

Fortbildungsveranstaltung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst
Berlin, 16.-18.3.05

Arzneimittel im Trinkwasser

Gesundheitliche und hygienische
Bewertungshinweise für die Überwachung
Zweiter Teil

Ralf Schmidt

Hermann H. Dieter

Fachgebiet IV 2.5 Zentrale Analytik, Technika, Qualitätssicherung

Fachgebiet II 3.6 Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers

Kriterien zur Festsetzung von Grenzwerten in Trinkwasser (Übersicht):

Gesundheitliche Qualität

[Funktionalität der Gewinnungs-
/Verteilungstechnik]

Ästhetische Qualität:
Sensorische Eigenschaften
und Reinheit des TWs

Kriterien zur Festsetzung von Grenzwerten in Trinkwasser (1):

Gesundheitliche Qualität

Pharmakologisch optimal wirksame Tagesdosis (TD_{ph}) im Verhältnis zur täglichen Aufnahme von Arzneimitteln per Trinkwasser (TD_{TW})

nach Webb et al., Toxicol. Lett. 142, 157-167 (2003)

Perzentil (n=58)	TD_{ph}/TD_{TW}	TD_{TW} während 70 Jahren
100	$1,00 \cdot 10^3$	$25,5 \times TD_{ph}$
95	$1,00 \cdot 10^4$	$2,55 \times TD_{ph}$
90	$1,50 \cdot 10^5$	$0,1703 \times TD_{ph}$
75	$2,00 \cdot 10^6$	$0,0128 \times TD_{ph}$
50	$7,50 \cdot 10^6$	$0,0034 \times TD_{ph}$
25	$2,50 \cdot 10^7$	$0,0010 \times TD_{ph}$
10	$1,27 \cdot 10^8$	$0,0002 \times TD_{ph}$
5	$2,00 \cdot 10^8$	$0,0001 \times TD_{ph}$

Vergleich der tatsächl. Aufnahme von Arznei- spuren mit dem „ADI“-Anteil in 2 L TW

nach Webb et al., Toxicol. Lett. 142, 157-167 (2003)

Stoff	0,1 • ADI/2L TW [µg]	TD _{TW} /2L TW [ng]	0,1 • ADI/TD _{TW}
Acetylsalicylsäure	49,8	<20	>2.490
Benzylopenizillin	3	<100	>30
Carazolol	0,6	<10	>60
Clenbuterol	0,025	<20	>1,26
Doxycyclin	18	<40	>450
Erythromycin	30	<40	>750
17β-Östradiol	0,3	--	--
Ketoprofen	30	<10	>3.000
Sulfamethazin	300	<40	7.500
Tetracycline	18	<120	>150

Die beruhigende Folgerung aus den vorigen Tabellen unterliegt zwei Einschränkungen:

- **Toxikologischer $LOAEL < TD_{ph}$?**
Ein nach den üblichen toxikologischen Methoden ermittelter **chronischer NOAEL** falle wahrscheinlich **tief**er aus als aus $LOAEL = TD_{ph}$ ableitbar
- **Toxikologischer $LOAEL > TD_{ph}$?**
Der toxische Endpunkt eines Arzneimittels ist weniger spezifisch und deshalb erst bei einer **höheren Dosierung** beobachtbar als ein therapeutischer Endpunkt.

Neutralisieren sich chronische Wirkung und Unspezifität der Wirkung?

