

Eine Untersuchung ausgewählter auf der Beobachtungsliste stehender Chemikalien: deren Gehalt, Toxizität und Regulierungsstatus im Rahmen des EU-Projekts „Sullied Sediments“.

Autoren: Projekt „Sullied Sediments“ (<https://northsearegion.eu/sullied-sediments/>)

Einführung

Die Chemikalien auf der Beobachtungsliste (Watch List Chemicals, WLC) sind eine Klasse von Substanzen, die unter der EU-Wasserrahmenrichtlinie als potenzielle Schadstoffe hervorgehoben wurden, die untersucht werden müssen, um das Risiko zu bestimmen, das sie für die aquatische Umwelt und die darin lebenden Organismen darstellen können. Konkret werden diese Chemikalien im Rahmen dieses EU-Projekts „Sullied Sediments“ hervorgehoben, um die Diskussion darüber anzustoßen, ob für sie Umweltqualitätsnormen (UQN) festgelegt und ihr Vorhandensein in Gewässern routinemäßig überwacht werden sollten. Dies stellt eine maßvolle Betrachtungsweise solcher Chemikalien dar, die zwischen dem Ignorieren dieser Chemikalien und der überstürzten und auf historisch begrenzten Daten basierenden Entwicklung von Rechtsvorschriften liegt.



Da sich die Forschungsarbeiten zu einem bestimmten WLC häufen, wird alle zwei Jahre entschieden, ob sie weiterhin in die WL (Watch List - Beobachtungsliste) aufgenommen oder entfernt werden sollen. Die östrogenen Hormone sind ein Beispiel für einen chemischen Typ, der beharrlich auf der WL bleibt, und Diclofenac, das Schmerzmittel, ist ein Beispiel, bei dem es zwar aufgenommen wurde, dann aber entfernt wurde aufgrund der sich häufenden Toxizitätsdaten, die darauf hindeuten, dass es weniger bedrohlich ist als zuvor angenommen. Gelegentlich wird über die Aufnahme einer neuen Chemikalie in die WL diskutiert, wie dies beim antimikrobiellen Wirkstoff Triclosan der Fall war. Diese POSTNotiz konzentriert sich auf die drei Pharmazeutika: Estradiol (E2), Diclofenac (DIC) und Triclosan (TCS) als Beispiele, die alle vom Menschen ausgeschieden werden, in Kläranlagen unwirksam entfernt werden und schließlich in Gewässer gelangen, wo sie negative Auswirkungen auf Wasserorganismen haben, selbst bei sehr niedrigen ng/L-Werten.

Dieser Bericht betrifft nur den Beitrag des Menschen und nicht den der Landwirtschaft, die ebenfalls eine Rolle bei der Einleitung in Wasserläufe spielt. Kläranlagen sind nicht dafür ausgelegt, diese Verbindungen zu behandeln oder zu entfernen, die sehr vielfältig sein können und der WL hinzugefügt oder gestrichen werden können. Die produzierten Endabwässer weisen auf den direkten Grad der menschlichen Einwirkung hin, da die Kläranlagen zum größten Teil keine Oberflächengewässer, Straßenabflüsse oder Einleitungen aus der Landwirtschaft behandeln. Es gibt zusätzliche unbehandelte Abwässer, die in Wasserwege eingeleitet



werden und in einigen Ländern wie Belgien und der Region Flandern 16-25% ausmachen können. Im Vereinigten Königreich gibt es Tausende von kombinierten Kanalisationsabflüssen (KKAs), die hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und ihrer Auswirkungen auf die Aufnahmegewässer weitgehend uncharakterisiert sind: Zwei Studien berichten von Pharmazeutika in solchen Quellen in der Gezeitenregion der Themse und im Einzugsgebiet des Flusses Aire/Calder (Munro et al. 2019; Kay et al. 2017), die ebenfalls berücksichtigt werden müssen.

Warum gelten solche Chemikalien als schädlich?

Die WLCs unterscheiden sich in ihren schädlichen Auswirkungen, obwohl alle nachweislich ein gewisses Maß an schädlichen Auswirkungen auf Organismen haben, die aquatische Ökosysteme bewohnen. Zu den WLCs gehören viele Pharmazeutika (und Nicht-Pharmazeutika); Verbindungen, die so konzipiert sind, dass sie biologisch aktiv sind (selbst in geringen Mengen), und deren Anwesenheit in der aquatischen Umwelt zu Bedenken hinsichtlich ihrer potenziellen biologischen Auswirkungen geführt hat. Es wurde festgestellt, dass viele Pharmazeutika bei Konzentrationen, die denen in der aquatischen Umwelt ähnlich sind, eine negative Reaktion bei Biota hervorrufen (Eades und Waring 2010; Franzellitti et al. 2013; Minguez et al. 2016), und die folgenden Beispiele erläutern die „Ursache-Wirkung“-Beziehung zwischen diesen spezifischen Chemikalien und schweren biologischen Schäden.

Sie wirken als „Hormondisruptoren“:

Endokrin wirksame Chemikalien (EWCs) stören das reproduktive endokrine System und können verschiedene biologische Auswirkungen haben, wie z. B. eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses (Gagné et al. 2003), eine verzögerte Ei-/Spermienentwicklung (Gauthier-Clerc et al. 2002), einen Zustand, der Imposex genannt wird und bei dem ein Penis am Kopf von Meeresschnecken wächst (Strand & Asmund 2003), sowie intersexuelle Störungen bei Fischen (Kidd et al. 2007; Jobling et al. 2002). Intersex, bei dem sich männliche und weibliche Geschlechtszellen (Ei- und Samenzellen) im selben Individuum entwickeln, ist ein gründlich dokumentiertes Phänomen bei aquatischen Organismen wie Fischen, Krebs- und Weichtieren (Jobling et al. 2002; Ford 2012; Ciocan et al. 2012). Die östrogenen Chemikalien verursachen nachweislich Intersex sowohl bei Fischen als auch bei wirbellosen Tieren, was folglich schwerwiegende langfristige Auswirkungen auf ihren Reproduktionserfolg hat. Dies wird durch groß angelegte Experimente in Seensystemen belegt, in denen Fische estrogenen Chemikalien ausgesetzt waren, was zu einem Rückgang der Population aufgrund der Exposition führte (Kidd et al. 2007).

Sie verursachen Entwicklungs- und Zellschäden:



DIC wird seit 1979 als Schmerzmittel eingesetzt, und die allmählich kumulativen Daten für den Menschen haben gezeigt, dass eine kontinuierliche tägliche DIC-Aufnahme in geringen Mengen (1 µg/L) Nieren- und Leberschäden (Bort et al. 1990) sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen (McGettigan & Henry 2011) verursachen kann, was zu einer rückläufigen (aber noch

nicht ausgesetzten) Anwendung geführt hat. Die DIC wurde infolgedessen vor kurzem von der WL entfernt. Im Jahr 2019 wurde 5% der Patienten, die einen nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAID) benötigten, DIC verschrieben, was in der Verschreibungstabelle an vierter Stelle steht, während 59% das am häufigsten

verschriebene Medikament Naproxen erhielten (NHS, 2019). Studien zur Exposition von Fischen (*Oryzias latipes*) und Daphnien (*Daphnia magna*) bestätigen eine Toxizität bei Gehalten von 10 mg/L (Lee *et al.* 2011), wohingegen Studien mit einer längeren Expositionsdauer an Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) bei niedrigen Konzentrationen (von 1 µg/L) Nieren- und Darmschäden zeigten (Mehinto *et al.* 2010). Studien an Amphibien haben gezeigt, dass Werte von 250-1000 µg/L auch die Entwicklung der Larven und deren Schwimmleistung beeinflussen (Peltzer *et al.* 2019). Eine weitere Sorge betrifft seine Bioakkumulation im Körpergewebe von Fischen, was zu einem potentiellen sekundären Vergiftungsrisiko entlang der Nahrungskette für fischfressende Vögel (Green *et al.* 2004) oder Menschen führt.

