



Abgeleitete Toleranzwerte für
ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe
in Trinkwasser

ABGELEITETE TOLERANZWERTE FÜR AUSGEWÄHLTE ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE IN TRINKWASSER

Christina Hartmann

REPORT
REP-0623

Wien, 2017

Projektleitung

Sigrid Scharf

AutorInnen

Christina Hartmann

Mitarbeit

Roland Großgut (Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit)

Lektorat

Maria Deweis

Satz/Layout

Manuela Kaitna

Umschlagfoto

© janvier – Fotolia.com

Weitere Informationen zu Umweltbundesamt-Publikationen unter: <http://www.umweltbundesamt.at/>

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber: Umweltbundesamt GmbH
Spittelauer Lände 5, 1090 Wien/Österreich

Eigenvervielfältigung

Das Umweltbundesamt druckt seine Publikationen auf klimafreundlichem Papier

© Umweltbundesamt GmbH, Wien, 2017

Alle Rechte vorbehalten

ISBN 978-3-99004-438-4

INHALT

	ZUSAMMENFASSUNG	4
1	DURCHFÜHRUNG DER ABLEITUNGEN	5
1.1	Ableitung von Toleranzwerten	6
2	ABGELEITETE TOLERANZWERTE	7
3	GLOSSAR	13
4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	14
5	REFERENZEN.....	15
6	ANHANG	18
6.1	Liste der verfügbaren ADI-Werte	18
6.2	Einteilung in Cramer-Klassen.....	24

ZUSAMMENFASSUNG

- nicht geregelte Fremdstoffe** Fremdstoffe, die beispielsweise nicht durch die Trinkwasserverordnung erfasst sind, werden als nicht geregelte Fremdstoffe bezeichnet. Dazu zählen unter anderem Arzneimittelwirkstoffe bzw. deren Stoffwechselprodukte (Metaboliten). Um analytische Messergebnisse dieser Fremdstoffe bewerten zu können, ist eine gesundheitliche Risikobewertung durchzuführen (BMG 2014).
- Toleranzwerte** Im Rahmen einer gesundheitlichen Risikobewertung werden Toleranzwerte abgeleitet und die in Trinkwasser auftretenden Konzentrationen betreffend ihrer Auswirkungen auf die Gesundheit bewertet. Unter einem abgeleiteten Toleranzwert ist eine maximale tolerierbare Konzentration eines nicht geregelten Fremdstoffes in Trinkwasser zu verstehen. Die Risikobewertung und die Ableitung von Toleranzwerten sind in einer Leitlinie des Bundesministeriums für Gesundheit dargestellt (BMG 2014).
- Ableitungen** Für eine Reihe an Arzneimittelwirkstoffen bzw. deren Metaboliten wurden in Zusammenarbeit mit der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) Toleranzwerte in Trinkwasser für Säuglinge und Erwachsene abgeleitet.

1 DURCHFÜHRUNG DER ABLEITUNGEN

Um für verschiedene Arzneimittelwirkstoffe bzw. deren Metaboliten abgeleitete Toleranzwerte für Trinkwasser angeben zu können, wurden in einem ersten Schritt bereits vorhandene Toleranzwerte für die entsprechenden nicht geregelten Fremdstoffe erhoben.

***bereits abgeleitete
Toleranzwerte***

Für Wirkstoffe bzw. deren Metaboliten, für die aktuell keine abgeleiteten Toleranzwerte existierten, erfolgte in einem zweiten Schritt die Erhebung der akzeptablen täglichen Aufnahmemengen (ADIs, acceptable daily intakes) bzw. der tolerierbaren täglichen Aufnahmemengen (TDIs, tolerable daily intakes) aus der Literatur. Im Falle mehrerer verfügbarer ADIs bzw. TDIs für eine einzelne Substanz wurde entweder der niedrigste ADI bzw. TDI oder der von internationalen Gremien abgeleitete ADI- bzw. TDI-Wert für die Risikobewertung herangezogen.

Erhebung ADI/TDI

Für Wirkstoffe bzw. deren Metaboliten, für welche weder ein abgeleiteter Toleranzwert noch ein ADI bzw. TDI verfügbar waren, wurden weitere toxikologisch abgeleitete Werte wie beispielsweise die Referenzdosis (RfD) berücksichtigt.

***Erhebung anderer
akzeptabler
Aufnahmemengen***

War eine gesundheitliche Risikobewertung auf Basis von toxikologischen Daten nicht möglich, erfolgte die Bewertung und die Ableitung von Toleranzwerten basierend auf dem TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern). Details zum TTC-Konzept sind u. a. beim International Life Science Institute Europe (ILSI 2005) nachzulesen. Dies kann jedoch im Einzelfall zu einer Unterschätzung des HBGV (Health Based Guidance Value) führen (OECD 2011): „Der TTC-Ansatz kann die ADIs für diese Gruppe von biologisch aktiven Verbindungen unterschätzen und kann nicht konservativ genug sein, um als Screening-Ansatz verwendet zu werden.“ Dieses Konzept ist für Arzneimittel bzw. Mischungen von Arzneimitteln mit großen Unsicherheiten verbunden, doch in Ermangelung anderer Modelle erscheint es für Einzelsubstanzen im Bedarfsfall anwendbar.

TTC-Konzept

1.1 Ableitung von Toleranzwerten

Die Ableitung von Toleranzwerten für Trinkwasser erfolgt auf Basis von toxikologischen Kennzahlen (ADI oder Äquivalent). Für die untersuchten Arzneimittelwirkstoffe bzw. deren Metaboliten erfolgte die Ableitung für Säuglinge aufgrund der Betrachtung besonders empfindlicher Bevölkerungsgruppen sowie für Erwachsene.

Säuglinge Bei der Ableitung von Toleranzwerten für Arzneimittelwirkstoffe in Trinkwasser für Säuglinge wird – ausgehend von zumeist dem entsprechenden ADI-Wert der Substanz und einem Trinkwasserkonsum von 0,75 l pro Tag für einen Säugling mit einem Körpergewicht von 5 kg nach WHO (2011) – für die jeweilige Substanz ein Toleranzwert für die 20 %-ige Ausschöpfung des ADI über Trinkwasser berechnet (BMG 2014).

