toxicology and Chemistry 23, 371-382.
- Chemspider: CSID:5138, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5138.html> (accessed 14:52, Dec 15, 2017)
- Daouk S, Chèvre N, Vernaz N, Bonnabry P, Dayer P, Daali Y, Fleury-Souverain S (2015): Prioritization methodology for the monitoring of active pharmaceutical ingredients in hospital effluents. Journal of Environmental Management 160, 324-332.
- 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: Substance information (INFOCARD) for Sulfamethoxazole - Last updated: 11/07/2017. European Chemicals Agency (ECHA)
- Eguchi K, Nagase H, Ozawa M, Endoh Y S, Goto K, Hirata K, Miyamoto K, Yoshimura H (2004): Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. Chemosphere 57:1733-1738.
- EMA (2006): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use. London, U.K. EMA/CHMP/SWP/4447/00.
- Ferrari B, Paxeus N, Guidice R L, Pollio A, Garrica J (2003): Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. Ecotoxicology and Environmental Safety 55:359-370.

- Ferrari B, Mons R, Vollat B, Fraysse B, Paxéaus N, Giudice R L, Pollio A, Garric J (2004): Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental toxicology and chemistry* 23, 1344-1354.
- Flaherty C M, Dodson S I (2005): Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere* 61, 200-207.
- Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg.) (1983): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Aufl. Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim 1983.
- Fukunaga A, Yamashita N, Tanaka H. 2006. Evaluation of toxicity of pharmaceuticals based on algal growth inhibition test. *Environ Engng Res* 43:57–63 (in Japanese). 福永彩, 山下尚之, 田中宏明 (2006): Evaluation of toxicity of pharmaceuticals based on algal growth inhibition test. *環境工学研究論文集* 43, 57-63.
- Gmurek M, Horn H, Majewsky M (2015): Phototransformation of sulfamethoxazole under simulated sunlight: Transformation products and their antibacterial activity toward *Vibrio fischeri*. *Science of the Total Environment* 538, 58-63.
- Grung ., Källqvist T; Sakshaug S; Skurtveit S; Thomas K.: Environmental Assessment of Norwegian Priority Pharmaceuticals Based on the EMEA Guideline. *Ecotox. Environ. Safety* 71 (2008) 328-340.
- Hollender J, Zimmermann S G, Koepke S, Krauss M, McArdele C S, Ort C, Singer H, Gunten U v, Siegrist H (2009) Elimination of Organic Micropollutants in Municipal Wastewater Treatment Plant Upgraded with a Full-Scale Post-Ozonation Followed by Sand Filtration. *Environ Sci Technol*. DOI: 10.1021/es9014629.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A (2005): Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346, 87-98.
- Johansson C H, Janmar L, Backhaus T (2014): Toxicity of ciprofloxacin and sulfamethoxazole to marine periphytic algae and bacteria. *Aquatic Toxicology* 156, 248-258.
- Jung J, Kim Y, Kim J, Jeong D-H, Choi K (2008): Environmental levels of ultraviolet light potentiate the toxicity of sulfonamide antibiotics in *Daphnia magna*. *Exotoxicology* 17:37-45. DOI 10.1007/s 10646-007-0174-9.
- Kim Y, Choi K, Jung J, Park S, Kim P-G, Park J (2007): Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides. *Environment International* 33:370-375.
- 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.
- Lai H-T, Hou J-H. 2008. Light and microbial effects on the transformation of four sulfonamides in eel pond water and sediment. *Aquaculture* 283:50–55.
- Láng J, Kóhidai L (2012): Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere* 89, 592-601.
- Li Z, Lu G, Yang X, Wang C (2012): Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. *Ecotoxicology* 21, 353-361.
- Liebig M (2005): Untersuchungen zu Umweltrisikoprüfungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. Dissertation der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main.
- Lin et al. (2013): Impact of toxicological properties of sulfonamides on the growth of zebrafish embryos in the water. *Environmental toxicology and pharmacology* 36:1068–1076.