Gemischte Auswirkungen: Entwicklungsprobleme in Kombination mit endokrinen Disruptoren

TCS ist ein bakterizider Breitbandwirkstoff, der seit mehr als 50 Jahren eingesetzt wird. Er kann sich ebenfalls auf aquatische Arten auswirken (Ricart *et al.* 2010). Studien haben das Vorhandensein von TCS sowohl in aquatischen als auch in terrestrischen Ökosystemen mit variablen Bioakkumulationseigenschaften bei verschiedenen Arten festgestellt (Arnot *et al.* 2018). TCS hat eine Toxizität für den Menschen im Zusammenhang mit Leberschäden (Zhang *et al.* 2019) sowie in anderen Organismen von Fischen (Falisse *et al.* 2017) bis hin zu verschiedenen Algenarten (Xin *et al.* 2019) gezeigt, alle im µg/L-Bereich. Beispiele für Auswirkungen sind die Embryo- und Larventoxizität und die Verzögerung des Schlüpfens bei 500 µg/L bei Zebrafischen (*Danio rerio*) (Oliveira *et al.* 2009) sowie die Beeinträchtigung der Entwicklungsstadien von Regenbogenforellen bei Konzentrationen über 700 µg/L. TCS wirkt als endokriner Disruptor bei Wirbeltieren (Stoker *et al.* 2010; Christen *et al.* 2010; Ha *et al.* 2018). TCS kann auch als schilddrüsenstörende Substanz wirken, die mit bestimmten Diabetes-Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann (Xie *et al.* 2020), was dazu führt, dass eine Reihe großer Unternehmen dessen Anwendung bereits verboten hat.



Nutzungsintensität: vergangene und aktuelle Trends

Pharmazeutische Östrogene inkl. Estradiol (E2):

Was: Löslichkeit in Wasser = 3,6 mg/Lmg/L; $pK_a = 10,46$

Wo: Kläranlage, Abwasser aus der Landwirtschaft

Warum: Giftig für Wasserorganismen und Vögel.

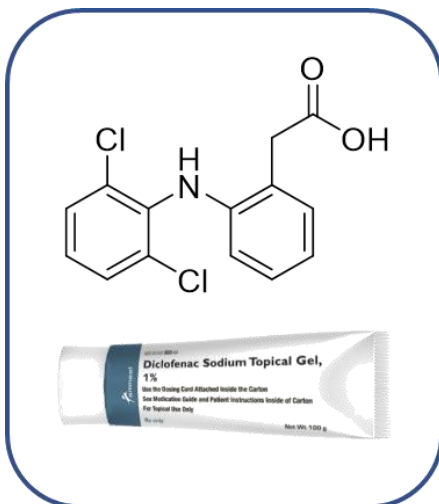
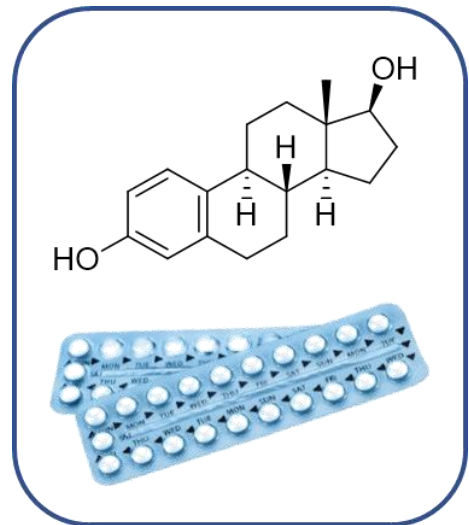
Akkumulation in Fischen und Muscheln.

Menschliche E2-Produktion: F (15 - 59 Jahre) 3-19 µg/Tag (170 - 330 µg/Tag bei Schwangerschaft) & M 1,5-7 µg/Tag, Großbritannien ~38 Millionen Erwachsene → ~167 kg/Jahr Östrogene, die in Kläranlagen ankommen. **Verbrauchte Quellen:** 100 kg/Jahr/5 Millionen Einwohner² → 1000 kg/Jahr.

Landwirtschaftliche Quellen: 1 g/Tier/Jahr für ~900 Millionen Nutztiere³ → 900,000 kg/Jahr.

Großbritannien insgesamt: 901.167 kg (~900 Tonnen) Östrogene pro Jahr.

Pharmazeutische Östrogenbelastung im Wasserlauf: (aus landwirtschaftlichen Quellen über Kläranlagen oder Abfluss): unbekannt kg / Jahr.



Diclofenac (DIC):

Was: Nichtsteroidales entzündungshemmendes Medikament, seit 2015 rezeptfrei erhältlich. Löslichkeit in Wasser = 4,82 mg/L; $pK_a = 4,08$

Wo: Tabletten und Cremes zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzen.

Warum: Giftig für Wasserorganismen und Vögel. Akkumulation in Fischen und Muscheln.

Anwendung in England: 26 Tonnen / 49 Millionen (Pop) im Jahr 2000⁴ mit weniger als 5000 Patienten, denen in England DIC verschrieben wurde (NHS, 2019), also der größte Teil über rezeptfreie Verkäufe.

Anwendung in Deutschland: 82 Tonnen / 82 Millionen

(Pop) im Jahr 1999.⁵

Triclosan (TCS):

Was: Konservierungsmittel und Antiseptikum. Löslichkeit in Wasser = 10 mg/L; $pK_a = 7,9$

Wo: Handseifen, Hautcremes, Zahnpasten, Deodorants, Haushaltsreiniger, Stoffe.

Warum: Bildet unter Sonneneinstrahlung in Oberflächengewässern hochgiftige Derivate vom Dioxintyp. Bioakkumulation im Fettgewebe von Organismen.

Nachgewiesen in Muttermilch: 0-2100 µg/kg Milchlipid.⁹

Ausgangswert der Urinausscheidung: (US-Bürger) 0,1-3790 µg/Tag (variiert mit Alter und sozioökonomischem Status).

Anwendung UK: ~60-90 Tonnen/Jahr in Körperpflegeprodukten⁶ (maximal 0,3% w/w erlaubt (EU 2007)).

Anwendung Europa: 37-350 Tonnen/Jahr.⁷

Geschätzter persönlicher Verbrauch: 0,01-2 g / Jahr / Person.⁸



1. Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010; 2. Stuer-Lauridsen und Kjolholt 2000; 3. RSPCA, 2020; 4. Jones et al. 2002; 5. BLAC, 2003; 6. unreferenzierte Internetquelle; 7. warming et al. 2016; van Wijnen et al. 2018; 8. von der Ohe et al. 2012; 9. dayan 2007; 10. Sandborgh-Englund et al. 2006; Calafat et al. 2008.

Umweltwerte

Gegenwärtig gibt es weitreichende räumliche und zeitliche Schwankungen in den Konzentrationen solcher Chemikalien in der aquatischen Umwelt.

Tabelle 1. Beispiele für die in Großbritannien gemeldeten WLC-Werte im Verhältnis zu internationalen Gewässern und Sedimenten. *modellierte Daten, ND nicht festgestellt.

Verbindung	Ästuar	Max Wasser (ng/L) Sediment (ng/g)	Referenz
Estradiol/ Ethinyl Estradiol (EE2)	Humber, Vereinigtes Königreich Douro, Portugal Sado, Portugal	113(EE2/E1) 10,8	Spur Sullied Sediments 2020 Ribeiro <i>et al.</i> (2009) Rocha <i>et al.</i> (2013)
	Flüsse		
	Aire, Vereinigtes Königreich	Spur 0,009	Sullied Sediments
	Pocklington-Kanal, Vereinigtes Königreich	Spur Spur	
	Schelde, Belgien	2-20*	Sumpter <i>et al.</i> (2006)
	Elbe, Deutschland	ND	Sousa <i>et al.</i> (2019)
	Aire, Vereinigtes Königreich	ND 10,4	Rocha <i>et al.</i> (2012)
	Ave, Portugal	5,7	
	Sousa, Portugal	5,9 (EE2)	Liu <i>et al.</i> (2015)
	Leca, Portugal		
	Douro, Portugal		
	Jangtse, China		