Beispiel: Ableitung des Toleranzwertes für Säuglinge für Diclofenac

Für den Wirkstoff Diclofenac (Antiphlogistika und Antirheumatika) wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur ein pharmakologisch-toxikologischer ADI von 0,5 µg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt. Für einen Säugling mit einer Trinkwasseraufnahme von 0,75 l pro Tag und einem Körpergewicht von 5 kg entspricht die theoretische maximal tolerierbare tägliche Aufnahmemenge bei 20 % ADI-Auslastung 0,5 µg Diclofenac. Dies entspricht einem abgeleiteten Toleranzwert von 0,7 µg/l.

Erwachsene Die Berechnung von Toleranzwerten in Trinkwasser für Erwachsene erfolgt ausgehend vom entsprechenden ADI-Wert der Substanz sowie einer angenommenen Trinkwasseraufnahme von 2 l pro Tag und einem Körpergewicht von 60 kg nach WHO (2011). Auch hier wird der Toleranzwert für die 20 %-ige Ausschöpfung des ADI über Trinkwasser berechnet (BMG 2014).

Beispiel: Ableitung des Toleranzwertes für Erwachsene für Diclofenac

Für den Wirkstoff Diclofenac (Antiphlogistika und Antirheumatika) wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur ein pharmakologisch-toxikologischer ADI von 0,5 µg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt. Für einen Erwachsenen mit einer Trinkwasseraufnahme von 2 l pro Tag und einem Körpergewicht von 60 kg entspricht die theoretische maximal tolerierbare tägliche Aufnahmemenge bei 20 % ADI-Auslastung 6 µg Diclofenac. Dies entspricht einem abgeleiteten Toleranzwert von 3 µg/l.

2 ABGELEITETE TOLERANZWERTE

In Tabelle 1 sind die abgeleiteten Toleranzwerte für ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe in Trinkwasser angeführt.

Neben den bereits für einige Wirkstoffe abgeleiteten Toleranzwerten (AGES 2014, BMG 2014) wurden Toleranzwerte in Trinkwasser für Säuglinge und Erwachsene für weitere Arzneimittelwirkstoffe berechnet.

Die toxikologisch abgeleiteten Werte, die als Grundlage zur Ableitung der Toleranzwerte in Trinkwasser herangezogen wurden, sind in Tabelle 2 im Anhang gelistet. Für Arzneimittelwirkstoffe, für welche keine toxikologisch abgeleiteten Werte wie beispielsweise ein ADI-Wert existieren, erfolgte die Ableitung der Toleranzwerte nach dem TTC-Konzept. Die Einteilung der betroffenen Wirkstoffe in Cramer-Klassen wurde mittels OECD QSAR Toolbox durchgeführt. Die Einteilungen finden sich im Anhang in Tabelle 3.

Berechnungs- grundlagen

Tabelle 1: Abgeleitete Toleranzwerte in Trinkwasser für besonders empfindliche Bevölkerungsgruppen (Säuglinge) sowie für Erwachsene für ausgewählte Arzneimittelwirkstoffe.

Arzneimittelwirkstoff (CAS#)	Gruppe	ADI oder Äquivalent/TTC [µg/kg KG/d] ^a	Abgeleiteter Toleranzwert in Trinkwasser bei 20 % Auslastung [µg/kg = µg/l]		Anmerkung (Referenz)
			Säuglinge ^b	Erwachsene ^c	
WIRKSTOFFE					
Amidotrizoesäure (117-96-4)	Kontrastmittel	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Amlodipin (88150-42-9)	Kalziumkanalblocker	0,37	0,5	2	Ableitung basierend auf SRD (1)
Amoxicillin (26787-78-0)	Antibiotika	0,43	0,6	3	Ableitung basierend auf ADI (3)
Ampicillin (69-53-4)	Antibiotika	4,2	6	25	Ableitung basierend auf SRD (1)
Atenolol (29122-48-7)	Beta-Blocker	2,7	4	16	Ableitung basierend auf ADI (2)
Atorvastatin (134523-00-5)	Lipidsenker	0,14	0,2	0,9	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Azithromycin (83905-01-5)	Antibiotika	1,0	1	6	Ableitung basierend auf SRD (1)
Bezafibrat (41859-67-0)	Lipidsenker	8,6	12	52	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Bisoprolol (66722-44-9)	Beta-Blocker	0,018	0,02	0,1	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Bupropion (34841-39-9)	Psychoanaleptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Canrenon (976-71-6)	Diuretika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Capecitabin (154361-50-9)	Antineoplastische Mittel	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Carbamazepin (298-46-4)	Antiepileptika	1,5	2	9	bereits abgeleitet in (4)
Carvedilol (72956-09-3)	Beta-Blocker	1,0	1	6	Ableitung basierend auf SRD (1)
Citalopram (59729-33-8)	Psychoanaleptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Clarithromycin (81103-11-9)	Antibiotika	7,1	10	43	bereits abgeleitet in (5)
Clindamycin (18323-44-9)	Antibiotika	8,6	12	52	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Clopidogrel (113665-84-2)	Antithrombotische Mittel	3,1	4	19	Ableitung basierend auf SRD (1)
Codein (76-57-3)	Antitussiva	0,19	0,3	1	Ableitung basierend auf SRD (1)
Diazepam (439-14-5)	Psycholeptika	0,071	0,1	0,4	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Diclofenac (15307-86-5)	Antiphlogistika und Antirheumatika	0,5	0,7	3	Ableitung basierend auf ADI (6)
Doxycyclin (564-25-0)	Antibiotika	3,0	4	18	Ableitung basierend auf ADI (7)
Duloxetin (116539-59-4)	Psychoanaleptika	0,5	0,7	3	Ableitung basierend auf SRD (1)

