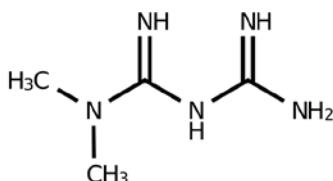


Kurzdossier Spurenstoffe

Stoffname: Metformin CAS-Nr: 657-24-9



Wasserlöslichkeit: 16,56 g/L ¹

Dissoziationskonstanten: pKa = 3,1 und 13,8; liegt unter Umweltbedingungen als Kation vor. 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

Metformin ist ein Antidiabetikum und gehört zur Gruppe der Biguanide. Es wird in der Regel zur Behandlung von Typ-2 Diabetes mellitus (nicht insulinabhängige Zuckerkrankheit) insbesondere bei Übergewicht eingesetzt. Ausgehend von der DDD (defined daily dose) und der IGES-Berechnungen nach NVI (Insight Health) zum Verbrauch in Deutschland in 2022 ist von mindestens 1500 t verabreichtem Wirkstoff innerhalb eines Jahres auszugehen ^{3,4}, wobei Kombinationspräparate dabei noch nicht berücksichtigt sind.

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten [$\mu\text{g/L}$]	Quelle
Fließgewässer, Deutschland, Messprogramm der Bundesländer	2018 – 2020 (1987 Messungen and 98 Messstellen aus 8 Bundesländern): <ul style="list-style-type: none"> • <0,02 – 5 (Jahresmittelwerte) • < 0,02 – 38 (Maximalwerte) • 0,005 – 0,1 (BG) 	⁵
Oberflächengewässer, Deutschland	2018-2022 (1194 Messungen): <ul style="list-style-type: none"> • 0,051 - 0,28 (Minimalkonzentration) • 0,2 - 0,29 (Mediankonzentration) • 0,29 - 2,1 (Maximalkonzentration) • 75,67 - 100% (Detektionshäufigkeit) • 0,03 - 0,05 (BG) 	⁶

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota		
Oberflächengewässer, Deutschland	2020 (n=41, BG = 0,05): <ul style="list-style-type: none"> • 0,69 (Mittelwert) • < BG (Minimalwert) • 8,7 (Maximalwert) 	7
Oberflächengewässer, Deutschland	2013: 0,38 bis zu 4,4 (bis zu 35 µg/L in der Emscher)	8,9
Flüsse und Bäche Deutschland	2009: 0,27 - 0,74 (Rhein, n= 39) 0,89 - 1,0 (Neckar, n=19) 0,67 - 1,2 (Ruhr, n=3) 0,99 - 1,1 (Main, n=16) 0,22 (Donau, n=6) 2,0 (Körsch, n=4) 0,06 (Lein, n=5) 3,1 (Schwarzbach, n=5)	10
Flüsse, Deutschland	2008 (Elbe 2009): 0,13 - 0,46 (Rhein, n=7) 0,31 (Donau, n=1) 0,65 und 0,77 (Main, n=2) 0,62 - 0,78 (Neckar, n=3) 1,7 (Elbe, n=1)	11
Gewässer, Hessen, Deutschland	2017 – 2019: 0,63 (Median)	12
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2020 (n=7, BG = 0,05): <ul style="list-style-type: none"> • 4,8 (Mittelwert) • < 0,25 (Minimalwert) • 23 (Maximalwert) 	7
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2012, 2013: <ul style="list-style-type: none"> • 39 (Maximalwert) • 6,3 (Mittelwert) 	8,13
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2009: 1,3 - 10	10
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2008, 2009: 2,2 - 21	11
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	0,76	14

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Roh- und Trinkwasser		
Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten [µg/L]	Quelle
Roh- und Trinkwasser, Deutschland	Daten von sechs Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 805 Mio. m ³ pro Jahr aus 2016 - 2022:	6

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Roh- und Trinkwasser

Grundwasser; 156 Messstellen; 175 Messungen; BG = 0,01

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG – 0,02 (Maximalkonzentration)
- 0 – 33% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Rohwasser (aus Grundwasser) aller Wasserwerke eines Wasserversorgungsunternehmens gemittelt; 1417 Messungen; BG = 0,05

