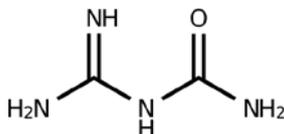


## Kurzdossier Spurenstoffe

**Stoffname: Guanylharnstoff CAS-Nr: 141-83-3**



Wasserlöslichkeit: 50 g/L<sup>1</sup>

Dissoziationskonstanten: pKa = 8,0 and 13,5; liegt unter Umweltbedingungen als Kation vor.<sup>2</sup>

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

Guanylharnstoff ist sowohl in der Umwelt als auch in der Kläranlage ein Transformationsprodukt des Arzneimittels Metformin<sup>3</sup> (Antidiabetikum, > 1500 t in 2022<sup>4,5</sup>), aber auch anderer Stoffe, welche vom Biguanid ausgehen (Malaria-/Chemoprophylaxe, Desinfektionsmittel)<sup>6</sup>.

### Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten [µg/L]	Quelle
Fließgewässer, Deutschland, Messprogramm der Bundesländer	2018-2020 (529 Messungen an 45 Messstellen aus 6 Bundesländern): <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 0,02 – 19 (Jahresmittelwerte)</li> <li>&lt; 0,02 – 32 (Maximalwerte)</li> <li>0,02 und 0,2 (BG)</li> </ul>	7
Oberflächengewässer, Deutschland	2020 (n=41, BG = 0,25): <ul style="list-style-type: none"> <li>12 (Mittelwert)</li> <li>&lt; BG (Minimalwert)</li> <li>120 (Maximalwert)</li> </ul>	8
Flüsse Deutschland	Konzentrationen bis zu 32 µg/L Guanylharnstoff (Fluss Glems)	9
Flüsse Deutschland	2009: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,66 - 4,8 (Rhein, n= 39)</li> <li>9,2 - 25 (Neckar, n=19)</li> <li>2,4 - 5,2 (Ruhr, n=3)</li> <li>5,1 - 5,3 (Main, n=16)</li> <li>1,9 (Donau, n=6)</li> <li>28 (Körsch, n=4)</li> <li>0,1 (Lein, n=5)</li> </ul>	10

### Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Gewässern und Biota

	22 (Schwarzbach, n=5)	
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2020 (n=7, BG = 0,25): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 850 (Mittelwert)</li> <li>• &lt; 1,3 (Minimalwert)</li> <li>• 4700 (Maximalwert)</li> </ul>	8
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2012, 2013: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 (Maximalwert)</li> <li>• 46 (Mittelwert)</li> </ul>	9,11
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	2009: <0,25 - 99	10
Kläranlagenabflüsse, Deutschland	1,86	3

### Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Roh- und Trinkwasser

Bezug/Betrachtungseinheit	Jahr und Monitoringdaten [µg/L]	Quelle
Roh- und Trinkwasser, Deutschland	<p>Daten von vier Wasserversorgungsunternehmen mit einer betreuten Trinkwassermenge von 583 Mio. m<sup>3</sup> pro Jahr aus 2012-2022:</p> <p>Grundwasser; 91 Messstellen; 144 Messungen; BG = 0,05</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; BG (Minimalkonzentration)</li> <li>• 0,1 (Maximalkonzentration)</li> <li>• 0% (rel. Anteil der Positivbefunde &gt; BG)</li> </ul> <p>Vorfeldmessstelle (Uferfiltrat), 36 Messungen; BG = 0,01</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; BG (Minimalkonzentration)</li> <li>• 2,6 (Mediankonzentration)</li> <li>• 5,8 (Maximalkonzentration)</li> <li>• 97% (rel. Anteil der Positivbefunde &gt; BG)</li> </ul> <p>Rohwasser (aus Flusswasser); 10 Messstellen; 331 Messungen; BG = 0,03 - 0,05</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; BG – 1,1 (Minimalkonzentration)</li> <li>• 0,278 – 4,19 (Mediankonzentration)</li> <li>• 1,2 – 12 (Maximalkonzentration)</li> <li>• 71 – 100% (rel. Anteil der Positivbefunde &gt; BG)</li> </ul> <p>Trinkwasser (aus Grundwasser); 8 Messstellen; 113 Messungen; BG = 0,05</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; BG (Minimalkonzentration)</li> <li>• &lt; BG (Mediankonzentration)</li> <li>• &lt; BG (Maximalkonzentration)</li> <li>• 0% (rel. Anteil der Positivbefunde &gt; BG)</li> </ul> <p>Trinkwasser (aus angereichertem Grundwasser); Aufbereitung in geringen Anteilen mit Uferfiltration; 4 Messstellen; 110 Messungen; BG = 0,05</p>	12

## Ausgewählte Daten zum Vorkommen in Roh- und Trinkwasser

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG (Mediankonzentration)
- < BG – 0,13 (Maximalkonzentration)
- 0 – 7,7% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus angereichertem Grundwasser); Aufbereitung mit Ozonung, Aktivkohlefiltration, in geringen Anteilen mit Uferfiltration; 4 Messstellen; 112 Messungen; BG = 0,05

