



Umwandlungsprodukt von Schmerzmittel toxischer als gedacht

28. April 2020 | Stephanie Schnydrig
Themen: Abwasser | Schadstoffe

Der in verschiedenen Schmerzmitteln enthaltene Wirkstoff Diclofenac wird in der Kläranlage kaum abgebaut und reichert sich deshalb in Gewässern an. Dort wandeln Flohkrebse das Diclofenac in eine toxischere Substanz um, nämlich Diclofenac-Methyl-Ester, wie eine Studie des Wasserforschungsinstituts Eawag zeigt.

Jeden Tag gelangen weltweit mehrere Tonnen an Arzneimittelwirkstoffen in die Gewässer. Diese stammen hauptsächlich aus häuslichem Abwasser, denn die meisten Stoffe werden nach der Einnahme – zum Teil unverändert – wieder ausgeschieden. Da viele Abwasserreinigungsanlagen nicht alle Stoffe rückstandslos zurückhalten, gelangt der Rest in die Gewässer. Auch wenn die Mengen winzig sind, können sie Organismen beeinträchtigen. So zeigten frühere Studien, dass der Schmerzmittelwirkstoff Diclofenac schädlich auf Leber, Nieren und Kiemen von Fischen wirkt.

Nun zeigen Forschende um die Leiterin der Eawag-Abteilung Umweltchemie Juliane Hollender: Ein Umwandlungsprodukt von Diclofenac – namentlich Diclofenac-Methyl-Ester – wirkt mitunter sogar noch toxischer als der «Ausgangswirkstoff» selbst. Diese Erkenntnis publizierte das Forscherteam kürzlich im Fachmagazin «Environmental Science & Technology».

Flohkrebse wandeln Wirkstoff um

Zu diesem Schluss gelangten die Umweltchemikerinnen und -chemiker mithilfe von zwei häufig vorkommenden Flohkrebarten. Im Labor setzte die Postdotorandin Qiuguo Fu diese während 24 Stunden unterschiedlichen Konzentrationen von Diclofenac aus. Die gewählten Konzentrationen waren allerdings um einiges höher als die in der Umwelt gefundenen. Dann untersuchten sie, wie sich der

Stoff in deren Körpern verhält. Demnach führt eine enzymatische Reaktion in den kleinen Tierchen dazu, dass sich der Stoff Diclofenac-Methyl-Ester bildet, der akut viel toxischer wirkt als Diclofenac.



Der Gemeine Flohkrebs, Gammarus pulex, wandelt Diclofenac in den akut toxischer wirkenden Diclofenac-Methyl-Ester um (Foto: Eawag).

Kommt hinzu: Diclofenac-Methyl-Ester ist schlecht wasserlöslich und kann daher weniger gut ausgeschieden werden – so kann er sich im Körper stärker akkumulieren. «Deshalb halte ich den Stoff für potentiell gefährlicher als Diclofenac», sagt Juliane Hollender. Laut der Umweltchemikerin trat diese Art der chemischen Umwandlung unerwartet auf und sollte auch bei toxikologischen Risikoabschätzungen für andere Substanzen berücksichtigt werden. Denn: Nach ersten Untersuchungen geschieht diese Biotransformation auch in höheren Lebewesen wie Fisch und Mensch.

Die gute Nachricht: In der Schweiz werden momentan gut hundert Abwasserreinigungsanlagen mit einer vierten Reinigungsstufe ausgerüstet, um Mikroverunreinigungen effektiv zu entfernen. «Nach dieser zusätzlichen Elimination taucht Diclofenac in den Gewässern nicht mehr in erhöhten Konzentrationen auf», sagt Hollender.