Arzneimittelwirkstoff (CAS#)	Gruppe	ADI oder Äquivalent/TTC [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$] ^a	Abgeleiteter Toleranzwert in Trinkwasser bei 20 % Auslastung [$\mu\text{g}/\text{kg} = \mu\text{g}/\text{l}$]		Anmerkung (Referenz)
			Säuglinge ^b	Erwachsene ^c	
Enalapril (75847-73-3)	ACE-Hemmer	0,23	0,3	1	Ableitung basierend auf ADI (2)
Erythromycin (114-07-8)	Antibiotika	5,0	7	30	bereits abgeleitet in (5)
Fenofibrat (49562-28-9)	Lipidsenker	0,2	0,3	1	Ableitung basierend auf RSD (1)
Furosemid (54-31-9)	Diuretika	2,5	3	15	Ableitung basierend auf ADI (8)
Gabapentin (60142-96-3)	Antiepileptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Gemfibrozil (25812-30-0)	Lipidsenker	5,0	7	30	Ableitung basierend auf SRD (1)
Gliclazid (21187-98-4)	Antidiabetika	0,41	0,5	3	Ableitung basierend auf ADI (2)
Guaifenesin (93-14-1)	Husten-/Erkältungsmittel	30	40	180	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse I ^d
Hydrochlorothiazid (58-93-5)	Diuretika	25	33	150	Ableitung basierend auf ADI (9)
Ibuprofen (15687-27-1)	Antiphlogistika und Antirheumatika	11,4	15	68	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Iohexol (66108-95-0)	Kontrastmittel	20,6	28	124	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Iomeprol (78649-41-9)	Kontrastmittel	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Iopamidol (60166-93-0)	Kontrastmittel	11,4	15	68	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Iopromid (73334-07-3)	Kontrastmittel	21,4	29	128	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Ioversol (87771-40-2)	Kontrastmittel	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Irbesartan (138402-11-6)	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Josamycin (16846-24-5)	Antibiotika	2,0	3	12	bereits abgeleitet in (5)
Ketoprofen (22071-15-4)	Antiphlogistika und Antirheumatika	1,0	1	6	Ableitung basierend auf ADI (16)
Koffein (58-08-2) ^f	Psychoanalytika	3.000	4.000	18.000	Ableitung basierend auf der sicheren Dosis (17)
Levetiracetam (102767-28-2)	Antiepileptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Mefenaminsäure (61-68-7)	Antiphlogistika und Antirheumatika	4,2	6	25	Ableitung basierend auf SRD (1)
Metformin (657-24-9)	Antidiabetika	7,1	10	43	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Metronidazol (443-48-1)	Antibiotika	0,0025	0,003	0,02	Gemäß TTC-Konzept, TTC _(gentox) ^e
Metoprolol (51384-51-1)	Beta-Blocker	1,5	2	9	bereits abgeleitet in (4)

Arzneimittelwirkstoff (CAS#)	Gruppe	ADI oder Äquivalent/TTC [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$] ^a	Abgeleiteter Toleranzwert in Trinkwasser bei 20 % Auslastung [$\mu\text{g}/\text{kg} = \mu\text{g}/\text{l}$]		Anmerkung (Referenz)
			Säuglinge ^b	Erwachsene ^c	
Naproxen (22204-53-1)	Antiphlogistika und Antirheumatika	6,3	8	38	Ableitung basierend auf SRD (1) bzw. s-ADI (3)
Oxazepam (604-75-1)	Psycholeptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Oxcarbazepin (28721-07-5)	Antiepileptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Oxytetracyclin (79-57-2)	Antibiotika	3,0	4	18	bereits abgeleitet in (5)
Pantoprazol (102625-70-7)	Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Paracetamol (103-90-2)	Analgetika	50	67	300	Ableitung basierend auf ADI (10)
Penicillin G (Benzylpenicillin) (61-33-6)	Antibiotika	0,43	0,6	3	Ableitung basierend auf ADI (3)
Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin) (87-08-1)	Antibiotika	0,43	0,6	3	Ableitung basierend auf ADI (3)
Pentoxifyllin (6493-05-6)	Vasodilatoren	17	23	102	Ableitung basierend auf SRD (1)
Phenazon (60-80-0)	Analgetika	36	48	216	Ableitung basierend auf ADI (11)
Primidon (125-33-7)	Antiepileptika	3,1	4	19	Ableitung basierend auf SRD (1)
Propranolol (525-66-6)	Beta-Blocker	1,14	2	7	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Propyphenazon (479-92-5)	Analgetika	21	28	126	Ableitung basierend auf ADI (11)
Prothipendyl (303-69-5)	Psycholeptika	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Quetiapin (111974-69-7)	Psycholeptika	0,063	0,1	0,4	Ableitung basierend auf SRD (1)
Ranitidin (66357-35-5)	Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	11	15	66	Ableitung basierend auf ADI (12)
Roxithromycin (80214-83-1)	Antibiotika	4,3	6	26	bereits abgeleitet in (5)
Salbutamol (18559-94-9)	Sympathomimetika	0,086	0,1	0,5	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Sertralin (79617-96-2)	Psychoanaleptika	0,1	0,1	0,6	Ableitung basierend auf SRD (1)
Sitagliptin (486460-32-6)	Antidiabetika	0,13	0,2	0,8	Ableitung basierend auf SRD (1)
Sotalol (3930-20-9)	Beta-Blocker	1,5	2	9	bereits abgeleitet in (4)
Sulfadiazin (68-35-9)	Antibiotika	10	13	60	bereits abgeleitet in (5)
Sulfadimethoxin (122-11-2)	Antibiotika	10	13	60	Ableitung basierend auf ADI (3)

Arzneimittelwirkstoff (CAS#)	Gruppe	ADI oder Äquivalent/TTC [µg/kg KG/d] ^a	Abgeleiteter Toleranzwert in Trinkwasser bei 20 % Auslastung [µg/kg = µg/l]		Anmerkung (Referenz)
			Säuglinge ^b	Erwachsene ^c	
Sulfadimidin (57-68-1)	Antibiotika	10	13	60	bereits abgeleitet in (5)
Sulfadoxin (2447-57-6)	Antibiotika	10	13	60	bereits abgeleitet in (5)
Sulfamethoxazol (723-46-6)	Antibiotika	10	13	60	bereits abgeleitet in (5)
Sulfathiazol (79-57-2)	Antibiotika	10	13	60	bereits abgeleitet in (5)
Temazepam (846-50-4)	Psycholeptika	0,14	0,2	0,8	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Terbutalin (23031-25-6)	Sympathomimetika	0,13	0,2	0,8	Ableitung basierend auf s-ADI (3)
Theophyllin (58-55-9)	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Tramadol (27203-93-5)	Analgetika	2,5	3	15	Ableitung basierend auf SRD (1)
Trazodon (19794-93-5)	Psychoanaleptika	0,19	0,3	1	Ableitung basierend auf SRD (1)
Trimethoprim (738-70-5)	Antibiotika	4,2	5	26	bereits abgeleitet in (5)
Valaciclovir (124832-27-5)	Systemische antivirale Mittel	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
Valsartan (137862-53-4)	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	3,3	4	20	Ableitung basierend auf SRD (1)
Venlafaxin (93413-69-5)	Psychoanaleptika	5,4	7	32	Ableitung basierend auf ADI (11)
Verapamil (52-53-9)	Kalziumkanalblocker	2,3	3	14	Ableitung basierend auf SRD (1)
METABOLITEN					
4-Acetylaminoantipyrin (83-15-8)	Metabolit von Phenazon-Derivaten (Analgetika)	10	13	60	Ableitung basierend auf ADI (11, 13)
4-Formylaminoantipyrin (1672-58-8)	Metabolit von Phenazon-Derivaten (Analgetika)	10	13	60	Ableitung basierend auf ADI (11, 13)
Acetylsulfamethoxazol (21312-10-7)	Metabolit von Sulfamethoxazol (J01 systemische Antibiotika)	1,5	2	9	Gemäß TTC-Konzept, Cramer-Klasse III ^d
10,11-Dihydro-10,11-Dihydroxy Carbamazepin (58955-93-4)	Metabolit von Carbamazepin (Antiepileptika)	1,5	2	9	bereits abgeleitet in (4)
Clofibrinsäure (882-09-7)	Metabolit von Fibraten (Lipidsenker)	10	13	60	Ableitung basierend auf ADI (14, 15)
Dehydro-Erythromycin (23893-13-2)	Metabolit von Erythromycin (Antibiotika)	5,0	7	30	Ableitung basierend auf ADI (3)

