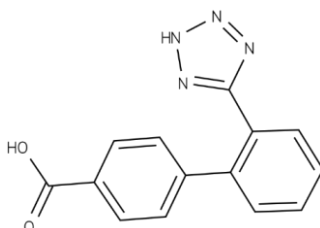


Kurzdossier Spurenstoffe

Stoffname: Valsartansäure (2'-(2H-Tetrazol-5-yl)-(1,1'-Biphenyl)-4-carboxylic acid)
CAS: 164265-78-5



Wasserlöslichkeit: ≥ 127 mg/l ¹

Dissoziationskonstante(n): Negativ geladen bei pH = 7 (berechnet) ²

Der Fokus der vorliegenden Relevanzbewertung liegt auf Deutschland. Sie gründet auf Umweltbeobachtungsdaten aus der Bundesrepublik Deutschland. Daten aus anderen Ländern können als zusätzliche Interpretationshilfe herangezogen werden.

Dieses Kurzdossier umfasst ausschließlich die für die Bewertung der Relevanz erforderlichen Informationen. Die Bewertung erfolgt auf dem aktuellen Stand des Wissens.

Anwendung

Valsartansäure ist ein Transformationsprodukt (TP) von Arzneimittelwirkstoffen aus der Gruppe der Sartane. Valsartansäure wurde als Abbauprodukt von Valsartan, Irbesartan, Candesartan und Olmesartan nachgewiesen, wobei die vier Sartane unterschiedlich schnell zu Valsartansäure abgebaut werden.^{3,4} Losartan besitzt die gleiche strukturelle Gruppe und ist daher theoretisch auch als Ausgangssubstanz denkbar.⁴ Der Verbrauch auf Basis von Kassenpatienten lag im Jahr 2019 in Deutschland für Valsartan bei 55 t/a, Candesartan bei 21 t/a, Irbesartan bei 19 t/a, Olmesartan bei 3,3 t/a und Losartan 12 t/a ⁵.

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten	Quelle
Gewässer, Deutschland	2018 - 2020: <ul style="list-style-type: none"> • 12 Bundesländer, in denen Messwerte > BG ermittelt wurden • < 0,01 – 4,8 µg/L (Jahresmittelwerte) • < 0,01 – 11 µg/L (Maximalwerte) • 0,001 bis 0,05 µg/L (BG) 	6
Gewässer, Hessen, Deutschland	2016-2019: <ul style="list-style-type: none"> • 3,47 µg/L (Jahresmittelwert) • 11 µg/L (größter Messwert) 	7
Oberflächenwasser, Deutschland	2012, 2013 (65 Proben, 30 Standorte): <ul style="list-style-type: none"> • 0,0021 µg/L (Median) • 0,069 µg/L (Maximum) 	4

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

	<ul style="list-style-type: none"> • 87% (Detektionshäufigkeit) • 0,003 µg/L (BG) 	
Kläranlagenabfluss, Schweiz	2010: 1,053 µg/L	8
Trinkwasser, Berlin	2013: 0,057 – 0,072 µg/L	4
Kläranlagenablauf, Deutschland	2012: 1 – 1,5 µg/L (Daten geschätzt aus Barplot)	4
Kläranlagenzulauf und -ablauf, Schweiz	2009-2010: <ul style="list-style-type: none"> • Zulauf: 0,125 µg/L • Ablauf: 0,15 µg/L 	9
Trinkwasserversorgung, Deutschland	Daten von Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 283 Mio. m ³ pro Jahr aus 2018-2022 Wasserversorgungsunternehmen 1: 2018-2021 (Grundwasser; 178 Messungen) <ul style="list-style-type: none"> • 0,6% (Detektionshäufigkeit) • 0,01 µg/L BG • <0,01 µg/L (Minimal- und Mediankonzentration) • 0,1 µg/L (Maximalkonzentration) Wasserversorgungsunternehmen 2: 2018-2022 (Rohwasser aus Flusswasser; 640 Messungen) <ul style="list-style-type: none"> • 99% (Detektionshäufigkeit) • 0,01 µg/L BG • <0,01 µg/L (Minimalkonzentration) • 0,073 µg/L (Mediankonzentration) • 0,023 µg/L (Maximalkonzentration) 2018-2022 (Trinkwasser aus Flusswasser, Aufbereitung durch Ozonung und Aktivkohlefiltration; 644 Messungen) <ul style="list-style-type: none"> • 54% (Detektionshäufigkeit) • 0,01 µg/L BG • <0,01 µg/L (Minimalkonzentration) • 0,017 µg/L (Mediankonzentration) • 0,044 µg/L (Maximalkonzentration) Wasserversorgungsunternehmen 3: 2020-2022 (Rohwasser aus Grundwasser; 23 Messungen) <ul style="list-style-type: none"> • 9% (Detektionshäufigkeit) • 0,02 µg/L BG • <0,02 µg/L (Minimalkonzentration) • <0,02 µg/L (Mediankonzentration) • 0,18 µg/L (Maximalkonzentration) 2020-2022 (Rohwasser aus Flusswasser; 41 Messungen) <ul style="list-style-type: none"> • 98% (Detektionshäufigkeit) • 0,02 µg/L BG • <0,02 µg/L (Minimalkonzentration) 	10