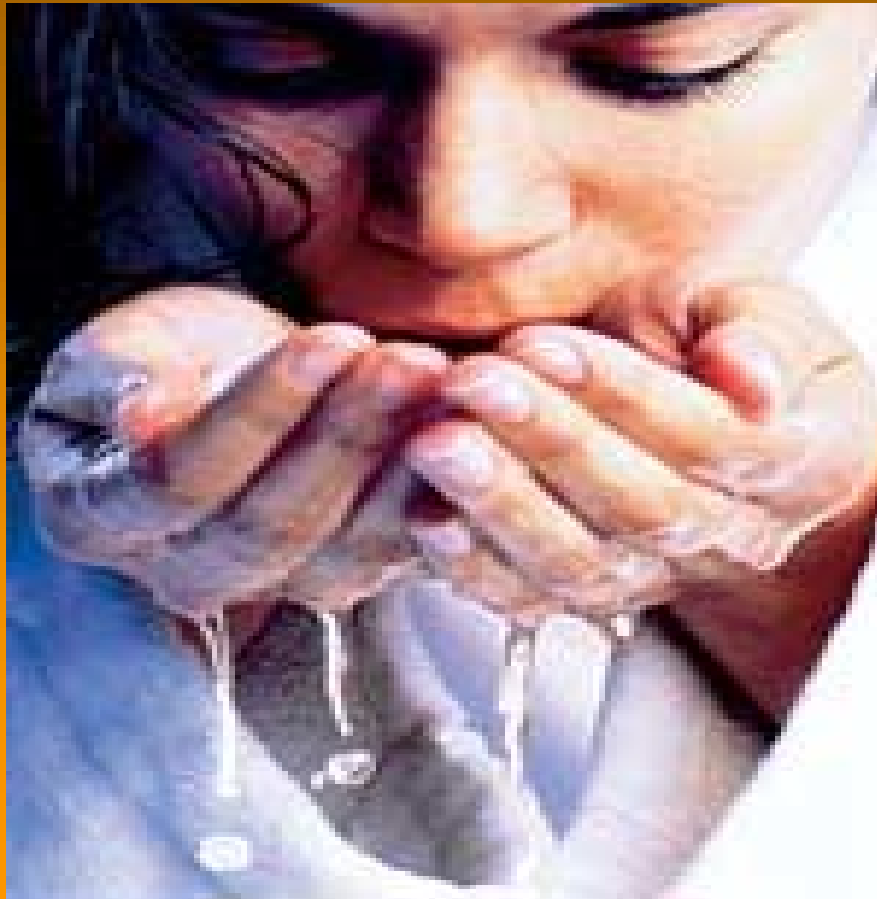
ESicheres Wissen hierzu liegt nicht vor!

Endogene Produktion und Blutspiegel wichtiger Geschlechtshormone

Stoffgruppe	Produktion pro Tag	Blutspiegel	K_{diss} *)
Gestagene (Progesteron)	W 20-40 mg Ws \leq 350 mg M [350 μ g]	130 – \leq 200 ng/dl 20 ng/dl	10 ⁻⁹ bis 10 ⁻¹² M
Östrogene (Östradiol, Östron, Östriol)	W 50-300 μ g Ws \leq 300 μ g M 40 μ g	\leq 30 ng/dl 3,5-5 ng/dl	
Androgene Testosteron, Dihydrotestost.	W 100 μ g M 7.000 μ g	15-60 ng/dl 400-1000 ng/dl	

*) Zum Vergleich: 5 \cdot 10⁻⁶ bis $>$ 10⁻³ M für p.p'DDT u. o.p'DDT

Ästhetische Grundanforderungen an Trinkwasser gem. DIN 2000: in der Fassung des Jahres 2000



- Trinkwasser sollte appetitlich sein und zum Genuss anregen. Es muss farblos, klar, kühl sowie geruchlich und geschmacklich einwandfrei sein.
- Es muss mindestens den gesetzlichen Anforderungen genügen

Kriterien zur Festsetzung von Grenzwerten in Trinkwasser (3):

Ästhetische Qualität

- **Sensorische Eigenschaften**
und

II. Reinheit des Trinkwassers

Verankerung ästhetischer Kriterien in der TrinkwV 2001

- **Färbung, Geruch, Geschmack, Trübung:
Indikatorparameter Nr. 6, 7, 8 und 17 in
Anlage 3.**

Die Festsetzung und ständige Überwachung dieser Parameter dient dem Ziel, „anormale Änderungen“ frühzeitig = rechtzeitig zu erkennen

- **Reinheit (Grenzwerte nur für einige chemische
Parameter):
Minimierungsgebot § 6(1).**

„Nachteilige Beeinflussungen“ des TWs sollen so gering wie möglich gehalten werden. Einschränkungen: aaRdT, vertretbarer Aufwand, Umstände des Einzelfalls

Im *Extremfall* hängen ästhetische und gesundheitliche/verkehrbezogene Kriterien unmittelbar zusammen:

Eschede, 1998

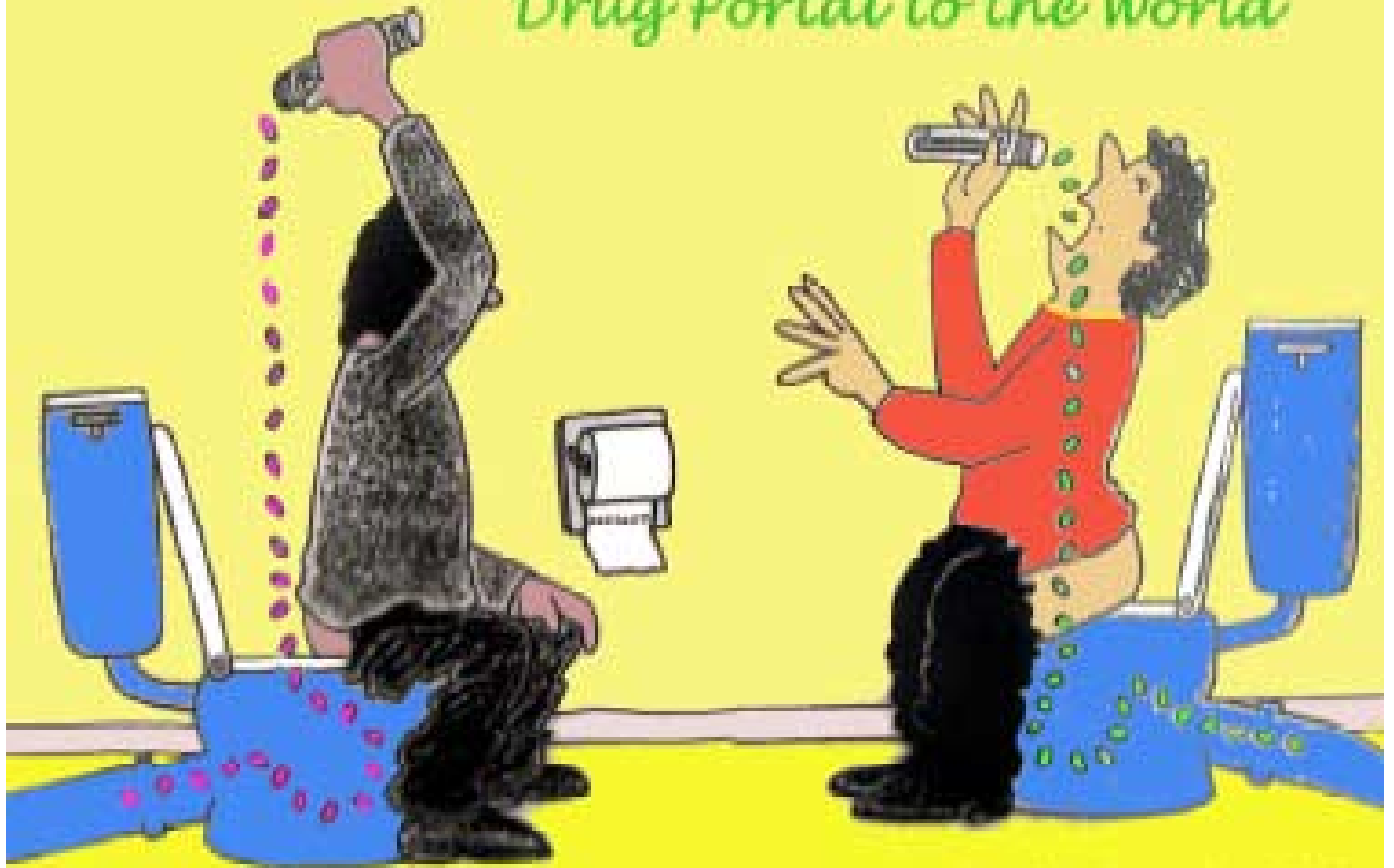


Ästhetische und hygienische Qualität *und Akzeptanz des Trinkwassers*

3 Motivationen zur Festlegung ästhetischer Grenzwerte:

- Es darf keinesfalls passieren, dass ein gesundheitlich einwandfreies Trinkwasser aus ästhetischen Gründen abgelehnt wird.
- **Folgerung: Die ästhetischen Kriterien sind so streng, aber auch so wie vernünftig möglich auszulegen.**
- **Dies ist auch gesundheitlich wünschenswert**

Drug Portal to the World



adapted by Daughton from Ternes (April 2000)

Bewertungs-/Zielkonflikt:

Wäre/ist letztlich aus Abwasser aufbereitetes
Trinkwasser Ekel erregend, falls es
Arzneimittelspuren enthält...

oder...



...

wären/sind solche Spuren sogar als ein
Anzeiger für das Funktionieren des
wasserwirtschaftlich sinnvollen
Kreislaufprinzips zu werten?

Einiges spricht dafür, dass sich unter Beachtung...

- ...der allgemein anerkannten Regeln der Technik
- ...einer „guten ärztlichen Verschreibungs- und Zulassungspraxis“
- ...einer guten Entsorgungspraxis
- ...der Umwelthygienischen Grundregel
(nutzlose Belastungen möglichst vermeiden, nützliche vernünftig minimieren, schädliche rechtzeitig verhindern)

auch für Arzneispuren im Trinkwasser eine Höchstkonzentration (Grenzwert?) von $0,1 \mu\text{g/L}$ einhalten und festsetzen ließe.