Referenzen:

(1) MDH (2015); (2) SNYDER et al. (2008); (3) EPHC, NHMRC & NRMMC (2008); (4) BMG (2014); (5) AGES (2014); (6) EMEA (2003); (7) EMA (2015); (8) EMEA (1999a); (9) EMEA (1999b); (10) EMEA (1999c); (11) DE JONGH et al. (2012); (12) SCHWAB et al. (2005); (13) EMEA (1999e); (14) SCHRICKS et al. (2010); (15) VERSTEEGH et al. (2007); (16) APVMA (2017), (17) EFSA (2015).

Abkürzungen:

ADI: acceptable daily intake (akzeptable tägliche Aufnahmemenge); KG: Körpergewicht; s-ADI: Surrogat-ADI; SRD: screening Reference Dose; TTC: Threshold of Toxicological Concern.

Anmerkung:

Die Ableitung eines Toleranzwertes für den Arzneimittelwirkstoff Valaciclovir (ATC-Code: J05AB11; CAS# 124832-27-5), der zu der Gruppe der antiviralen Mittel zur systemischen Anwendung zählt, konnte nicht durchgeführt werden.

^a Der Wert entspricht auch der theoretischen maximalen Aufnahme bei 20 % Auslastung [$\mu\text{g}/\text{Person}/\text{d}$] für Säuglinge.

^b Die abgeleiteten Toleranzwerte beziehen sich auf Säuglinge mit einem Körpergewicht von 5 kg und einer Trinkwasseraufnahme von 0,75 l (= 750 ml) pro Tag. Für die Berechnung der Trinkwasseraufnahme wurden 750 g angenommen (wenn 1 l gleich 1 kg). Die angegebenen Toleranzwerte sind gerundete Werte.

^c Die abgeleiteten Toleranzwerte beziehen sich auf Erwachsene mit einem Körpergewicht von 60 kg und einer Trinkwasseraufnahme von 2 l (= 2.000 ml) pro Tag. Für die Berechnung der Trinkwasseraufnahme wurden 2.000 g angenommen (wenn 1 l gleich 1 kg). Die angegebenen Toleranzwerte sind gerundete Werte.

^d Cramer-Klasse nach OECD QSAR Toolbox

^e Für Metronidazol (CAS#443-48-1) (Antibiotika) kann aufgrund seiner gentoxischen Mechanismen kein ADI abgeleitet werden (EMEA 1997). Für Substanzen mit potentiell gentoxischem Potenzial setzte die EFSA, basierend auf dem TTC-Konzept, einen TTC-Wert von 0,0025 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$ fest (EFSA 2013; siehe auch BMG 2014).

^f Da Koffein auch natürlicher Bestandteil von bestimmten Getränken ist (Kaffee, Tee, Erfrischungsgetränken etc.) und auch nach einem Konsum vom Körper wieder ausgeschieden wird, ist eine Differenzierung zwischen der Aufnahme über Getränke und der Aufnahme über Arzneimittel nicht möglich. In weiterer Folge ist ein etwaiger Nachweis im Trinkwasser nicht abgrenzbar.

3 GLOSSAR

Abgeleiteter Toleranzwert

Abgeleitete Toleranzwerte entsprechen den maximal tolerierbaren Konzentrationen von nicht geregelten Fremdstoffen in Trinkwasser und werden im Rahmen einer gesundheitlichen Risikobewertung abgeleitet (BMG 2014).

Akzeptable tägliche Aufnahmemenge (acceptable daily intake, ADI)

Unter dem ADI ist die berechnete maximale Menge einer Substanz zu verstehen, die von einer Person täglich über das gesamte Leben aufgenommen werden kann, ohne dass von einem Risiko für die Gesundheit auszugehen ist (WHO 2004). Ähnlich dem ADI sind die sogenannte tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (tolerable daily intake, TDI) oder die Referenzdosis (reference dose, RfD oder RD).

Surrogat-ADI (s-ADI)

Beim s-ADI handelt es sich um einen ADI für Pharmazeutika unter Heranziehung der geringsten empfohlenen therapeutischen Dosis (in mg/kg Körpergewicht) unter Berücksichtigung geeigneter Unsicherheitsfaktoren (AGES 2014).

Screening Reference Dose (SRD)

Das Minnesota Department of Health (MDH) der USA hat SRDs für bestimmte Arzneimittelwirkstoffe abgeleitet. Diese basieren auf der geringsten therapeutischen Dosis eines Arzneimittelwirkstoffes unter Berücksichtigung mehrerer Unsicherheitsfaktoren (MDH 2015).

TTC-Konzept (Konzept des Threshold of Toxicological Concern)

Für viele Substanzen existieren derzeit noch wenige bzw. keine toxikologischen Daten. Um ihre potenzielle Bedeutung auf die menschliche Gesundheit zu bewerten, wurde das TTC-Konzept entwickelt. Wenn die chemische Struktur einer Substanz bekannt ist, kann nach dem TTC-Konzept das potenzielle Gesundheitsrisiko anhand sogenannter TTC-Werte (dies sind generische Schwellenwerte für die humane Exposition) bewertet werden (EFSA 2017, ILSI 2005).