Verbindung	Ästulare	Max Wasser (ng/L)	Sediment (ng/g)	Referenz
Diclofenac	Belfast Lough, Vereinigtes Königreich	ND		Thomas und Hilton (2004)
	Mersey, Vereinigtes Königreich	195		
	Tees, Vereinigtes Königreich	191		
	Themse, Vereinigtes Königreich	125		
	Tyne, Vereinigtes Königreich	90		
	Humber, Vereinigtes Königreich	251		Letsinger <i>et al.</i> (2019)
	Cromarty, Vereinigtes Königreich			
	Themse, Vereinigtes Königreich			
	Jangtse, China	ND		Yang <i>et al.</i> (2011)
	Arade, Portugal	31		Gonzalez-Rey <i>et al.</i> (2015)
	Jiulong, China	11.0		Sun <i>et al.</i> (2016)
	Bilbao, Spanien	650		Mijangos <i>et al.</i> (2018)
	Plentzia, Spanien	22		
	Urdaibai, Spanien	35		
	Bucht von Qinzhou, China	7,17		Cui <i>et al.</i> (2019)
	Tejo, Portugal	51,8		Reis-Santos <i>et al.</i> (2018)
	Elbe, Deutschland	ND		Wiegel <i>et al.</i> (2002)
	Flüsse			
	Aire, Vereinigtes Königreich		0,160	Sullied Sediments
			0,109	
	Pocklington-Kanal, Vereinigtes Königreich		0,111	
			0,103	
	Schelde, Belgien	2830		Kay <i>et al.</i> (2017)
	Elbe, Deutschland	140		Wiegel <i>et al.</i> (2004)
	Aire, Vereinigtes Königreich	30		
		400		Sousa <i>et al.</i> (2019)
	Elbe, Deutschland (Standort Hamburg)	3250		
		356		Liu <i>et al.</i> (2015)
	Ave, Portugal			
	Sousa, Portugal			
	Jangtse, China			

Verbindung	Ästulare	Max Wasser (ng/L)	Sediment (ng/g)	Referenz
Triclosan	Deutsche Bucht	6,9		Xie <i>et al.</i> (2008)
	Victoria-Hafen, HK	10,8		Chau <i>et al.</i> (2008)
	Almeria, SE Spanien		131	Aguera <i>et al.</i> (2003)
	Hafen von Boston, USA		100	Cantwell <i>et al.</i> (2010)
	Flüsse			
	Aire, Vereinigtes Königreich		0,576	Sullied Sediments
			0,032	
	Pocklington-Kanal, Vereinigtes Königreich		0,703	
			0,104	
	Schelde, Belgien	80		Sabaliunas <i>et al.</i> (2003)
	Elbe, Deutschland	482		Price <i>et al.</i> (2010)
		36		Covaci <i>et al.</i> Pers. Kommun.

Aire, Vereinigtes Königreich	98	~80	Singer <i>et al.</i> (2002)
Themse/Midlands, Vereinigtes Königreich*	1100 10 90		Von der Ohe <i>et al.</i> (2011) Bester (2005) Wind <i>et al.</i> (2004)*
Mortsel/Schelde	478		Zhao <i>et al.</i> (2010)
Aa Uster, Schweiz		1329	
Greifensee, Schweiz	100		Yu <i>et al.</i> (2011)
Elbe, Deutschland			
Ruhr, Deutschland			
Itter, Deutschland			
Perfluss, China			
Perfluss, China			
Perfluss, China			

1) Östradiol (E2):

Stabile lipophile (fettliebende) Verbindung.

E2 weibliches Hormon $\log K_{ow} = 3,94$

EE2 orales Kontrazeptivum $\log K_{ow} = 4,2$

Pharmazeutische Östrogene finden sich in Rezepturen, die für Hormonersatztherapien, Empfängnisverhütung, Menopause und Hypoöstrogenismus verschrieben werden. Zu den Wirkstoffen dieser Rezepturen gehören in der Regel Ethinylestradiol (EE2), das in der Antibabypille verwendet wird, 17 β -Estradiol (E2), das ein natürliches körpereigenes Hormon ist und auch zur Hormontherapie eingesetzt wird, sowie andere veresterte oder konjugierte Östrogene. Zu den wichtigsten Metaboliten dieser Östrogene, die in Urin und Kot gefunden werden, gehören Verbindungen wie Östron (E1), E2, EE2 und Estriol (E3). E2 hat einen $\log K_{ow}$ -Wert von 3,94 und Sw 13 mg/L bei 20 °C, was auf seine geringe Flüchtigkeit und seine hydrophobe Natur hinweist, die sein Potential zur Bindung an Sedimente, Schlamm und Boden erhöht (Lai *et al.* 2000).

Östrogene gelangen vor allem über eingeleitete häusliche Abwässer aus Kläranlagen in die aquatische Umwelt, wobei größere Punktquellen aus den am dichtesten besiedelten Gebieten stammen. Die am häufigsten gefundenen sind die natürlichen Verbindungen E1, E2 und E3, gefolgt von synthetischem EE2, von denen keines im Rahmen der Kläranlagensanierung signifikant entfernt wird (Racz und Goel, 2010). Von diesen hat EE2 die höchste estrogene Potenz, gefolgt von E2 (Thorpe *et al.* 2003). Neben den Kläranlagenabwässern stellen tierische Fäkalien und Urin eine weitere Quelle für Östrogene dar (Combalbert & Hernandez-Raquet 2010). Frauen im reproduktiven Alter (15- 59 Jahre) scheiden 3-19 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ an E2 aus. Während der Schwangerschaft steigt dies auf 170-330 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ an, und außerhalb dieser Perioden ist es ähnlich wie bei einem Mann, mit Werten von etwa 1,5-7, $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (untersucht in Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). Bei Einnahme einer Pille beträgt die tägliche EE2-Aufnahme etwa 20-60 μg zur Empfängnisverhütung und ~10 μg zur Bekämpfung von Wechseljahresbeschwerden; wobei etwa 30-90% ausgeschieden werden (Johnson und Williams 2004; Webb *et al.* 2003).

Die Gesamtmenge an ausgeschiedenen endogenen Östrogenen, die der Mensch (beide Geschlechter zusammen) in die Umwelt abgibt, wurde auf etwa 4,4 kg/Jahr/Million geschätzt (untersucht in Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). Die derzeitige Bevölkerung Großbritanniens zählt ~38 Millionen Erwachsene (Rentner nicht mit eingerechnet), die jedes Jahr ~167 kg Östrogene in den Kläranlagen ankommen lassen. Hinzu kommen weitere 100 kg konsumierte pharmazeutische Östrogene pro Jahr pro fünf Millionen Einwohner (Stuer-Lauridsen und Kjolholt 2000). Bei Nutztieren werden Hormone

von jeder Spezies in unterschiedlichen Mengen produziert, wobei E2 und E1 diejenigen Hormone sind, die am meisten von Rindern ausgeschieden werden. Die Menge an ausgeschiedenen Östrogenen bei Nutztieren schwankt zwischen 20-2300 µg/Tag, was sich zu bis zu 1 g pro Tier und Jahr rechnet (untersucht in Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). In Großbritannien werden jährlich ~900 Millionen Nutztiere aufgezogen (RSPCA, 2020). Setzt man diese Werte in den Kontext, so wird davon ausgegangen, dass diese pharmazeutischen Östrogene in ihrer EWC-Kapazität bei Werten von 1 ng/L - 0,35 ng/L ein menschliches und ökologisches Risiko darstellen, sobald sie in die Umwelt gelangen (Laurenson *et al.* 2014; Thorpe *et al.* 2003; EU, 2012).

2) Diclofenac (DIC):

DIC ist ein synthetisches, nichtsteroidales entzündungshemmendes Medikament (NSAID), das in den 1970er Jahren in Form von Tabletten und Cremes eingeführt wurde. Es hat antiarthritische, schmerzstillende, fiebersenkende und antirheumatische Eigenschaften und wird zur Behandlung von Entzündungen und schmerzhaften Zuständen wie Arthritis, Migräne und Gicht eingesetzt. Seit 2015 ist DIC in Tablettenform in Großbritannien nur noch auf Rezept erhältlich. Es kann jedoch nach wie vor rezeptfrei für den menschlichen Gebrauch in der Apotheke in Form von Gels/Arzneipflastern oder für den tierärztlichen Gebrauch gekauft werden. Es hat schwach saure Eigenschaften, mit einem pKa-Wert von ~4, und weist eine relativ mittlere Löslichkeit in Wasser auf, 2,37 mg/L und einen log K_{ow}-Wert von 4,5 bei pH 7 (Vieno und Silanpaa 2014).