Titelbild: pxhere

Originalpublikation

```
.extbase-debugger-tree{position:relative}.extbase-debugger-tree input{position:absolute !important;float: none !important;top:0;left:0;height:14px;width:14px;margin:0 !important;cursor:pointer;opacity:0;z-index:2}.extbase-debugger-tree input~.extbase-debug-content{display:none}.extbase-debugger-tree .extbase-debug-header:before{position:relative; top:3px;content:"";padding:0;line-height:10px;height:12px;width:12px;text-align:center;margin:0 3px 0 0;background-image:url(
```

```

0eWxIPSJlBmFibGUtYmFja2dyb3VuZDpuZXcgMCAwIDEyIDEyOylgeG1sOnNwYWNIPSJwcmVzZXJ2ZSI+PHN0eWxlIHR5cGU9InRleHQvY3Nzlj4uc3Qwe2ZpbGw6lZg4ODg4ODt9PC9zdHlsZT48cGF0aCBpZD0iQm9yZGVyYliBjBGFz0ic3QwliBkPSJNMTEsMTFIMFYwaDExVjExeiBNMTAsMUgxdjloOVYxeilvPjxnIGkPSJJbm5lci+PHJlY3QgeD0iMilgeT0iNSIyY2xhc3M9InN0MCIgd2lkdGg9ljciGhlaWdodD0iMSlvpjxyZWN0IHg9ljUiIHk9ljIiGNsYXNzPSJzdDAiIHdpZHRoPSlxiBoZWlnaHQ9ljciLz48L2c+PC9zdmc+);display:inline-block}.extbase-debugger-tree input:checked~.extbase-debug-content{display:inline}.extbase-debugger-tree input:checked~.extbase-debug-header:before{background-image:url()}.extbase-debugger{display:block;text-align:left;background:#2a2a2a;border:1px solid #2a2a2a;box-shadow:0 3px 0 rgba(0,0,0,.5);color:#000;margin:20px;overflow:hidden;border-radius:4px}.extbase-debugger-floating{position:relative;z-index:999}.extbase-debugger-top{background:#444;font-size:12px;font-family:monospace;color:#f1f1f1;padding:6px 15px}.extbase-debugger-center{padding:0 15px;margin:15px 0;background-image:repeating-linear-gradient(to bottom,transparent 0,transparent 20px,#252525 20px,#252525 40px)}.extbase-debugger-center,.extbase-debugger-center .extbase-debug-string,.extbase-debugger-center a,.extbase-debugger-center p,.extbase-debugger-center pre,.extbase-debugger-center strong{font-size:12px;font-weight:400;font-family:monospace;line-height:20px;color:#f1f1f1}.extbase-debugger-center pre{background-color:transparent;margin:0;padding:0;border:0;word-wrap:break-word;color:#999}.extbase-debugger-center .extbase-debug-string{color:#ce9178;white-space:normal}.extbase-debugger-center .extbase-debug-type{color:#569CD6;padding-right:4px}.extbase-debugger-center .extbase-debug-unregistered{background-color:#dce1e8}.extbase-debugger-center .extbase-debug-filtered,.extbase-debugger-center .extbase-debug-proxy,.extbase-debugger-center .extbase-debug-ptype,.extbase-debugger-center .extbase-debug-visibility,.extbase-debugger-center .extbase-debug-scope{color:#fff;font-size:10px;line-height:12px;padding:2px 4px;margin-right:2px;position:relative;top:-1px}.extbase-debugger-center .extbase-debug-scope{background-color:#497AA2}.extbase-debugger-center .extbase-debug-ptype{background-color:#698747}.extbase-debugger-center .extbase-debug-visibility{background-color:#698747}.extbase-debugger-center .extbase-debug-dirty{background-color:#FFFFFFB6}.extbase-debugger-center .extbase-debug-filtered{background-color:#4F4F4F}.extbase-debugger-center .extbase-debug-seeabove{text-decoration:none;font-style:italic}.extbase-debugger-center .extbase-debug-property{color:#f1f1f1}.extbase-debugger-center .extbase-debug-closure{color:#9BA223;}Extbase Variable Dumparray(2 items) publications => '20169' (5 chars) libraryUrl => " (0 chars) Extbase Variable Dumparray(1 item) 0 => Snowflake\Publications\Domain\Model\Publicationprototypepersistent entity (uid=20169, pid=124) originalId => protected20169 (integer) authors => protected'Fu,&nbsp;Q.; Fedrizzi,&nbsp;D.; Kosfeld,&nbsp;V.; Schlechtriem,&nbsp;C.; Ganz,&nbsp;V.; Derrer,&nbsp;S.; Rentsch,&nbsp;D.; Hollender,&nbsp;J.' (141 chars) title => protected'Biotransformation changes bioaccumulation and toxicity of diclofenac in aqua