OECD QSAR Toolbox

Die OECD QSAR Toolbox (QSAR: Quantitative Structure Activity Relationship, quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung) ist eine Softwareanwendung, die zur Schließung von Datenlücken hinsichtlich Toxizitätsdaten herangezogen wird, die zur Risikobeurteilung bzw. -bewertung von chemischen Substanzen benötigt werden (ECHA 2017; OECD 2016).

4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADI	Acceptable Daily Intake (akzeptable tägliche Aufnahmemenge)
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
APVMA.....	Australian Pesticide and Veterinary Medicines Authority
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifizierung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
CAS.....	Chemical Abstract Service
d	Tag
ECHA	European Chemicals Agency (Europäische Chemikalienagentur)
EFSA.....	European Food Safety Authority (Europ. Lebensmittelsicherheitsbehörde)
EMA, EMEA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur, vor 2010 als EMEA abgekürzt)
ILSI.....	International Life Sciences Institute
KG	Körpergewicht
LOAEL.....	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOEL	Lowest Observed Effect Level
MDH	Minnesota Department of Health
MTD	Maximale tolerierbare Dosis
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NPHC	Environment Protection and Heritage Council
NRMMC.....	Natural Resource Management Ministerial Council
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation for wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship (Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung)
RfD	Reference Dose (Referenzdosis)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Nationales Institut für Gesundheit und Umwelt, Niederlande)
s-ADI	Surrogat-ADI
SRD.....	Screening Reference Dose (Screening-Referenzdosis)
TDI	Tolerable Daily Intake (tolerierbare tägliche Aufnahmemenge)
TTC	Threshold of Toxicological Concern
UBA.....	Umweltbundesamt Deutschland
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

5 REFERENZEN

- AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (2014): Stellungnahme: Ersuchen um toxikologische Bewertung von Antibiotika in Trinkwasser. Wien.
- APVMA – Australian Pesticide and Veterinary Medicines Authority (2017): Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. Edition 1, Commonwealth of Australia.
<https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/26796-adi.pdf>.
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (2014): Leitlinie Umgang mit nicht geregelten Fremdstoffen im Trinkwasser. Veröffentlicht mit Geschäftszahl: BMG-75210/0023-II/B/13/2014 vom 14.7.2014. Wien.
- BULL, S.; GREEN, O. & CARTER, J. (2014): Toxicological evaluation for pharmaceuticals in drinking water. Objective 6: Final report. Report for Drinking Water Inspectorate. Ricardo-AEA Ltd., UK.
<http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/DWI70-2-295.pdf>.
- DE JONG, C.M.; KOUIJ, P.J.F.; DE VOOGT, P. & TER LAAK, T.L. (2012): Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. Sci. Total Environ. 427–428, 70–77.
- ECHA –European Chemicals Agency (2017): QSAR Toolbox. Europäische Chemikalienagentur, Helsinki, Finnland.
<https://echa.europa.eu/de/support/oced-qsar-toolbox>.
- EFSA – European Food Safety Authority (2015): Scientific Opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal 13(5):4102.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4102/epdf>.
- EFSA – European Food Safety Authority (2013): Scientific Opinion Guidance on methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin. EFSA Journal 11(4):3195.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3195/pdf>.
- EFSA – European Food Safety Authority (2017): Threshold of Toxicological Concern. Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit.
<https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/threshold-toxicological-concern>.
- EMA – European Medicines Agency (2015): European public MRL assessment report (EPMAR) Doxycycline (all food producing species). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2015/02/WC500183123.pdf.
- EMEA – European Medicines Agency (1995): Committee for Veterinary Medicinal Products Ketoprofen summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014541.pdf.

- EMA – European Medicines Agency (1997): Committee for Veterinary Medicinal Products Metronidazole summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015087.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (1999a): Committee for Veterinary Medicinal Products Furosemide summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014333.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (1999b): Committee for Veterinary Medicinal Products Hydrochlorothiazide summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014419.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (1999c): Committee for Veterinary Medicinal Products Paracetamol summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015516.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (1999d): Committee for Veterinary Medicinal Products Phenoxymethylpenicillin summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015627.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (1999e): Committee for Veterinary Medicinal Products Metamizole summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015052.pdf.
- EMA – European Medicines Agency (2003): Committee for Veterinary Medicinal Products Diclofenac summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and Inspections, London, UK.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013751.pdf.
- EPHC – Environment Protection and Heritage Council, NHMRC – National Health and Medical Research Council & NRMCC – Natural Resource Management Ministerial Council (2008): Australian Guidelines 22 for Water Recycling: Managing Health and Environmental Risks (Phase 2). Augmentation of Drinking Water Supplies. Environment Protection and Heritage Council, National Health and Medical Research Council and Natural Resource Management Ministerial Council, Australia.
<https://www.environment.gov.au/system/files/resources/9e4c2a10-fcee-48ab-a655-c4c045a615d0/files/water-recycling-guidelines-augmentation-drinking-22.pdf>.
- ILSI – International Life Sciences Institute (2005): Threshold of Toxicological Concern (TTC). A tool for assessing substances of unknown toxicity present at low levels in the diet. ILSI Europe Concise Monograph Series, International Life Science Institute Europe, Brüssel, Belgien.

- MDH – Minnesota Department of Health (2015): Pharmaceutical Water Screening Values Report. Methods and Results of Rapid Assessments for Pharmaceuticals. Minnesota Department of Health, Health Risk Assessment Unit, St. Paul, Minnesota, USA.
<http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/dwec/pharmwaterrept.pdf>.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development (2011): WHO OECD ILSI/HESI International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Annex 3 – OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 140.
<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/annex3ofworkshopreportonwhoocedilsihesiinternationalworkshoponriskassessmentofcombinedexposurestomultiplechemicals.htm>.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development (2016): The OECD QSAR Toolbox. Organisation for Economic Co-operation and Development.
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>.
- SCHRIKS, M.; HERINGA, M.B.; VON DER KOOL, M.M.E.; DE VOOGT, P. & VAN WEZEL, A.P. (2010): Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. Water Res. 44: 461–476.
- SCHWAB, B.W.; HAYES, E.P.; FIORI, J.M.; MASTROCCO, F.J.; RODEN, N.M.; CRAGIN, D.; MEYERHOFF, R.D.; D'ACO, V.J. & ANDERSON, P.D. (2005): Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 42: 296–312.
- SNYDER, S.A.; TRENHOLM, R.A.; SNYDER, E.M.; BRUCE, G.M.; LEUS, R.C. & HEMMING, J.D.C. (2008): Toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in drinking water. Awwa Research Foundation, Denver, USA.
http://environmentalhealthcollaborative.org/images/91238_Toxicological_Relevance.pdf.
- UBA – Umweltbundesamt Deutschland (2003): Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission beim Umweltbundesamt. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 46: 249–521.
- VERSTEEGH, J.F.M.; VAN DER AA.; N.G.F.M. & DIJKMAN, E. (2007): Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM rapport 703719016/2007. RIVM, Bilthoven, Niederlande.
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/703719016.pdf>.
- WHO – World Health Organization (2004): IPCS Risk Assessment Terminology. Weltgesundheitsorganisation, Genf, Schweiz. <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>.
- WHO – World Health Organization (2011): Guidelines for drinking-water quality, fourth edition. Weltgesundheitsorganisation, Genf, Schweiz.
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_guidelines/en/.