- < BG (Minimalkonzentration)
- < BG (Mediankonzentration)
- < BG – 0,15 (Maximalkonzentration)
- 0 – 14,3% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Trinkwasser (aus Flusswasser); Aufbereitung mit Ozonung und Aktivkohlefiltration; 1 Messstelle; 18 Messungen; BG = 0,03

- < BG (Minimalkonzentration)
- 0,04 (Mediankonzentration)
- 0,05 (Maximalkonzentration)
- 83% (rel. Anteil der Positivbefunde > BG)

Stoffeigenschaften gemäß Relevanzkriterien			
	Bezugswert / Triggerwert	Daten für jeweiligen Stoff	Bewertung der Besorgnis
<b>Persistenz/ biologische Abbaubarkeit</b>	Persistent, wenn „nicht leicht biologisch abbaubar“ / „nicht inhärent abbaubar“ oder gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung <sup>13</sup> und zugehörigem Leitfaden <sup>14</sup>	Nicht leicht biologisch abbaubar <sup>3</sup>	+
<b>Mobilität/ Adsorptionsfähigkeit</b>	Mobil (M): $\log K_{oc} < 3$ Sehr mobil (vM): $\log K_{oc} < 2$ <sup>15</sup>	$K_{oc} = 915$ (n=3, Geo. Mittel, OECD 106) <sup>10</sup> → $\log K_{oc} = 2,96$	+
<b>Humantoxizität</b>	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 <sup>16</sup>	Keine Einstufung	Keine Bewertung
<b>Ökotoxizität (akut/chronisch; Standardtests)</b>	Ökotoxisch, wenn $LC_{50}/EC_{50} < 0,1$ mg/L oder $NOEC < 0,01$ mg/L gemäß Annex XIII der REACH-Verordnung <sup>13</sup> und zugehörigem Leitfaden <sup>14</sup>  (nicht ökotoxisch, wenn $EC_{50} > \text{Wasserlöslichkeit}$ )	<i>Daphnia magna</i> , Immobilisation, 48 h: $EC_{50} = 40$ mg/L <sup>17</sup>  <i>Ceriodaphnia dubia</i> , Reproduktion, 7 d: $NOEC = 8$ mg/L <sup>18</sup>	-

## Gleichwertige zusätzliche Besorgnisgründe

	Bewertungsgrundlage	Bewertung
<b>Aquatische Toxizität</b>	<p>subadulte Regenbogenforelle (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) 28-d NOEC (Überleben und Wachstum) &gt; 1 mg/L<sup>9</sup></p> <p>Teratogene Effekte im akuten Fisch-Embryo-Toxizitätstest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– LC<sub>50</sub> (96h, <i>Danio rerio</i>) = 38,5 µg/L</li> <li>– EC<sub>50</sub> (96h, <i>Danio rerio</i>) = 18,5 µg/L<sup>19</sup></li> </ul> <p>Neurotoxische Effekte und Effekte auf das Schwimmverhalten von <i>D. rerio</i> bei chronischer Exposition von umweltrelevanten Konzentrationen (25 µg/L, 50 µg/L, und 200 µg/L)<sup>20</sup></p> <p>Early-life Stage Test, Medaka (<i>Oryzias latipes</i>): Signifikante Reduktion des Gewichts und der Körperlänge ab 1,0 ng/L<sup>21</sup></p>	<p>Teratogene und neurotoxische Effekte in umweltrelevanten Konzentrationen</p>
<b>Endokrine Wirksamkeit</b>	<p>Signifikante Effekte auf Sexualhormone in <i>O. mykiss</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erhöhte Vitellogenin-Konzentration (bei 50 µg/L Exposition, männliche <i>O. mykiss</i>)</li> <li>– Erhöhte 17β-Estradiol-Konzentration (bei 0,1, 10, 100 und 1000 µg/L Exposition, männliche <i>O. mykiss</i>)</li> <li>– Niedrigere 11-Ketotestosteron-Konzentration (bei 10 µg/L Exposition, weibliche <i>O. mykiss</i>)<sup>9</sup></li> </ul>	<p>Endokrine Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden</p>
<b>Weitere Informationen</b>	<p>Pseudo-persistent aufgrund hoher Einträge</p>	

## Weitere Informationen und Bezugswerte

	Bezugswerte, Einstufungen	Bewertung und ggfs. Vergleich mit Monitoringdaten
<b>Toxikologische Informationen</b>	Trinkwasser: GOW = 1,0 µg/L <sup>22</sup>	Der GOW für Guanylarnstoff liegt im Bereich der oben aufgeführten Konzentrationen in Oberflächengewässern und des Rohwassers (aus Flusswasser)
<b>Ökotoxikologische Informationen</b>	ZHK-UQN-V = 970 µg/L JD-UQN-V: 100 µg/L <sup>9,23</sup>	Die UQN-V liegen oberhalb der oben aufgeführten gemessenen Konzentrationen.