Im Jahr 2000 wurden 26 Tonnen DIC von der Bevölkerung Englands (damals 49 Millionen Menschen) verwendet (Jones *et al.* 2002). Die Verwendung von DIC ist in Großbritannien aufgrund der verschiedenen schwerwiegenden gesundheitlichen Komplikationen deutlich auf weniger als 5000 Verschreibungen für Menschen pro Jahr zurückgegangen (Bort *et al.* 1990; McGettigan & Henry, 2011), dennoch wird es weiterhin in rezeptfreien Produkten und veterinärmedizinischen Anwendungen eingesetzt. Voltarol™, das DIC enthält, ist beispielsweise derzeit das acht häufigste Produkt, das in Großbritannien in Apotheken rezeptfrei gekauft wird. Auf der Grundlage von Studien über Toxizitäten in verschiedenen Organismen berechneten Ferrari *et al.* (2003) eine vorausgesagte Nicht-Effekt-Konzentration (PNEC) für DIC als 116 µg/L, was ebenfalls ein 1000fach höheres Niveau darstellt, als normalerweise in der Umwelt gemessen wird. Die PNEC ist zunehmend konservativer geworden, da sich die Beweise für Toxizität bei verschiedenen Arten in der Literatur häufen.

3) Triclosan (TCS):

TCS ist ein halogenierter aromatischer Kohlenwasserstoff, der als antimikrobielles Allzweckmittel verwendet wird (Dhillon *et al.* 2015) und mehr als 2000 Produkten für Körperpflege, Kleidung und Kochutensilien zugesetzt wird. Seine Wirksamkeit ist umstritten (Halden *et al.* 2017). Es ist eine stabile lipophile (fettliebende) Verbindung und nicht flüchtig mit einem log K_{ow}= 4,8 bei pH 7, was auf ein hohes Adsorptionspotenzial hinweist (Dhillon *et al.* 2015). TCS hat zwar eine geringe Löslichkeit in Wasser, wurde jedoch in Abwasser und Oberflächenwasser in Konzentrationen zwischen 9 ng/L und 6,7 µg/L gemessen (Cho *et al.* 2011). Während Kläranlagen die Hauptquelle für TCS sind, stellen geringe Mengen und nicht punktuelle Quellen, wie z. B. Abwasserlecks, Sturmereignisse und den landwirtschaftlichen Feldern zugesetzte Biofeststoffe, weitere bedeutende Quellen von 0,5 - 1000 ng/L dar (Goldsmith *et al.* 2020).

Fallstudie zum Thema Umwelt: Projekt „Sullied Sediments“

Von den Sedimenten in drei großen Flusssystemen in der Nordseeregion (siehe Abbildung 1) wurden im Zeitraum 2018-2019 Proben entnommen. Diese Systeme wurden ausgewählt,

da sie eine Reihe potenzieller Verschmutzungsbelastungen repräsentieren, die in industriellen, städtischen und ländlichen Umgebungen in der Region vorhanden sind. Dieses Projekt konzentrierte sich auf Sedimente, da im Vergleich zur darüber liegenden Wassersäule relativ wenig Informationen dazu zur Verfügung stehen. Kontaminierte Sedimente können angesichts der Bedeutung der Standorte für die Schifffahrt an diesen Orten eine beträchtliche wirtschaftliche Bedeutung haben, während Umweltrisiken nach Hochwasserereignissen, die zuvor in den Sedimenten eingeschlossene Schadstoffe wieder mobilisieren können, besonders ausgeprägt sein können. Darüber hinaus können sedimentbewohnende Organismen diesen Schadstoffen ebenso ausgesetzt sein wie Arten, die in der Nahrungskette weiter oben stehen. Die Überwachung ist ein wichtiger Schritt bei der Handhabung dieser verschmutzten Sedimente.



Abbildung 1. Probenahmestellen von Sullied Sediments.

Eine wichtige Quelle für WLCs, insbesondere solche, die mit Körperpflegeprodukten oder Arzneimitteln in Verbindung stehen, können Kläranlagen sein. Um dem Rechnung zu tragen, umfasste die Strategie der Sedimentprobenahme sowohl Stellen stromaufwärts als auch stromabwärts von Kläranlagen, um zu beurteilen, ob in den Sedimenten stromabwärts solcher Standorte WLCs stärker vertreten waren.

Im Gegensatz zu den für die Wassersäule gemeldeten E2-Werten (Tabelle 1) wurde E2 nur an einem der neun überwachten europäischen Standorte oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen, und zwar mit einer Konzentration von 9,1 pg/g aus den Sedimenten, die am Standort des britischen Pocklington-Kanals entnommen wurden. Spuren Mengen von E2 (<8 pg/g) wurden an sechs der gelegentlich beprobten Stellen nachgewiesen.

Die Sedimentkonzentrationen von DIC reichen von weniger als 1 pg/g bis über 160 pg/g und wurden während der Probenahmeaktion ($n = 54$) in allen bis auf einer Probe nachgewiesen (Abbildung 2). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den durchschnittlichen Konzentrationen zwischen den neun überwachten europäischen Standorten, obwohl die

Konzentrationen an den meisten Standorten innerhalb dieses Bereichs schwankten. Da DIC im Vereinigten Königreich nicht in der Veterinärmedizin verwendet wird, deuten die Werte in ländlichen Gebieten (z. B. Pocklington-Kanal), die mit denen in städtischen Gebieten übereinstimmen, auf eine Quelle hin, die mit kleinen ländlichen Kläranlagen in Verbindung gebracht wird, die eine (schnell wachsende) Bevölkerung von ca. 10.000 Menschen versorgen.

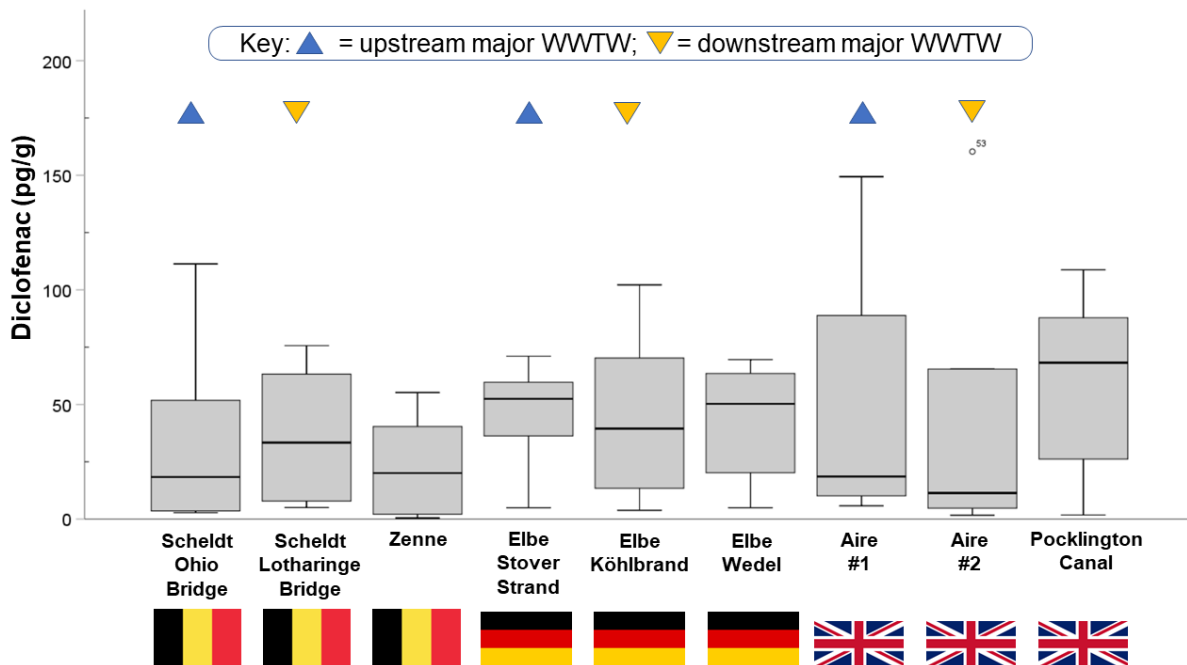


Abbildung 2. Diclofenac-Konzentrationen in Fluss- und Ästuarsedimenten an Probenahmestellen in der Nordseeregion. Die Daten zeigen Median (horizontale Linie), Interquartilsabstand (grauer Kasten) und Spannweite (obere Linien). Stichprobenanzahl = 9 für jeden Standort.