6 ANHANG

6.1 Liste der verfügbaren ADI-Werte

In Tabelle 2 sind die für die zu bewertenden Arzneimittelwirkstoffe verfügbaren akzeptablen Aufnahmemengen (ADI) sowie weitere toxikologisch abgeleitete Werte wie Screening-Referenzdosen (SRD) oder Surrogat-ADIs (s-ADIs) dargestellt. Jene Werte, die zur Ableitung von Toleranzwerten in Trinkwasser herangezogen wurden, sind fett gedruckt.

Für nicht alle der zu bewertenden Substanzen existiert ein ADI oder ein anderer toxikologisch abgeleiteter Wert. Arzneimittelwirkstoffe, auf welche dies zutrifft, sind in Tabelle 2 nicht angeführt und in Tabelle 3 gelistet.

Tabelle 2: ADI-Werte und weitere toxikologisch abgeleitete Werte der bewerteten Arzneimittelwirkstoffe.

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
WIRKSTOFFE				
Amlodipin	C08CA01	88150-42-9	0,37	SRD (MDH 2015)
Amoxicillin	J01CA04	26787-78-0	0,43	Die höchste erlaubte Aufnahmemenge (maximum permitted daily intake) von 0,43 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$ gilt für Penicilline in Bezug auf die Prävention von allergischen Reaktionen (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
			13	SRD (MDH 2015)
Ampicillin	J01CA01, S01AA19	69-53-4	4,2	SRD (MDH 2015)
Atenolol	C07AB03	29122-68-7	0,63	SRD (MDH 2015)
			2	Berechneter ADI für Substanzen mit Evidenz für Kanzerogenität aber keinen Tumordaten, basierend auf MTDs; Berechnung durch Division des MTD durch einen Faktor von 740.000 (SNYDER et al. 2008)
			2,7	Basierend auf einem LOAEL von 0,8 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung beim Menschen (SNYDER et al. 2008)
Atorvastatin	C10AA05	134523-00-5	7	Basierend auf der geringsten therapeutischen Dosis von 0,71 mg/kg KG/d (de JONGH et al. 2012)
			0,043	SRD (MDH 2015)
			0,14	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
			0,54	Berechneter ADI für Substanzen mit Evidenz für Kanzerogenität aber keinen Tumordaten, basierend auf MTDs; Berechnung durch Division des MTD durch einen Faktor von 740.000 (SNYDER et al. 2008)
			10	Basierend auf einem LOAEL von 3 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung beim Menschen (SNYDER et al. 2008)

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
Azithromycin	J01FA10	83905-01-5	1,0	SRD (MDH 2015)
Bezafibrat	C10AB02	41859-67-0	8,6 10 11,2	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) Basierend auf der geringsten therapeutischen Dosis von 1 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012) Basierend auf der geringsten effektiven Dosis im Menschen wurde ein provisorischer ADI von 0,67 mg pro Person abgeleitet (VERSTEEGH et al. 2007)
Bisoprolol	C07AB07	66722-44-9	0,018 0,42 0,6	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) Basierend auf der geringsten effektiven Dosis im Menschen wurde ein provisorischer ADI von 25 μg pro Person abgeleitet (VERSTEEGH et al. 2007) SRD (MDH 2015)
Carvedilol	C07AG02	72956-09-3	1	SRD (MDH 2015)
Clindamycin	J01FF01, D10AF01, G01AA10	18323-44-9	2,5 8,6 30	SRD (MDH 2015) s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) Basierend auf einem mikrobiellen NOAEL von 3 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012)
Clopidogrel	B01AC04	113665-84-2	3,1	SRD (MDH 2015)
Diazepam	N05BA01	439-14-5	0,071 0,15 1	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) SRD (MDH 2015) Basierend auf einem LOAEL von 1 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung in Ratten (SNYDER et al. 2008)
Diclofenac	M01AB05, D11AX18, M02AA15, S01BC03	15307-86-5	0,5 4,2 67	Pharmakologisch-toxikologischer ADI; basierend auf einem pharmakologischen und toxikologischen LOAEL von 0,1 mg/kg KG unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 200 (EMEA 2003) SRD (MDH 2015) Basierend auf einem NOAEL von 20 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung in Mäusen (SNYDER et al. 2008)
Doxycyclin	J01AA02, A01AB22	564-25-0	0,03 3 30	SRD (MDH 2015) Mikrobiologischer ADI (EMA 2015) Basierend auf der antimikrobiellen Sensitivität der humanen intestinalen Mikroflora (SCHWAB et al. 2005)
Codein	R05DA04	76-57-3	0,19 2,0	SRD (MDH 2015) Basierend auf der geringsten einzelnen therapeutischen Dosis bei Erwachsenen von 15 mg/Tag oder 0,21 mg/kg/d bei sechsmaliger Einnahme pro Tag (SCHWAB et al. 2005)