## 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: Guanylarnstoff ist ein relevanter Spurenstoff.

Es sind im Rahmen dieser Bewertung ausreichend Stoffdaten in qualitativ adäquater Form verfügbar. Guanylarnstoff ist unter anderem ein Transformationsprodukt des relevanten Spurenstoffs Metformin (s. gesondertes Kurzdossier). Guanylarnstoff wird in Gewässern und Kläranlagenabflüssen in Deutschland gemessen. Guanylarnstoff erfüllt das Kriterium Mobilität. Zudem ist die Substanz pseudo-persistent. Neurotoxische und teratogene Effekte bei Fischen wurden in umweltrelevanten Konzentrationen nachgewiesen. Insbesondere liegen die gemessenen Rohwasser-Konzentrationen im Bereich des GOWs. Somit ist ein Risiko für die Trinkwasserqualität gegeben.

## Quellen

- (1) Jacob, S.; Köhler, H.-R.; Tisler, S.; Zwiener, C.; Tribskorn, 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) Straub, J. O.; Caldwell, D. J.; Davidson, T.; D'Aco, V.; Kappler, K.; Robinson, P. F.; Simon-Hettich, B.; Tell, J. Environmental Risk Assessment of Metformin and Its Transformation Product Guanylurea. I. Environmental Fate. *Chemosphere* **2019**, *216*, 844–854. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.036>.
- (3) 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>.
- (4) IGES Institut. *Arzneimittel-Atlas - Die bedeutendsten Diabetesmittel*. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/a10-antidiabetika/top-10/> (accessed 2023-12-19).
- (5) 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>.
- (6) Tisler, S.; Zwiener, C. Formation and Occurrence of Transformation Products of Metformin in Wastewater and Surface Water. *Science of The Total Environment* **2018**, *628–629*, 1121–1129. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.105>.

- (7) Umweltbundesamt Nach Angaben Der Bund/Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) Stand Mai 2022; 2022.
- (8) 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](https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/echo/ECHO_News__Metformin_N-Guanylharnstoff_2020.pdf).
- (9) 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.
- (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) LUBW. *Spurenstoffinventar 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>.
- (12) Gremium zur Bewertung der Relevanz von Spurenstoffen. *Abfrage Zur Betroffenheit Der Trinkwasserversorger (Stand Juli 2023)*; 2023.
- (13) *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).
- (14) European Chemicals Agency. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT and VPvB Assessment.*; Publications Office: LU, 2017.
- (15) 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.
- (16) *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).
- (17) Markiewicz, M.; Jungnickel, C.; Stolte, S.; Białk-Bielińska, A.; Kumirska, J.; Mrozik, W. Ultimate Biodegradability and Ecotoxicity of Orally Administered Antidiabetic Drugs. *Journal of Hazardous Materials* **2017**, *333*, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.03.030>.
- (18) Caldwell, D. J.; D’Aco, V.; Davidson, T.; Kappler, K.; Murray-Smith, R. J.; Owen, S. F.; Robinson, P. F.; Simon-Hettich, B.; Straub, J. O.; Tell, J. Environmental Risk Assessment of Metformin and Its Transformation Product Guanylurea: II. Occurrence in Surface Waters of Europe and the United States and Derivation of Predicted No-Effect Concentrations. *Chemosphere* **2019**, *216*, 855–865. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.038>.
- (19) Elizalde-Velázquez, G. A.; Gómez-Oliván, L. M.; Islas-Flores, H.; Hernández-Navarro, M. D.; García-Medina, S.; Galar-Martínez, M. Oxidative Stress as a Potential Mechanism by Which Guanylurea Disrupts the Embryogenesis of *Danio rerio*. *Science of The Total Environment* **2021**, *799*, 149432. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149432>.
- (20) Elizalde-Velázquez, G. A.; Gómez-Oliván, L. M.; Rosales-Pérez, K. E.; Orozco-Hernández, J. M.; García-Medina, S.; Islas-Flores, H.; Galar-Martínez, M. Chronic Exposure to Environmentally Relevant Concentrations of Guanylurea Induces Neurotoxicity of *Danio rerio* Adults. *Science of The Total Environment* **2022**, *819*, 153095. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153095>.
- (21) Ussery, E.; Nielsen, K. M.; Pandelides, Z.; Kirkwood, A. E.; Guchardi, J.; Holdway, D. Developmental and Full-life Cycle Exposures to Guanylurea and Guanylurea–Metformin Mixtures Results in Adverse Effects on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* **2019**, *38* (5), 1023–1028.
- (22) *Liste der nach GOW bewerteten Stoffe*. Umweltbundesamt.  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste\\_der\\_nach\\_gow\\_bewerteten\\_stoffe\\_201903-1.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_der_nach_gow_bewerteten_stoffe_201903-1.pdf) (accessed 2022-03-01).
- (23) *ETOX: Informationssystem Ökotoxikologie und Umweltqualitätsziele*.  
<https://webetox.uba.de/webETOX/index.do> (accessed 2022-03-01).

---

## Impressum

### Herausgeber

Umweltbundesamt  
Spurenstoffzentrum des Bundes  
[Spurenstoffzentrum@uba.de](mailto:Spurenstoffzentrum@uba.de)  
Internet: [www.spurenstoffzentrum.de](http://www.spurenstoffzentrum.de)

### Autorenschaft, Institution

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