Die TCS-Sedimentkonzentrationen an den neun Probenahmestellen zeigen eine größere Variabilität in der absoluten Konzentration als DIC und lagen bis auf drei Ausnahmen in allen Proben über den Nachweisgrenzen (Abbildung 3). In den Sedimenten des Flusses Aire waren signifikant höhere Konzentrationen von TCS vorhanden als an jedem anderen Probenort. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Konzentration stromaufwärts und stromabwärts der großen Kläranlage Knostrop, die für etwa 1 Million Menschen dient, was darauf hindeutet, dass die Hauptquellen stromaufwärts liegen, wozu auch andere Kläranlagen und Überläufe von Regenwasserkanälen gehören könnten. Die im Vergleich zu anderen Standorten höheren Konzentrationen im Fluss Aire spiegeln möglicherweise die höhere Bevölkerungsdichte in diesem Einzugsgebiet im Vergleich zu anderen Systemen wider. Eine weitere Quelle kann auf die Anwendung von Biofeststoffen in der Landwirtschaft in dieser Region zurückgeführt werden. Stutt *et al.* (2019) berichten, dass in Kläranlagen anfallende Biofeststoffe einen Gehalt von 200-1200 $\mu\text{g/kg}$ an TCS (in den Biofeststoffen der anaeroben Faulung am oberen Ende) aufweisen können, die als Dünger auf Felder ausgebracht werden können. In den letzten Jahren gab es Bestrebungen, die Verwendung von TCS in Körperpflegeprodukten auslaufen zu lassen, was in Zukunft zu sinkenden Konzentrationen in der Umwelt führen dürfte. Das Vorhandensein von TCS in mäßigen Konzentrationen in Flusssedimenten könnte jedoch den Rückgang der Umweltkonzentrationen verzögern, da die sedimentgebundenen und im Sediment gelagerten TCS nach Hochwasserereignissen und aufwirbelt und erneut mobilisiert werden können.

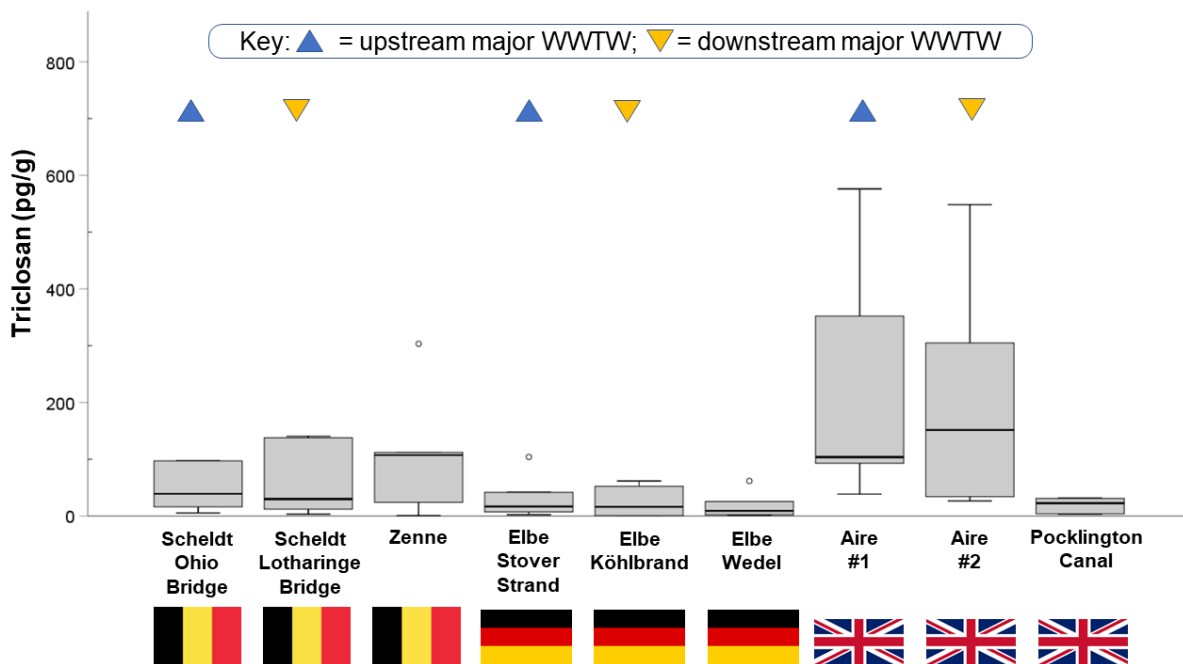


Abbildung 3. Triclosan-Konzentrationen in Fluss- und Ästuarsedimenten an Probenahmestellen in der Nordseeregion. Die Daten zeigen Median (horizontale Linie), Interquartilsabstand (grauer Kasten) und Spannweite (obere Linien). Stichprobenanzahl = 9 für jeden Standort.

Können Umweltqualitätsnormen (UQN) festgelegt und umgesetzt werden?

Es gibt UQN für viele Chemikalien, einschließlich vorgeschlagener Werte für verschiedene WLCs, sowohl für Oberflächenwasser als auch für Sediment (Tabelle 2 unten), einschließlich der PNEC (vorausgesagte Nicht-Effekt-Konzentration). Gelegentlich kann der PNEC-Wert aufgrund analytischer Einschränkungen und mangelnder Kenntnisse an die Nachweisgrenze gesetzt werden, wo er ein Problem verursachen könnte (laut der wissenschaftlichen Literatur), und es wurde von den Regulierungsbehörden als sinnvoll erachtet, eine Grenze festzulegen.

Chemikali e	Art	Oberflächengewässer PNECs	„Vorgeschlagene“ UQN	Erfasste Werte	Referen z
E2 EE2	Natürliches Hormon Synthetisches Estradiol- Hormon	Keine Erfassung 0,35 ng/L 0,1 ng/L	0,4 ng/L Keine vorgeschlagen	pg/L - ng/L pg/L - ng/L	SCHER, 2011 Caldwell <i>et al.</i> (2008) Laurenso <i>et al.</i> (2014)
DIC	Nichtsteroidale Schmerzmittel	116 µg/L 0,1µg/L 0,05 µg/L	0,1 µg/L		Ferarri <i>et al.</i> (2003) EU (2012) Carvalho <i>et al.</i> (2016) SCHER (2011)

TCL	Antimikrobielle s Mittel	4,7 ng/L 26,2 ng/L	0,02 µg/L	Von der Ohe et al. (2012) Van Wijnen et al. (2018) LAWA (2010)
-----	-----------------------------	---------------------------	-----------	---

Tabelle 2. Schlüsselinformationen über mögliche WLC-Levelbereiche und Normen für regulatorische Zwecke.

Kosten/Nutzen: Gibt es einen Grund für Interventionen und/oder Sedimentsanierung?

Die Bewertung der Risiken, die mit einer Sedimentkontamination einhergehen, basiert auf der Beurteilung, ob diese Kontamination ein menschliches, ökotoxikologisches oder Ausbreitungsrisiko darstellt. Wenn die Kontamination inakzeptable Risiken mit sich bringt, muss eine Sanierung durchgeführt werden. Ein Rahmen für die Risikoanalyse und das Risikomanagement (sowohl *in situ* als auch *ex situ*) mit Hintergrundinformationen kann verwendet werden, um einen Rahmen von Sanierungsnormen zu bewerten, der es Verwaltern ermöglicht, besser informierte Entscheidungen zu treffen. Dies wird von OVAM (Öffentliche Abfallagentur, Belgien) bereitgestellt, wobei der Datensatz von Sullied Sediments als Beispiel dient, der auf der Sullied Sediments-Website verfügbar ist.

Relevanz für die Wiederverwendung von Sedimenten

Die Probenahmestellen für das Sullied Sediments-Projekt sind alle Gegenstand von Ausbaggerungen und der kostspieligen Entsorgung kontaminierter Sedimente. Die Beurteilung, ob ausgebaggerte Sedimente an Land wiederverwendet werden können, hängt von der Landnutzung (menschliche Risiken in verschiedenen Landnutzungsszenarien) und der potenziellen Auswaschung in Richtung Grundwasser oder Transport in Oberflächengewässer ab. Ob ein ausgebaggertes Sediment wiederverwendet oder entsorgt wird, hängt weiterhin von der Gesamtpolitik zur vorteilhaften Wiederverwendung von Abfall und Material ab. An dieser Stelle muss betont werden, dass es derzeit (im Vereinigten Königreich) keine Vorschriften gibt, um bei der Feststellung, ob Sedimente kontaminiert sind, E2-, DIC- und TCS-Werte zu berücksichtigen.