```

tic organisms' (89 chars) journal => protected'Environmental Science and Technology' (36 chars) year => protected2020 (integer) volume => protected54 (integer) issue => protected'' (0 chars) startpage => protected'4400' (4 chars) otherpage => protected'4408' (4 chars) categories => protected'' (0 chars) description => protected'Biotransformation plays a crucial role in regulating the bioaccumulation pot

ential and toxicity of organic compounds in organisms but is, in general, poorly understood for emerging contaminants. Here we have used diclofenac as a model compound to study the impact of biotransformation on the bioaccumulation potential and toxicity in two keystone aquatic invertebrates: *Gammarus pulex* and *Hyalella azteca*. In both species, diclofenac was transformed into several oxidation products and conjugates, including two novel products, i.e. diclofenac taurine conjugate (DCF-M403) and unexpected diclofenac methyl ester (DCF-M310.03). The ratios of biotransformation products to parent compound were 12-17 for DCF-M403 and 0.01-0.7 for DCF-M310.03 after 24 h exposure. Bioconcentration factors (BCFs) of diclofenac were 0.5 and 3.2 L kg ww⁻¹ in *H. azteca* and *G. pulex*, respectively, whereas BCFs of DCF-M310.03 was 164.5 L kg ww⁻¹ and 104.7 L kg ww⁻¹, respectively, representing a 25 to 110-fold increase. Acute toxicity of DCF-M310.03 was also higher than the parent compound in both species, which correlated well with the increased bioaccumulation potential. The LC50 of diclofenac in *H. azteca* was 216 mg L⁻¹, while that of metabolite DCF-M310.03 was reduced to only 0.53 mg L⁻¹, representing a 430-fold increase in acute toxicity compared to diclofenac. DCF-M403 is less toxic than its parent compound towards *H. azteca*, which may be linked to its slightly lower hydrophobicity. Furthermore, the transformation of diclofenac to its methyl ester derivative was explored in crude invertebrate extracts spiked with an S-adenosylmethionine cofactor, revealing possible catalysis by an S-adenosylmethionine-dependent carbonylic acid methyltransferase. Methylation of diclofenac was further detected in fish hepatocytes and human urine, indicating a broader relevance. Therefore, potentially methyl...

(2110 chars) serialnumber => protected'0013-936X' (9 chars) doi => protected'10.1021/acs.est.9b07127' (23 chars) uid => protected20169 (integer) _localizedUid => protected20169 (integer)modified _languageUid => protectedNULL _versionedUid => protected20169 (integer)modified pid => protected124 (integer) Fu, Q.; Fedrizzi, D.; Kosfeld, V.; Schlechtriem, C.; Ganz, V.; Derrer, S.; Rentsch, D.; Hollender, J. (2020) Biotransformation changes bioaccumulation and toxicity of diclofenac in aquatic organisms, *Environmental Science and Technology*, 54, 4400-4408, doi: [10.1021/acs.est.9b07127](https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07127), [Institutional Repository](#)

Finanzierung

Schweizer Nationalfonds, European Chemical Industry Council

Kontakt



Juliane Hollender

Senior scientist / Gruppenleiterin

Tel. +41 58 765 5493

juliane.hollender@eawag.ch

<https://www.eawag.ch/de/info/portal/aktuelles/newsarchiv/archiv-detail/umwandlungsprodukt-von-schmerzmittel-toxischer-als-gedacht>