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

- 0,16 µg/L (Mediankonzentration)
 - 0,46 µg/L (Maximalkonzentration)
- 2020-2022 (Rohwasser aus Grundwasser/Uferfiltrat, Aufbereitung durch Uferfiltration; 12 Messungen)
- 100% (Detektionshäufigkeit)
 - 0,02 µg/L BG
 - 0,1 µg/L (Minimalkonzentration)
 - 0,12 µg/L (Mediankonzentration)
 - 0,15 µg/L (Maximalkonzentration)

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien

	Bezugswert / Triggerwert	Daten für jeweiligen Stoff	Bewertung der Besorgnis
Persistenz/ biologische Abbaubarkeit	Persistent, wenn „nicht leicht biologisch abbaubar“ / „nicht inhärent abbaubar“ oder gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹¹ und zugehörigem Leitfaden ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Batch Tests mit Belebtschlamm → sehr persistent (vP)¹³ • Persistent in der konventionellen Abwasserbehandlung⁴ 	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Mobil (M): log K _{OC} < 4 Sehr mobil (vM): log K _{OC} < 3 ¹⁴	K _d = 1,9 – 2,6 L/kg, TOC = 3,88% → log K _{OC} = 1,8 – 2,2 (Sediment) ² (Largely according to OECD 106)	+
Humantoxizität (basierend auf CLP)	Humantoxisch, wenn die Kriterien zur Klassifizierung nach CLP-Verordnung Kategorie Kanzerogen (1A, 1B) oder Keimzellmutagen (1A, 1B) oder Reproduktionstoxisch (Kategorie 1A, 1B, 2) oder STOT RE (1, 2) erfüllt sind ¹⁵	keine Einstufung	keine Bewertung
Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)	Ökotoxisch, wenn LC ₅₀ /EC ₅₀ < 0,1 mg/L oder NOEC < 0,01 mg/L gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung ¹¹ und zugehörigem Leitfaden ¹² (nicht ökotoxisch, wenn EC ₅₀ > Wasserlöslichkeit)	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀ > 60000 µg/L (48 h <i>Danio rerio</i> Embryoletalität DIN EN ISO 15088-T6)¹ • NOEC_r = 32000 µg/L (72 h <i>Desmodesmus subspicatus</i> Wachstumsrate OECD 201)¹ 	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Humantoxizität	Da bei Verwendung von Valsartan ein fetotoxisches Risiko beim Menschen im 2. und 3. Trimenon einer Schwangerschaft besteht, ist es während dieser Zeit kontraindiziert, zu dem wird eine Einnahme während des 1. Trimenons nicht empfohlen ¹⁶ . Bei der Valsartansäure kann ein fetotoxisches Risiko nicht ausgeschlossen werden. UBA-Laboruntersuchungen brachten keine Hinweise auf eine mögliche Gentoxizität von Valsartansäure.	
Mischungstoxizität (z.B. Additivität)	Valsartansäure wird von mehreren Sartanen (s.o.) gebildet.	+

Bewertung der Human- und Ökotoxikologie

	Bezugswerte	Bewertung
Toxikologische Informationen	GOW im Trinkwasser= 0,3 µg/L ¹⁷	Der GOW liegt im Bereich der oben genannten Konzentrationen.
Ökotoxikologische Informationen	JD-QN = 640 µg/L (Sicherheitsfaktor = 50) <i>Danio rerio</i> ¹	

Zusätzliche Informationen

Benchmark Quotient (Peakkonzentration geteilt durch (provisorischen) Leitwert für Trinkwasser = 0,1 µg/L) wurde überschritten (> 1) in den Niederlanden¹⁸

Abwasseraufbereitung⁹:

- 0% Eliminierung (konventionelle Abwasserbehandlung)
- 39% Eliminierung (Ozonung), 43% Eliminierung (Pulveraktivkohle und Uferfiltration)

Entscheidung des Gremiums zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen

Basierend auf dem vorliegenden Kurzdossier wurde am 06.03.2023 folgende Entscheidung zur Relevanz des Stoffes gefällt: Valsartansäure ist ein relevanter Spurenstoff.

Es sind im Rahmen dieser Bewertung ausreichend Stoffdaten in qualitativ adäquater Form verfügbar.

Valsartansäure verbleibt sehr lange in der Umwelt (sehr persistent) und kann sich aufgrund der mobilen Eigenschaft (sehr mobil) schnell verlagern und somit eine Gefährdung für das Roh- und Trinkwasser und die gesamte Umwelt darstellen. Aufgrund der hohen Persistenz, dem kontinuierlichen Eintrag als Arzneimittel mit hohen Verbrauchsmengen kann sich Valsartansäure stark in der aquatischen Umwelt anreichern.