Die Art und Weise, wie die Abfallrahmenrichtlinie in der Gesetzgebung umgesetzt wird, unterscheidet sich in den verschiedenen Mitgliedsstaaten. Daraus ergeben sich unterschiedliche Ansätze zur Wiederverwendung nicht kontaminierter Sedimente und zur Entfernung und Entsorgung kontaminierter Sedimente. Es können End-of-Waste-Kriterien entwickelt werden, um die Wiederverwendung zu fördern. Sediment, das die Kontaminationsgrenzwerte, die eine Wiederverwendung ermöglichen, nicht erreicht, muss behandelt werden, es sei denn, diese Behandlung ist technisch und/oder chemisch nicht durchführbar. Das BATNEEC-Prinzip ist ein Faktor in dieser Machbarkeitsbewertung.

Die Verschmutzung des Wasserbetts führt zu höheren Baggerkosten. Da nur ein begrenztes Budget zur Verfügung steht, können bestimmte Baggerarbeiten vorübergehend verschoben werden. Dies erhöht das Risiko, dass sich die Verschmutzung über ein größeres Gebiet ausbreitet. Die Kosten für die Aufrechterhaltung der Tiefe der Wasserstraßen hängen sowohl von der Umwelt- als auch von der technischen Qualität des Sediments ab. Die Qualität beeinflusst den Preis der Lagerung, Behandlung, Wiederverwendung und Entsorgung.

Es sei darauf hingewiesen, dass der Masterplan für die Binnenschifffahrt auf flämischen Wasserstraßen - Horizon 2020 von durchschnittlichen Kosten von 20 bis 45 Euro/m³ für das Ausbaggern von Sedimenten ausgeht. Die Kosten für die Wiederverwendung von nicht kontaminierten Baggersedimenten betragen etwa 20 Euro pro m³. Wenn Sedimente mit dem Ziel der Entsorgung ausgebaggt werden, erhöhen sich die Kosten auf etwa 45 Euro pro m³. Erste Ergebnisse der laufenden Studie, in der ein soziales Kosten-Nutzen-Modell für Flussbettsedimente analysiert wird, deuten darauf hin, dass im schlimmsten Fall Kosten von bis zu ca. 120 Euro/m³ für die Behandlung oder Entsorgung kontaminierter Sedimente anfallen können.

Die Ausbringung von Baggersedimenten auf landwirtschaftliche Flächen scheint kein erhöhtes Risiko für die Gesundheit von Mensch und Umwelt darzustellen. Die Konzentrationen von WLC, die wir in Sedimenten gemessen haben, sind niedriger als die, die in Klärschlamm, der gegenwärtig auf Böden ausgebracht wird (Ivanova *et al.* 2018; Radjenovic *et al.* 2009), und in landwirtschaftlichen Böden, die organische Veränderungen erfahren (Boxall *et al.* 2004), berichtet werden.

Ob Wasserbettsedimente saniert werden sollten, richtet sich nach dem Risiko des Schadstoffs im Wasserbett-Wasser-System und etwaigen ökologischen Risiken, anhand derer auch das Eingriffsniveau bestimmt werden kann.

Relevanz für Effekte auf Bevölkerungsebene unter Nutzung von OMEGA

Mit Hilfe des OMEGA-Ansatzes (Wang *et al.* 2021) berechneten wir die potenziell betroffenen Anteile (Potentially Affected Fractions - PAF), die E2, DIC und TCS zugeschrieben werden. Unter Verwendung der Toxizitätsdatenbank des niederländischen Nationalen Instituts für öffentliche Gesundheit und Umwelt (RIVM) und der in der Literatur verfügbaren EC50/NOEC-Werte für DIC und TCS können wir abschätzen, dass die PAFs hoch genug wären, um Toxizität auszuüben, unabhängig von der Empfindlichkeit der Arten, wenn sie in den Sedimenten in solchen Mengen nachgewiesen werden. PAF ist der Anteil der Arten, die von Substanzen betroffen sind, basierend auf traditionellen Endpunkten in Laborversuchen. Für ganz Flandern lag der durchschnittliche Anteil der betroffenen Arten bei etwa 35%, wobei PAKs und Metalle 23% bzw. 9% ausmachten (Wang *et al.* 2021). Für eine Einzelsubstanz wie Cadmium betrug der Anteil 0,1% bzw. 0,03 für den höchsten festgestellten Wert und die Wasserqualitätsnorm.

Es sollte daher nicht überraschen, dass die für einzelne Arzneimittel als DIC und TCS festgestellten Werte zu niedrig sind, um wesentlich zum Gesamtrisiko beizutragen. Die relevanten EC50/NOEC-Werte sind im Durchschnitt 10⁸ höher als die berechneten Sedimentporenwasserstände. Bei den E2-Werten ist die Situation ähnlich: Bei Verwendung der höchsten E2-Konzentration von 0,009 ng/g Sediment ergibt sich ein sehr niedriger PAF. Um 5% zu erreichen, müssen die Konzentrationen um mehr als 10⁶ höher sein. Dies ist insofern nicht überraschend, als dass Oldenkamp (2016) bereits früher berichtet hat, dass Arzneimittel nach solchen Einschätzungen im Durchschnitt keine hohen Risiken bergen. Sensible Endpunkte wie die durch EWCs verursachte Feminisierung werden in solchen Datenbanken und Qualitätsstandards, die sich auf „bevölkerungs“-relevante Endpunkte wie Wachstum, Reproduktion und Überleben konzentrieren, typischerweise nicht berücksichtigt. Dennoch kann man nicht ausschließen, dass diese subtilen Effekte letztlich die Populationen einiger empfindlicher Arten erheblich beeinflussen.

Schlüsselwörter

Die Beobachtungsliste ist eine Liste potenzieller Wasserschadstoffe, die von den EU-Mitgliedstaaten sorgfältig überwacht werden sollten, um zu entscheiden, ob sie ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen und ob für sie UQN festgelegt werden sollten.

Die Predicted No Effect Concentration (PNEC) ist die Konzentration einer Chemikalie, bei der keine beobachtete schädliche Wirkung gemessen werden kann. PNECs sind so konzipiert, dass sie sowohl konservativ sind als auch eine Vorhersage der Konzentration ermöglichen, bei der es unwahrscheinlich ist, dass eine Chemikalie toxische Auswirkungen hat.

Östrogene sind natürliche Steroidhormone, die von Wirbeltieren einschließlich des Menschen produziert werden.

UQN sind Niveaus, die für Chemikalien festgelegt werden, die in der Umwelt überwacht werden sollen.

Intersex ist ein Zustand, bei dem ein Organismus sowohl männliche als auch weibliche Merkmale aufweist, obwohl sie das eine oder das andere sein sollten.

Der Imposex-Zustand ist eine morphologische Störung bei Meeresschnecken, bei der dem Weibchen ein Penis auf dem Kopf wächst und ihre Fortpflanzung beeinträchtigt ist.

LOQ Grenze der Quantifizierung. Die Methoden der analytischen Chemie sind stark genug, um bis zu diesen Werten zuverlässig und reproduzierbar nachzuweisen.

Referenzen

Aguera A, Fernandez-Alba A, Piedra L, Mezcua M, Gomez MJ (2003) Evaluation of triclosan and biphenylol in marine sediments and urban wastewaters by pressurized liquid extraction and solid phase extraction followed by gas chromatography mass spectrometry and liquid chromatography mass spectrometry. *Anal. Chem. Acta* 480:193-205.

Arnot JA, Pawlowski S, Champ S (2018) A weight-of-evidence approach for the bioaccumulation assessment of triclosan in aquatic species. *Sci. Tot. Environ.* 618:1506-1518.

Bester K (2005) Fate of triclosan and triclosan-methyl in sewage treatment plants and surface waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 49:9-17.

BLAC, 2003. Arzneimittel in der Umwelt Auswertung der Untersuchungsergebnisse. <<http://www.blak-uis.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>>.

Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV (1999) Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 288:65-72.

Boxall AB, Fogg LA, Blackwell PA, Blackwell P, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A (2004) Veterinary medicines in the environment. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, pp.1-91.

Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. (2008) Urinary concentrations of triclosan in the US population: 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 116:303– 307.

Caldwell DJ, Mastrocco F, Hutchinson TH, Lange R, Heijerick D, Janssen C, Anderson PD, Sumpter JP (2008) Derivation of an aquatic predicted no-effect concentration for the synthetic hormone, 17 α -ethinyl estradiol. *Environ. Sci. Technol.* 42:7046-7054.