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
Duloxetin	N06AX21, G04BX18	116539-59-4	0,5	SRD (MDH 2015)
Enalapril	C09AA02	75847-73-3	0,21 0,23	SRD (MDH 2015) Basierend auf einem LOAEL von 0,07 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung im Menschen (SNYDER et al. 2008)
Fenofibrat	C10AB05	49562-28-9	0,2 16,7	SRD (MDH 2015) Basierend auf der geringsten effektiven Dosis im Menschen wurde ein provisorischer ADI von 1 mg pro Person abgeleitet (VERSTEEGH et al. 2007)
Furosemid	C03CA01	54-31-9	0,83 2,5	SRD (MDH 2015) Pharmakologischer ADI; basierend auf einem oralen NOAEL von 0,25 mg/kg KG für Diurese bei Hunden unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 (EMEA 1999a)
Gemfibrozil	C10AB04	25812-30-0	5 17 31 55	SRD (MDH 2015) s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) Basierend auf einem LOAEL von 92 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung bei Ratten (SNYDER et al. 2008) Basierend auf der geringsten einzelnen therapeutischen Dosis zur Reduktion von Cholesterin bei Erwachsenen von 600 mg/d oder 8,6 mg/kg/d bei zweimaliger Einnahme pro Tag (SCHWAB et al. 2005)
Gliclazid	A10BB09	21187-98-4	0,41	Berechneter ADI für Substanzen mit Evidenz für Kanzerogenität aber keinen Tumordaten, basierend auf MTDs; Berechnung durch Division des MTD durch einen Faktor von 740.000 (SNYDER et al. 2008)
Hydrochlorothiazid	C03AA03	58-93-5	0,016 25	SRD (MDH 2015) Basierend auf einem LOAEL von 12,5 mg/kg KG für pharmakologische Effekte (z. B. diuretische Aktivität) unter Anwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors von 500 (EMEA 1999b)
Ibuprofen	M01AE01, C01EB16, G02CC01, M02AA13	15687-27-1	6,7 11,4 25 50 110	SRD (MDH 2015) s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) BULL et al. (2014) Basierend auf der geringsten effektiven Dosis im Menschen wurde ein provisorischer ADI von 3 mg pro Person abgeleitet (VERSTEEGH et al. 2007) Basierend auf der geringsten einzelnen therapeutischen Dosis zur Schmerzstillung bei Erwachsenen von 200 mg/d oder 2,9 mg/kg/d bei sechsmaliger Einnahme am Tag (SCHWAB et al. 2005)

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
lohexol	V08AB02	66108-95-0	20,6	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
lopamidol	V08AB04	60166-93-0	11,4	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
lopromid	V08AB05	73334-07-3	21,4	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Ketoprofen	M01AE03, M02AA10	22071-15-4	0,94	SRD (MRD 2015)
			1	EPHC, NHMRC & NRMMC (2008)
			1	ADI; basierend auf einem akuten pharmakologischen NOAEL von 0,1 mg/kg KG/d für Inhibierung der Thrombozytenaggregation bei Hasen (APVMA 2017)
			5	Pharmakologischer ADI; basierend auf einem pharmakologischen NOAEL von 3 mg/d entsprechend der Hälfte der Dosis, die einen leichten pharmakologischen Effekt inkludiert (Extrapolation von Humandaten), unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10 (EMEA 1995)
			0-20	Toxikologischer ADI; basierend auf der teratogenen Toxizität bei Hasen unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 (EMEA 1995)
Koffein	N06BC01	58-08-2	500	Vorschlag eines provisorischen ADI von 30 mg pro Person (VERSTEEGH et al. 2007)
			3.000	Sichere Dosis (EFSA 2015)
Mefenamin-säure	M01AG01	61-68-7	4,2	SRD (MDH 2015)
Metformin	A10BA02	657-24-9	1,5	SRD (MDH 2015)
			7,1	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
			62	Basierend auf der geringsten effektiven Dosis von Metformin HCl auf die Blutglucose bei Erwachsenen bei 500 mg/d (390 mg/d oder 5,6 mg/kg/d von Metformin freie Base) nach einmaliger Einnahme pro Tag (SCHWAB et al. 2005)
Naproxen	M01AE02, M02AA12, G02CC02	22204-53-1	6,3	SRD (MDH 2015)
			6,3	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
			33	BULL et al. (2014)
			570	Basierend auf einem NOAEL von 170 mg/kg/d für Effekte auf die Entwicklung und Reproduktion bei Mäusen (SNYDER et al. 2008)
Paracetamol (Acetaminophen)	N02BE01	103-90-2	50	Pharmakologischer ADI; basierend auf einem pharmakologischen LOEL von 5 mg/kg KG in Kleinkindern unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100. Ein toxikologischer ADI ist nicht ableitbar, da keine NOAELs für chronische renale und hepatische Effekte bei Ratten sowie für reproduktive Effekte bei Mäusen identifiziert wurden (EMEA 1999c)
Penicillin G (Benzylpenicillin)	J01CE01	61-33-6	0,43	Die höchste erlaubte tägliche Aufnahmemenge (maximum permitted daily intake) von 0,43 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$ gilt für Penicilline in Bezug auf die Prävention von allergischen Reaktionen (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
Penicillin V (Phenoxy-methyl- penicillin)	J01CE02	87-08-1	0,43	Die höchste erlaubte tägliche Aufnahmemenge (maximum permitted daily intake) von 0,43 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$ gilt für Penicilline in Bezug auf die Prävention von allergischen Reaktionen (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
			3,1	SRD (MDH 2015)
Pentoxifyllin	C04AD03	6493-05-6	17	SRD (MDH 2015)
Phenazon	N02BB01, S02DA03	60-80-0	36	Basierend auf der geringsten therapeutischen Dosis von 3,6 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012)
			41,7	Basierend auf der geringsten effektiven Dosis im Menschen wurde ein provisorischer ADI von 2,5 mg pro Person abgeleitet (VERSTEEGH et al. 2007)
			250	Basierend auf einem NOAEL von 150 mg/kg KG/d für milde Apathie abgeleitet von einer Studie in Ratten unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 600 (SCHRICKS et al. 2010)
Primidon	N03AA03	125-33-7	3,1	SRD (MDH 2015)
Propranolol	C07AA05	525-66-6	0,13	SRD (MDH 2015)
			1,14	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Propy-phenazon	N02BB04	479-92-5	21	Basierend auf der niedrigsten täglichen therapeutischen Dosis von 2,1 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012)
Quetiapin	N05AH04	111974-69-7	0,063	SRD (MDH 2015)
Ranitidin	A02BA02	66357-35-5	11	Basierend auf der geringsten therapeutischen Dosis für „over-the-counter“-Verwendung zur Reduktion der Magensäuresekretion bei Erwachsenen von 75 mg/d oder 1,1 mg/kg/d nach einmaliger Einnahme am Tag (SCHWAB et al. 2005)
			20	SRD (MDH 2015)
Salbutamol	R03CC02, R03AC02	18559-94-9	0,086	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Sertralin	N06AB06	79617-96-2	0,1	SRD (MDH 2015)
Sitagliptin	A10BH01	486460-32-6	0,13	SRD (MDH 2015)
Sulfadimethoxin	J01ED01	122-11-2	10	ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Temazepam	N05CD07	846-50-4	0,03	SRD (MDH 2015)
			0,14	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Terbutalin	R03CC03	23031-25-6	0,13	s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008)
Tramadol	N02AX02	27203-92-5	2,5	SRD (MDH 2015)
			7,1	Basierend auf der geringsten täglichen therapeutischen Dosis von 0,71 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012)