Quellen

- (1) Wünnemann, Dr. H.; Weiß, Dr. K.; Arndt, D.; Baumann, Dr. M.; Weiß, R.; Ferling, H.; Scholz-Göppel, K.; Bucher, K.; Feick, C.; Hartmann, G.; Kitzing, P.; Szyja, M.; Schwaiger, Dr. J. *Umweltqualitätsnormen für Binnengewässer*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2020.
- (2) Boulard, L.; Dierkes, G.; Schlüsener, M. P.; Wick, A.; Koschorreck, J.; Ternes, T. A. Spatial Distribution and Temporal Trends of Pharmaceuticals Sorbed to Suspended Particulate Matter of German Rivers. *Water Research* **2020**, *171*, 115366. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115366>.
- (3) Letzel, T.; Bayer, A.; Schulz, W.; Heermann, A.; Lucke, T.; Greco, G.; Grosse, S.; Schüssler, W.; Sengl, M.; Letzel, M. LC–MS Screening Techniques for Wastewater Analysis and Analytical Data Handling Strategies: Sartans and Their Transformation Products as an Example. *Chemosphere* **2015**, *137*, 198–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.083>.
- (4) Nödler, K.; Hillebrand, O.; Idzik, K.; Strathmann, M.; Schiperski, F.; Zirlwagen, J.; Licha, T. Occurrence and Fate of the Angiotensin II Receptor Antagonist Transformation Product Valsartan Acid in the Water Cycle – A Comparative Study with Selected β -Blockers and the Persistent Anthropogenic Wastewater Indicators Carbamazepine and Acesulfame. *Water Research* **2013**, *47* (17), 6650–6659. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.08.034>.
- (5) Schimmelpfennig, S. *Arzneimittelverbrauchsdaten - Zusammenge stellt Aus Arzneimittelverordnungs-Report (Springer Verlag) Und Amtlichem ATC-Index (DIMDI)*; Berliner Wasserbetriebe, 2020.
- (6) Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand August 2022.
- (7) Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie. *Liste der Arzneimittel aus den Jahren 2016 bis 2019*. <https://www.hlnug.de/themen/wasser/fliessgewaesser/fliessgewaesser-chemie/spurenstoffe/arzneimittel/aktuell> (accessed 2022-03-29).
- (8) Kern, S.; Baumgartner, R.; Helbling, D. E.; Hollender, J.; Singer, H.; Loos, M. J.; Schwarzenbach, R. P.; Fenner, K. A Tiered Procedure for Assessing the Formation of Biotransformation Products of Pharmaceuticals and Biocides during Activated Sludge Treatment. *J. Environ. Monit.* **2010**, *12* (11), 2100–2111. <https://doi.org/10.1039/C0EM00238K>.
- (9) Margot, J.; Kienle, C.; Magnet, A.; Weil, M.; Rossi, L.; de Alencastro, L. F.; Abegglen, C.; Thonney, D.; Chèvre, N.; Schärer, M.; Barry, D. A. Treatment of Micropollutants in Municipal Wastewater: Ozone or Powdered Activated Carbon? *Science of The Total Environment* **2013**, *461–462*, 480–498. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.034>.
- (10) Gremium zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen. *Abfrage zur Betroffenheit der Trinkwasserversorger (Stand Januar 2023)*; 2023.
- (11) *Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH)*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20140410> (accessed 2022-07-08).
- (12) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and VPvB Assessment.*; Publications Office: LU, 2017.



- (13) Helbling, D. E.; Hollender, J.; Kohler, H.-P. E.; Singer, H.; Fenner, K. High-Throughput Identification of Microbial Transformation Products of Organic Micropollutants. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44* (17), 6621–6627. <https://doi.org/10.1021/es100970m>.
- (14) Neumann, M.; Schliebner, I. *Protecting the Sources of Our Drinking Water: The Criteria for Identifying Persistent, Mobile and Toxic (PMT) Substances and Very Persistent and Very Mobile (VPvM) Substances under EU Regulation REACH (EC) No 907/2006*; UBA Texte; Umweltbundesamt, 2019.
- (15) *Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX:32008R1272> (accessed 2022-07-08).
- (16) *PharmNet.Bund - Arzneimittel-Informationssystem*. (zum Beispiel Fachinformation für Eingangsnummer 2182830). <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html> (accessed 2023-02-07).
- (17) Umweltbundesamt. *Gesundheitlicher Orientierungswert - GOW (Stand Juli 2020)*. <https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/trinkwasser/trinkwasserqualitaet/toxikologie-des-trinkwassers/gesundheitlicher-orientierungswert-gow> (accessed 2022-03-29).
- (18) Slootweg, T.; van Genderen, G.; Rousseau, B.; Oomen, T.; Bannik, A. *Drinking Water Relevant Substances in the Meuse*; RIWA - Vereniging van Rivierwaterbedrijven, 2022.

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Spurenstoffzentrum des Bundes
Spurenstoffzentrum@uba.de
Internet: www.spurenstoffzentrum.de

Autorenschaft, Institution

Umweltbundesamt
Internet:
www.umweltbundesamt.de
 [/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt.de)
 [/umweltbundesamt](https://twitter.com/umweltbundesamt)