Cantwell MG, Wilson BA, Zhu J, Wallace GT, King JW, Olsen CR, Burgess RM, Smith JP. (2010) Temporal trends of triclosan contamination in dated sediment cores from four urbanised estuaries: evidence for preservation and accumulation. *Chemosphere* 78:347-352.

Carvalho RN, Marinov D, Loos R, Napierska D, Chirico N, Lettieri T (2016) Monitoring-based exercise: second review of the priority substances list under the Water Framework Directive, (<https://circabc.europa.eu/w/browse/52c8d8d3-906c-48b5-a75e-53013702b20a>)

Chau WC, Wu J, Cai Z (2008) Investigation of levels and fate of triclosan in environmental waters from the analysis of gas chromatography coupled with ion trap mass spectrometry. *Chemosphere* 73:S13-S17.

Cho H, Huang H, Schwab K (2011) Effects of solution chemistry on the adsorption of ibuprofen and triclosan onto carbon nanotubes. *Langmuir* 27:12960–12967.

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrammli A, Fent K (2010) Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. *Chemosphere* 81: 1245-1252.

Ciocan CM, Cubero-Leon E, Langston WJ, Pope N, Peck MR, Minier C, Rotchell JM (2012) Intersex in *Scrobicularia plana*: transcriptomic analysis reveals novel genes involved in endocrine disruption. *Environ. Sci. Technol.* 46:12936-12942.

Combalbert S, Hernandez-Raquet G (2010) Occurrence, fate, and biodegradation of estrogens in sewage and manure. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 86: 1671-1692.

Cui Y, Wang Y, Pan C, Li R, Xue R, Guo J, Zhang R (2019) Spatiotemporal distributions, source apportionment and potential risks of 15 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Qinzhou Bay, South China. *Mar. Poll. Bull.* 141:104-111.

Covaci A (2020) personal communication of unpublished dataset.

Dayan AD (2007) Risk assessment of triclosan [Irgasan®] in human breast milk. *Food Chem. Toxicol.* 45:125– 129.

Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Brar SK, Cledon M, Verma M, Surampalli RY (2015) Triclosan: current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* 12:5657-5684.

Eades C, Waring CP (2010) The effects of diclofenac on the physiology of the green shore crab *Carcinus maenas*. *Mar. Environ. Res.* 69:S46–S48.

EU (2007) Cosmetics Directive 76/768/EEC, Annex VI, Part I, Entry 25. List of preservatives which cosmetic products may contain. 2007. Available online: <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results&annex=VI&search>.

EU (2012) Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. COM (2011) 876 final, 2011/0429 (COD), Brussels, 31.1.2012.

Falisse E, Voisin AS, Silvestre F (2017) Impacts of triclosan exposure on zebrafish early-life

stage: toxicity and acclimation mechanisms. *Aquat. Toxicol.* 188:97-107.

Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 55:359-70.

Ford AT (2012) Intersexuality in crustacea: an environmental issue? *Aquat. Toxicol.* 108: 125-129.

Franzellitti S, Buratti S, Valbonesi P, Fabbri E (2013) The mode of action (MOA) approach reveals interactive effects of environmental pharmaceuticals on *Mytilus galloprovincialis*. *Aquat. Toxicol.* 140–141:249–256.

Gagné F, Blaise C, Pellerin J, Pelletier E, Douville M, Gauthier-Clerc S, Viglino L (2003) Sex alteration of soft-shell clams (*Mya arenaria*) in an intertidal zone of the Saint Lawrence River (Quebec, Canada). *Comp. Biochem. Physiol. C.* 134:189-198.

Gauthier-Clerc S, Pellerin J, Blaise C, Gagne F. (2002) Delayed gametogenesis of *Mya arenaria* in the Saguenay fjord (Canada): a consequence of endocrine disruptors? *Comp. Biochem. Physiol. C.* 131:457-467.

Goldsmith ST, Hanley KM, Waligroski GJ, Wagner EJ, Boschi VL, Grannas AM (2020) Triclosan export from low-volume sources in an urban to rural watershed. *Sci. Tot. Environ.* 712:135380

Gonzalez-Rey M, Tapie N, Menach KL, Dévier MH, Budzinski H, Bebianno MJ (2015) Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Mar. Pollut. Bull.* 96:384-400.

Green RE, Newton I, Shultz S, Cunningham AA, Gilbert M, Pain DJ, Prakash V (2004) Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J. Appl. Ecol.* 41:793-800.

Ha M, Zhang P, Li L, Liu C (2018) Triclosan suppresses testicular steroidogenesis via the miR-6321/JNK/ Nur77 cascade. *Cell. Physiol. Biochem.* 50:2029-2045.

Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, Fuoco RE, Gee LA, Johnson PI, Lohmann R, McNeill K, Sacks VP, Schettler T, Weber R, Zoeller RT, Blum A (2017) The Florence Statement on triclosan and triclocarban. *Environ Health Perspect.* 125: 064501.

Ivanová L, Mackuľák T, Grabic R, Golovko O, Koba O, Staňová AV, Szabová P, Grenčíková, A, Bodík I (2018) Pharmaceuticals and illicit drugs—a new threat to the application of sewage sludge in agriculture. *Sci. Tot. Environ.* 634:606-615.

Jobling S, Coey S, Whitmore JG, Kime DE, Van Look KJW, McAllister BG, Beresford N, Henshaw AC, Brighty G, Tyler CR, Sumpter JP (2002) Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biol. Reprod.* 67: 515-524.

Johnson AC, Williams RJ (2004) A model to estimate influent and effluent concentrations of estradiol, estrone, and ethinylestradiol at sewage treatment works. *Environ Sci Technol* 38:3649–3658.

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN (2002) Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* 36: 5013-5022.

Kay P, Hughes SR, Ault JR, Ashcroft AE, Brown LE (2017) Widespread, routine occurrence of pharmaceuticals in sewage effluent, combined sewer outflows and receiving waters. *Environ. Pollut.* 220:1447-1455.

Kidd KA, Blanchard PJ, Mills KH, Palace VP, Evans R, Lazorchak JM, Flick PW (2007) Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104:8897-8901.

Lai KM, Johnson KL, Scrimshaw MD, Lester JN (2000) Binding of waterborne steroid estrogens to solid phases in river and estuarine systems. *Environ. Sci. Technol.* 34:3890–3894.

Laurenson JP, Bloom RA, Page S, Sadrieh N (2014) Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: A review of recent risk assessment data. *Am. Assoc. Pharm. Sci.* 16:299–310.

LAWA (2010) Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser. LAWA-Expertenkreis "Stoffe". Stoffdatenblatt: Triclosan CAS 3380-34-5.

Lee J, Ji K, Lim Y, Kim P, Choi K (2011) Chronic exposure of diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 74:1216–1225.

Letsinger S, Kay P, Rodriguez-Mozaz S, Villagrassa M, Barcelo D, Rotchell JM (2019) Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals in UK estuaries. *Sci. Tot. Environ.* 678:74-84.

Liu JC, Lu GH, Xie ZX, Zhang ZH, Li S, Yan ZH (2015) Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Sci. Tot. Environ.* 511:54-62.

McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 8:e1001098.

Mehinto AC, Hill EM, Tyler CR (2010) Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Sci. Technol.* 44:2176–2182.

Mijangos L, Ziarrusta H, Ros O, Kortazar L, Fernández LA, Olivares M, Zuloaga O, Prieto A, Extebarria N (2018) Occurrence of emerging pollutants in estuaries of the Basque Country: analysis of sources and distribution, and assessment of the environmental risk. *Water Res.* 147:152-163.

Minguez L, Pedelucq J, Farcy E, Ballandonne C, Budzinski H, Halm-Lemeille M-P (2016) Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 23(6):4992-5001.

Munro K, Martins CPB, Loewenthal M, Comber S, Cowan DA, Pereira L, Barron LP (2019)

Evaluation of combined sewer overflow impacts on short-term pharmaceutical and illicit drug occurrence in a heavily urbanised tidal river catchment (London, UK). *Sci. Tot. Environ.* 657:1099-1111.

NHS 2019. NSAID Safety Audit Report 2018-2019. Available at: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/11/NSAID-safety-audit-1819.pdf>

Oliveira R, Domingues I, Grisolia CK, Soares AMVM (2009) Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults. *Environ. Sci. Poll. Res. Int.* 16:679-688.