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	ADI [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]	Anmerkung (Quelle)
Trazodon	N06AX05	19794-93-5	0,19	SRD (MDH 2015)
Valsartan	C09CA03	13786-53-4	3,3	SRD (MDH 2015)
Venlafaxin	N06AX16	93413-69-5	5,4	Basierend auf der geringsten täglichen therapeutischen Dosis von 0,54 mg/kg KG/d (DE JONGH et al. 2012)
Verapamil	C08DA01	52-53-9	2,3	SRD (MDH 2015)
METABOLITEN				
4-Acetylamino-antipyrin	-	83-15-8	10	Basierend auf dem pharmakologischen NOAEL von 10 mg/kg KG/d für Metamizol (EMEA 1999e; DE JONGH et al. 2012) <i>4-Acetylaminoantipyrin ist ein Metabolit von Phenazon-Derivaten (N02 Analgetika)</i>
4-Formylamino-antipyrin	-	1672-58-8	10	Basierend auf dem pharmakologischen NOAEL von 10 mg/kg KG/d für Metamizol (EMEA 1999e, DE JONGH et al. 2012) <i>4-Formylaminoantipyrin ist ein Metabolit von Phenazon-Derivaten (N02 Analgetika)</i>
Clofibrinsäure	-	882-09-7	10 21,4	Basierend auf einem LOAEL von 1 mg/kg KG/d (orale Studie im Menschen, 8 Wochen), abgeleitet von RIVM (SCHRICKS et al. 2010, VERSTEEGH et al. 2007) s-ADI (EPHC, NHMRC & NRMMC 2008) <i>Clofibrinsäure ist ein Metabolit von Fibraten (C10 Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen)</i>
Dehydro-Erythromycin	-	23893-13-2	5	EPHC, NHMRC & NRMMC (2008) Dehydro-Erythromycin ist ein Metabolit von Erythromycin (J01 Systemische Antibiotika)

Abkürzungen:

ADI: akzeptable tägliche Aufnahmemenge (acceptable daily intake); ATC: anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifizierung; HCl: Salzsäure; KG: Körpergewicht;

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level (niedrigste Dosis einer Substanz, bei der im Tierversuch noch negative Effekte beobachtet wurden),

LOEL: Lowest Observed Effect Level (niedrigste Dosis einer Substanz, bei der im Tierversuch noch Effekte beobachtet wurden); MTD: maximale tolerierbare Dosis;

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level (höchste Dosis einer Substanz, bei der keine negativen Effekte beobachtet wurden); s-ADI: Surrogat-ADI; SRD: screening Reference Dose.

Anmerkung:

Werte, die zur Ableitung von Toleranzwerten herangezogen wurden, sind fett gedruckt.

6.2 Einteilung in Cramer-Klassen

Tabelle 3: Einteilung von bestimmten Arzneimittelwirkstoffen in Cramer-Klassen.

Wirkstoff	ATC-Klasse	CAS#	Cramer-Klasse	TTC-Wert [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$]
Acetylsulfamethoxazol (Metabolit von Sulfamethoxazol)	-	83-15-8	III	1,5
Amidotrizoesäure	V08AA01	117-96-4	III	1,5
Bupropion	N06AX12, N07BA02	34841-39-9	III	1,5
Canrenon	C03DA03	976-71-6	III	1,5
Capecitabin	L01BC06	154361-50-9	III	1,5
Citalopram	N06AB04	59729-33-8	III	1,5
Gabapentin	N03AX12	60142-96-3	III	1,5
Guaifenesin	R05CA03	93-14-1	I	30
lomeprol	V08AB10	7849-41-9	III	1,5
loversol	V08AB07	87771-40-2	III	1,5
Irbesartan	C09CA04	138402-11-6	III	1,5
Levetiracetam	N03AX14	102767-28-2	III	1,5
Metronidazol	J01XD01 (vorrangig)	443-48-1	gentoxisch	0,0025
Oxazepam	N05BA04	604-75-1	III	1,5
Oxcarbazepin	N03AF02	28721-07-5	III	1,5
Pantoprazol	A02BC02	102625-70-7	III	1,5
Prothipendyl	N05AX07	303-69-5	III	1,5
Theophyllin	R03DA04, C01EB23	58-55-9	III	1,5
Valaciclovir	J05AB11	124832-27-5	III	1,5

Anmerkung:

Die Einteilung in die Cramer-Klassen erfolgte primär mittels OECD QSAR Toolbox.

Umweltbundesamt GmbH

Spittelauer Lände 5
1090 Wien/Österreich

Tel.: +43-(0)1-313 04

Fax: +43-(0)1-313 04/5400

office@umweltbundesamt.at

www.umweltbundesamt.at

Bestimmte Fremdstoffe wie Arzneimittelwirkstoffe und deren Stoffwechselprodukte werden durch die Trinkwasserverordnung nicht erfasst und daher als sogenannte nicht geregelte Fremdstoffe bezeichnet.

Für wenige dieser Stoffe sind bereits Toleranzwerte, die als höchste tolerierbare Konzentration in Trinkwasser gelten, vorhanden.

Um analytische Messergebnisse in Trinkwasser besser bewerten zu können, haben Umweltbundesamt-ExpertInnen Toleranzwerte für eine Reihe zusätzlicher Arzneimittelwirkstoffe abgeleitet. Diese Toleranzwerte basieren auf toxikologischen Werten wie beispielsweise der akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (ADI).

Insgesamt liegen damit für 90 Arzneimittelwirkstoffe bzw. deren Metaboliten abgeleitete Toleranzwerte in Trinkwasser für Säuglinge und Erwachsene vor. Der Report dokumentiert Methodik und Ergebnisse.