- Liu B-y, Nie X-p, Liu W-q, Snoeijs P, Guan C, Tsui M T (2011a): Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and environmental safety* 74, 1027-1035.
- Liu B, Liu W, Nie X, Guan C, Yang Y, Wang Z, Liao W (2011b): Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. *Journal of Environmental Sciences* 23, 1558-1563.

- Lu G, Li Z, Liu J (2013): EFFECTS OF SELECTED PHARMACEUTICALS ON GROWTH, REPRODUCTION AND FEEDING OF DAPHNIA MAGNA. FRESenius ENVIRONMENTAL BULLETIN 22, 2583-2589.
- Madureira T V, Rocha M J, Cruzeiro C, Galante M H, Monteiro R A, Rocha E (2011): The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal): Assessing impacts on gonadal maturation with a histopathological and stereological study of zebrafish ovary and testis after sub-acute exposures. *Aquatic toxicology* 105, 292-299.
- Melvin S D, Cameron M C, Lanctôt C M (2014): Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 77, 337-345.
- 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, Kase R, Korkaric M, & Ågerstrand M (2016). CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry. Environ Toxicol Chem.* 2016 35(5):1297-309.
- Nie X-P, Liu B-Y, Yu H-J, Liu W-Q, Yang Y-F (2013): Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole exposure to the antioxidant system in *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Pollution* 172, 23-32.
- Park S, Choi K (2008): Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17:526-538.
- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008): An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389:306-314.
- Rhee J-S, Jeong C-B, Kim B-M, Lee J-S (2012): P-glycoprotein (P-gp) in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*: Molecular characterization and expression in response to pharmaceuticals. *Aquatic toxicology* 114, 104-118.
- Rhee J-S, Kim B-M, Jeong C-B, Park H G, Leung K M Y, Lee Y-M, Lee J-S (2013): Effect of pharmaceuticals exposure on acetylcholinesterase (AChE) activity and on the expression of AChE gene in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 158, 216-224.
- Richards S M, Cole S (2006): A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15:647-656. DOI 10.1007/s10646-006-0102-4.
- Sanderson H, Johnson D J, Wilson C J, Brain R A, Solomon K R (2003): Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology Letters* 144, 383-395.
- Sheng C, Nnanna AG, Liu Y, Vargo JD (2016). Removal of trace pharmaceuticals from water using coagulation and powdered activated carbon as pretreatment to ultrafiltration membrane system. *Sci Total Environ* 550,1075-1083.
- Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin P J, Raldúa D (2011): Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis. *Environmental science & technology* 45, 7525-7532.
- van der Grinten E, Pikkemaat M G, van den Brandhof E-J, Stroomberg G J, Kraak M H (2010): Comparing the sensitivity of algal, cyanobacterial and bacterial bioassays to different groups of antibiotics. *Chemosphere* 80, 1-6.
- UBA (2014): EQS DATASHEET: ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARD SULFAMETHOXAZOLE, Author: Nendza M. Zitiert aus: Revision der Umweltqualitätsnormen der Bundes-Oberflächengewässerverordnung nach Ende der Übergangsfrist für Richtlinie 2006/11/EG und Fortschreibung der europäischen Umweltqualitätsziele für prioritäre Stoffe. Verfügbar auf: <https://webetox.uba.de/webETOX/public/basics/literatur.do?id=24270>
- 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.
- Yang L-H, Ying G-G, Su H-C, Strauber J L, Adams M S, Binet M T (2008): Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environ Toxicol Chem* 27:1201-1208.
- Zhao H, Liu S, Chen J, Jiang J, Xie Q, Quan X (2015): Biological uptake and depuration of sulfadiazine and sulfamethoxazole in common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 120, 592-597.
- Zou X, Lin Z, Deng Z, Yin D, Zhang Y (2012): The joint effects of sulfonamides and their potentiator on *Photobacterium phosphoreum*: Differences between the acute and chronic mixture toxicity mechanisms. *Chemosphere* 86, 30-35.