Peltzer PM, Lajmanovich RC, Martinuzzi C, Attademo AM, Curi LM, Sandoval MT (2019) Biototoxicity of diclofenac on two larval amphibians: assessment of development, growth, cardiac function, and rhythm, behaviour and antioxidant system. *Sci. Tot. Environ.* 683: 624–637.

Price OR, Williams RJ, van Egmond R, Wilkinson MJ, Whelan MJ (2010) Predicting accurate and ecologically relevant regional scale concentrations of triclosan in rivers for use in higher-tier aquatic risk assessments. *Environ. Int.* 36: 521-526.

Racz L, Goel RK (2010) Fate and removal of estrogens in municipal wastewater. *J Environ. Monit.* 12:58–70.

Radjenović J, Petrović M, Barceló D (2009) Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Res.* 43:831-841.

Reis-Santos P, Pais M, Duarte B, Cacador I, Freitas, A, Pouca ASV, Barbosa J, Leston S, Rosa J, Ramos F, Cabral HN, Gillanders BM, Fronseca VF (2018) Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: A baseline assessment for the Tejo estuary. *Mar. Poll. Bull.* 135:1079-1084.

Ribeiro C, Tiritan ME, Rocha E, Rocha MJ (2009) Seasonal and spatial distribution of several endocrine-disrupting compounds in the Douro River Estuary, Portugal. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 56: 1–11.

Ricart M, Guasch H, Alberch M, Barceló D, Bonnineau C, Geiszinger A, Ferrer J, Ricciardi F, Romaní AM, Morin S, Proia L, Sala L, Sureda D, Sabater S (2010) Aquat. Toxicol. Triclosan persistence through wastewater treatment plants and its potential toxic effects on river biofilms. 100:346–353.

Rocha MJ, Ribeiro M, Ribeiro C, Couto C, Cruzeiro C, Rocha E (2012) Endocrine disruptors in the Leça River and nearby Porto Coast (NW Portugal): presence of estrogenic compounds and hypoxic conditions. *Toxicol. Environ. Chem.* 94:262–274.

Rocha MJ, Cruzeiro C, Reis M, Rocha E, Pardal MA (2013) Determination of 17 endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in the Sado River Estuary (Portugal). *Toxicol. Environ. Chem.* 95: 237–253.

RSPCA, 2020. <https://www.rspca.org.uk/adviceandwelfare/farm>. Accessed 25/06/2020.

Sabaliunas D, Webb SF, Hauk A, Jacob M, Eckhoffd WS (2003) Environmental fate of Triclosan in the River Aire Basin, UK. *Water Res.* 37:3145-3154.

Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J (2006) Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J. Toxicol. Environ. Health: Pt A* 69:1861– 1873.

SCHER (2011) EQS dossiers for beta-estradiol and diclofenac. Sub-Group Review of the Priority Substances List. EU WFD.

Singer H, Muller S, Tixier C, Pillonel L (2002) Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters and lake sediments. *Environ. Sci. Technol.* 36:4998-5004.

Sousa JCG, Ribeiro AR, Barbosa MO, Ribeiro C, Tiritan ME, Pereira MFR, Silva AMT (2019) Monitoring of the 17 EU Watch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. *Sci. Tot. Environ.* 649: 1083-1095.

Stoker TE, Gibson EK, Zorrilla LM (2010) Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female Wistar rat. *Toxicol. Sci.* 117:45-53.

Strand J, Asmund G. (2003) Tributyltin accumulation and effects in marine molluscs from West Greenland. *Environ. Pollut.* 123:31-37.

Stuer-Lauridsen F, Kjolholt J (2000) Identification of selected hydrophobic organic contaminants in wastewater with semipermeable membrane devices (SPMDS). *Water Res.* 34:3478–3482.

Stutt E, Wilson I, Merrington G (2019) The assessment of organic contaminants in materials spread on land. Final Report to SEPA from WCA. Copyright WCA environment Ltd., 2019

Sumpter JP, Johnson AC, Williams RJ, Kortenkamp A, Scholze M (2006) Modeling effects of mixtures of endocrine disrupting chemicals at the river catchment scale. *Environ. Sci. Technol.* 40:5478–5489.

Sun Q, Li Y, Li M, Ashfaq M, Lv M, Wang H, Hu A, Yu C (2016) PPCPs in Jiulong river estuary (China): spatiotemporal distributions, fate and their use as chemical markers of wastewater. *Chemosphere* 150: 596-604.

Thomas KV, Hilton MJ (2004) The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Poll. Bull.* 49: 436–444.

Thorpe L, Cummings ROBI, Hutchinson TH, Scholze M, Brighty G, Sumpter JP, Tyler CR (2003) Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environ. Sci. Technol.* 37:1142–1149.

Van Wijnen J, Ragas AMJ, Kroeze C (2018) River export of triclosan from land to sea: a global modelling approach. *Sci. Tot. Environ.* 621:1280-1288.

Vieno N, Sillanpää M (2014) The fate of diclofenac in municipal waste water treatment plant – a review. *Environ. Int.* 69:28–39.

von der Ohe PC, Dulio V, Slobodnik J, De Deckere E, Kühne R, Ebert R-U, Ginebreda A, De Cooman W, Schüürmann G, Brack W (2011) A new risk assessment approach for the prioritization of 500 classical and emerging organic microcontaminants as potential river

- basin specific pollutants under the European Water Framework Directive. *Sci. Tot. Environ.* 409:2064–2077.
- von der Ohe PC, Schmitt-Jansen M, Slobodnik J, Brack W (2012) Triclosan—the forgotten priority substance? *Env. Sci. Pollut. Res.* 19:585–591.
- Wang J, Lautz LS, Nolte TM, Posthuma L, Koopman KR, Leuven RSEW, Hendriks AJ (2021) Towards a systematic method for assessing the impact of chemical pollution on ecosystem services of water systems. Revision submitted.
- Warming M, Lassen C, Kjolholt J (2016) Survey of triclosan in cosmetic products. Report for Ministry of Environment and Food of Denmark. The Danish Environmental Protection Agency. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/12/978-87-93529-47-2.pdf>
- Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K (2003) Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol Lett* 142:157–167
- Weigel S, Kuhlmann J, Huhnerfuss H (2002) Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *Sci. Tot. Environ.* 295: 131-141.
- Weigel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Löffler J, Reincke H, Schmidt R, Stachel B, von Tumpling W, Wanke A (2004) Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57:107-126.
- Wind T, Werner U, Jacob M, Hauk A (2004) Environmental concentrations of boron, LAS, EDTA, NTA and triclosan simulated with GREAT-ER in the river Itter. *Chemosphere* 54:1135-1144.
- Xie, ZY, Ebinghaus R, Floser G, Caba A, Ruck W (2008) Occurrence and distribution of triclosan in the German Bight (North Sea). *Environ. Pollut.* 156: 1190-1195.
- Xie X, Lu C; Wu M, Liang J, Ying Y, Liu K, Huang X, Zheng S, Du X, Liu D, Wen Z, Hao G, Yang G, Feng L, Jing C (2020) Association between triclocarban and triclosan exposures and the risks of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013-2014). *Environ. Int.* 136:105445.
- Xin X, Huang G, An C, Raina-Fulton R, Weger H (2019) Insights into long-term toxicity of triclosan to freshwater green algae in Lake Erie. *Environ. Sci. Technol.* 53:2189-2198.
- Yang Y, Fu J, Peng H, Hou L, Liu M, Zhou JL (2011) Occurrence and phase distribution of selected pharmaceuticals in the Yangtze estuary and its coastal zone. *J. Hazard Mat.* 190: 588-596.
- Yu Y, Huang Q, Wang Z, Zhang K, Tang C, Cui J, Feng J, Peng X (2011) Occurrence and behaviour of pharmaceuticals, steroid hormones and endocrine-disrupting personal care products in wastewater and the recipient river water of the Pearl River Delta, South China. *J. Environ. Monitor.* 13:871-878.
- Zhang H, Shao X, Zhao H, li X, Wei J, Yang C, Cai Z (2019) Integration of metabolomics and lipidomics reveals metabolic mechanisms of triclosan-induced toxicity in human hepatocytes. *Environ. Sci. Technol.* 53: 5406-5415.

Zhao JL, Ying GG, Liu YS, Chen F, Yang JF, Wang L (2010) Occurrence and risks of triclosan and triclocarban in the Pearl River system, South China: from source to the receiving environment. *J. Hazard. Mater.* 179:215-222.