- 0,075
- 0,07% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Vorfeldmessstelle (Uferfiltrat), 37 Messungen; BG = 0,05

- 0,31 (Minimalkonzentration)
- 0,76 (Mediankonzentration)
- 1,5 (Maximalkonzentration)
- 100% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Rohwasser (aus Flusswasser); 10 Messstellen; 328 Messungen; BG = 0,02 – 0,05

- <0,01 – 0,23 (Minimalkonzentration)
- <0,01 – 0,83 (Mediankonzentration)
- 0,62 – 7,5 (Maximalkonzentration)
- 96,15 – 100% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus Grundwasser); 9 Messstellen; 724 Messungen; BG = 0,05

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG (Mediankonzentration)
- < BG (Maximalkonzentration)
- 0% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus Flusswasser); Aufbereitung mit Ozonung und Aktivkohlefiltration; 1 Messstelle; 20 Messungen; BG = 0,02

- < BG (Minimalkonzentration)
- 0,08 (Mediankonzentration)
- 0,27 (Maximalkonzentration)
- 95% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus angereichertem Grundwasser); Aufbereitung in geringen Anteilen mit Uferfiltration; 4 Messstellen; 110 Messungen; BG = 0,05

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG (Mediankonzentration)
- < BG – 0,11 (Maximalkonzentration)
- 0 – 10,7% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus angereichertem Grundwasser); Aufbereitung mit Ozonung, Aktivkohlefiltration, in

Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Roh- und Trinkwasser

geringen Anteilen mit Uferfiltration; 4 Messstellen;
112 Messungen; BG = 0,05

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG (Mediankonzentration)
- < BG – 0,11 (Maximalkonzentration)
- 0 – 14,3% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

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 ¹⁵ und zugehörigem Leitfaden ¹⁶	DT _{50, water} (12°C) = 12 – 43,3 d (OECD TG308) ¹⁷ („Metformin can be considered persistent in water according to PBT criteria (DT ₅₀ = 43.3d > 40d)“ ¹⁷)	+
Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit	Mobil (M): log K _{oc} < 3 Sehr mobil (vM): log K _{oc} < 2 ¹⁸	K _{oc} = 1353 (n=3, Geo. Mittel, OECD 106) ¹⁰ → log K _{oc} = 3,13	-
Humantoxizität	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 ¹⁹	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 ¹⁵ und zugehörigem Leitfaden ¹⁶ (nicht ökotoxisch, wenn EC ₅₀ > Wasserlöslichkeit)	EC ₅₀ / LC ₅₀ und 95% Konfidenzintervall (mg/L): – (OECD 221) <i>Lemna minor</i> EC ₅₀ -7d - Wachstumsinhibition = 58,9 (56,7–61,0) ²⁰ – (OECD 202) <i>Daphnia similis</i> EC ₅₀ -48h - Immobilisation = 14,3 (13,8–14,8) ²⁰ – (OECD 236) <i>Danio rerio</i> LC ₅₀ -96h = 1315,5 (1278,3–1352,7) ²⁰	-

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe		
	Bewertungsgrundlage	Bewertung
Aquatische Toxizität	Effekte (nach chronischer Exposition von Metformin) auf verschiedene Lebensstadien von <i>Danio rerio</i> :	Effekte auf Überleben, Wachstum und Reproduktion sowie auf nachfolgende Generationen bei umweltrelevanten Konzentrationen

Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	<ul style="list-style-type: none"> – Signifikante Effekte auf das Überleben von <i>D. rerio</i> Larven (96 hpf) bei 0,39 µg/L – Signifikante Effekte auf das Überleben von <i>D. rerio</i> Larven (20 dpf) bei 2,93 und 14,42 µg/L – Signifikante Effekte auf das Überleben und Wachstum der F1 Generation <i>D. rerio</i> Larven (96 hpf) (Generationsübergreifender Effekt ohne direkte Exposition)²¹ 	
Endokrine Wirksamkeit	<p>Biomarker für endokrine Disruption in männlichen, subadulten Regenbogenforellen <i>O. mykiss</i> (Vitellogenin-Induktion): NOEC = 50 µg/L ⁸</p> <p>Signifikante endokrine Effekte in männlichen <i>D. rerio</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Expression von Vitellogenin-Genen (vtg1) 99- bis 144,57-fach erhöht in Konzentrationen 0,39 bzw. 14,42 µg/L, Expression von vtg2 ebenfalls signifikant erhöht (führt zur Feminisierung männlicher <i>D. rerio</i>) – herunterregulierte Expression steroidogener Gene (Beeinflussung der Produktion der Geschlechtshormone)²¹ 	Hinweise auf endokrine Effekte im Bereich der in Oberflächengewässern gemessenen Metformin-Konzentrationen
Transformationsprodukte	Es wird Guanylharnstoff gebildet. Guanylharnstoff wird bereits in Gewässern detektiert und es gibt vereinzelte Hinweise auf eine endokrine Wirksamkeit ^{8,23} .	(siehe gesondertes Kurzdossier)

Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte, Einstufungen	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
Toxikologische Informationen	Trinkwasser: GOW = 1,0 µg/L ⁹	Der GOW für Metformin liegt im Bereich der oben

Weitere Informationen und Bezugswerte

		aufgeführten Konzentrationen in Oberflächengewässern und des Rohwassers (aus Flusswasser). Teilweise wird der GOW überschritten.
Ökotoxikologische Informationen	Oberflächengewässer: ZHK-UQN-V = 640 µg/L, JD-UQN-V = 5 µg/L ⁸	Der JD-UQN-V für Metformin wird vereinzelt in den Gewässern überschritten. Daher kann ein ökotoxikologisches Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Entscheidung des Gremiums zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen

Basierend auf dem vorliegenden Kurzdossier wurde am 08.04.2024 folgende Entscheidung zur Relevanz des Stoffes gefällt: Metformin ist ein relevanter Spurenstoff.

Es sind im Rahmen dieser Bewertung ausreichend Stoffdaten in qualitativ adäquater Form verfügbar. Metformin wird in Gewässern und Kläranlagenabflüssen in Deutschland detektiert. Metformin erfüllt das Kriterium der Persistenz. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine endokrine Wirksamkeit von Metformin bei Fischen. Metformin wird in Kläranlagen und Gewässern zu Guanylharnstoff (s. gesondertes Kurzdossier) umgewandelt, welches ebenfalls in Gewässern detektiert wird und für welches eine endokrine Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich liegen die gemessenen Konzentrationen im Rohwasser im Bereich des GOWs und im Oberflächengewässer im Bereich des JD-UQN-V. Somit ist sowohl ein ökotoxikologisches Risiko, als auch ein Risiko für die Trinkwasserqualität gegeben.

Quellen

- (1) Jacob, S.; Köhler, H.-R.; Tisler, S.; Zwiener, C.; Triebkorn, R. Impact of the Antidiabetic Drug Metformin and Its Transformation Product Guanylurea on the Health of the Big Ramshorn Snail (*Planorbis* *Corneus*). *Frontiers in Environmental Science* **2019**, *7*.
- (2) Briones, R. M.; Sarmah, A. K.; Padhye, L. P. A Global Perspective on the Use, Occurrence, Fate and Effects of Anti-Diabetic Drug Metformin in Natural and Engineered Ecosystems. *Environmental Pollution* **2016**, *219*, 1007–1020. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.040>.
- (3) BfArM. *Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>.
- (4) IGES Institut. *Arzneimittel-Atlas - Die bedeutendsten Diabetesmittel*. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/a10-antidiabetika/top-10/> (accessed 2023-12-19).
- (5) *Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand Mai 2022; 2022*.
- (6) Gremium zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen. *Abfrage Zur Betroffenheit Der Trinkwasserversorger (Stand Juli 2023); 2023*.
- (7) LANUV NRW. *ECHO-News Metformin / N-Guanylharnstoff*; Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, 2020.

- https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/echo/ECHO_News__Metformin_N-Guanylharnstoff_2020.pdf.
- (8) 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.
 - (9) LANUV. *ECHO-Stoffbericht: Metformin (Antidiabetikum)*; Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, 2015. <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltanalytik/echo-schnelle-relevanzpruefung-fuer-neue-stoffe/>.
 - (10) Scheurer, M.; Michel, A.; Brauch, H.-J.; Ruck, W.; Sacher, F. Occurrence and Fate of the Antidiabetic Drug Metformin and Its Metabolite Guanylurea in the Environment and during Drinking Water Treatment. *Water Research* **2012**, *46* (15), 4790–4802. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.06.019>.
 - (11) Scheurer, M.; Sacher, F.; Brauch, H.-J. Occurrence of the Antidiabetic Drug Metformin in Sewage and Surface Waters in Germany. *Journal of Environmental Monitoring* **2009**, *11* (9), 1608–1613. <https://doi.org/10.1039/B909311G>.
 - (12) *Aktuell | Hessisches Landesamt für Naturschutz, Umwelt und Geologie*. <https://www.hlnug.de/themen/wasser/fliessgewaesser/fliessgewaesser-chemie/spurenstoffe/arzneimittel/aktuell> (accessed 2022-03-29).
 - (13) LUBW. *Spurestoffinventar Der Fließgewässer in Baden-Württemberg. Ergebnisse Der Beprobung von Fließgewässern Und Kläranlagen 2012/2013*; Ministerium für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg Stuttgart; LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg; Karlsruhe, 2014. <https://pudi.lubw.de/detailseite/-/publication/29560>.
 - (14) Trautwein, C.; Kümmerer, K. Incomplete Aerobic Degradation of the Antidiabetic Drug Metformin and Identification of the Bacterial Dead-End Transformation Product Guanylurea. *Chemosphere* **2011**, *85* (5), 765–773. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.057>.
 - (15) *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).
 - (16) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and VPvB Assessment*; Publications Office: LU, 2017.
 - (17) European Medicines Agency. *Assessment report Segluromet*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/segluromet> (accessed 2022-08-01).
 - (18) 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.
 - (19) *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).
 - (20) Godoy, A. A.; Domingues, I.; Nogueira, A. J. A.; Kummrow, F. Ecotoxicological Effects, Water Quality Standards and Risk Assessment for the Anti-Diabetic Metformin. *Environmental pollution* **2018**, *243*, 534–542.
 - (21) Barros, S.; Alves, N.; Pinheiro, M.; Ribeiro, M.; Morais, H.; Montes, R.; Rodil, R.; Quintana, J. B.; Coimbra, A. M.; Santos, M. M.; Neuparth, T. Are Fish Populations at Risk? Metformin Disrupts Zebrafish Development and Reproductive Processes at Chronic Environmentally Relevant Concentrations. *Environ. Sci. Technol.* **2023**, *57* (2), 1049–1059. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c05719>.
 - (22) Wensink, M. J.; Lu, Y.; Tian, L.; Shaw, G. M.; Rizzi, S.; Jensen, T. K.; Mathiesen, E. R.; Skakkebaek, N. E.; Lindahl-Jacobsen, R.; Eisenberg, M. L. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* **2022**, *175* (5), 665–673. <https://doi.org/10.7326/M21-4389>.
 - (23) Ussery, E.; Bridges, K. N.; Pandelides, Z.; Kirkwood, A. E.; Bonetta, D.; Venables, B. J.; Guchardi, J.; Holdway, D. Effects of Environmentally Relevant Metformin Exposure on Japanese Medaka (*Oryzias Latipes*). *Aquatic Toxicology* **2018**, *205*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.10.003>.

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de
[f/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt)
[t/umweltbundesamt](https://twitter.com/umweltbundesamt)

Autorenschaft, Institution

Spurenstoffzentrum des Bundes
Spurenstoffzentrum@uba.de
www.spurenstoffzentrum.de