März 2003

Empfehlung des Umweltbundesamtes

Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht

**Empfehlung des Umweltbundesamtes
nach Anhörung der Trinkwasserkommission
beim Umweltbundesamt**

Minimale NOAEL-Werte für jeweils 95% der Stoffe in der betr. Risikoklasse

(Munro et al. 1996/1999, Cramer 1978)

Strukturklasse ▼	Minimaler exper. NOAEL (mg/kgKM/Tag)	Duldbare Dosis (µg/kgKM/Tag)	Duldbare Gesamt- aufnahme pro Tag und Person
I („sicher“; n=137)	3,0	26	1,8 mg
II („unsicher“; n=28)	0,91	7,7	0,54 mg
III („riskant“; n=448)	0,15	1,3	90 µg
31 Starke Neurotoxine	0,03	0,26	18 µg
492 Karzinogene (worst case assumptions add. lifetime risk $\leq 10^{-6}$)	--	0,02	1.5 µg

Zeitliche Begrenzung des GOW bei stark gentoxischen Stoffen

Für die **kleine Anzahl „stark gentoxischer“ Stoffe**, die ins Trinkwasser gelangen könnten, empfiehlt die Trinkwasserkommission, den GOW ($0,10 \mu\text{g/L}$) auf eine **Expositionsdauer von maximal 10 Jahren pro Stoff** zu begrenzen.

Pillen-Cocktail im Trinkwasser?

Die Wirkung von Antibiotika lässt nach. Was Arzneimittel im Trinkwasser damit zu tun haben könnten, diskutierten kürzlich Wissenschaftler aus ganz Deutschland in Bremen

Wenn aus einem männlichen Fisch auf einmal ein weiblicher wird, ist mit dem Wasser (?) irgendwas nicht in Ordnung.(...).

Das Problem: Viele Oberflächengewässer sind mit **Hormonen** verseucht, die in Form von **Arzneimittelrückständen** - Stichwort Antibabypille im Trinkwasser - vor allem aus Privathaushalten ins **Abwasser** gelangen.

Wie viele dieser Reststoffe im Trinkwasser auftauchen und ob sie eine Gefahr für den Menschen darstellen, darüber ist sich die Wissenschaft uneins. Festzustellen sei aber, so heißt es in einer Einschätzung des Instituts für Umweltverfahrenstechnik der Uni Bremen, dass **Antibiotika** beim Menschen immer weniger wirken.(...).

Greenpeace (...) schlägt (...) vor, mehr Toilettensysteme mit **geschlossenen Wasserkreisläufen** einzubauen.

Gisela Müller (...) ließ sich zum Preis von rund 1.900 Euro eine **Filteranlage** vor ihre Wasserleitung setzen.

...Arzneimittelreste seien vor allem dort ein Problem, wo Trinkwasser aus **Uferfiltrat** gewonnen werde.

Die psychologische (Über)-Bewertung von abgepacktem Wasser

Independent vom 17.1.05

- Ist abgepacktes Wasser ein **Hort der Reinheit**?
- Abgepacktes Wasser steht für den **trügerischen** Glauben an die **individuelle** Beherrschbarkeit des modernen Lebens.
- **Der letzte Schrei:** bewusstseinsweiternde „**Aquazeutika**“
- Sie dürfen fast **jeden, auch betrügerischen Preis** kosten
- **Ökologisch** und **ökonomisch** stimmige (Bewusstseins)steigerung: **Trink was? ⇒ Trinkwasser!**

Reinigende Kraft und dauerhafte Frische für Ihr WC.



Sprühpulver
in der Flasche mit dem
praktischen Sprühverschluss
sprüht frische Sauberkeit
bis unterm Toiletten-Rand.
Reinigt und desinfiziert
gründlich.



2-Phasen-Spüler
für die Toilette:
1. Phase reinigt
sofort hygie-
nisch sauber.
2. Phase hält
dauerhaft hygie-
nisch frisch.



Wasserkasten-Automat
für frisch duftende Sauberkeit beim Spülen.

bringt strahlende Sauberkeit
und dauerhafte Frische mit der reinigenden
Kraft des Wasserfalles.

Zusammenfassung (1)

- „Reinheit“ ist ein **trinkwasserästhetisches** Kriterium
- Wissenschaftlich gesehen ist „Reinheit“ = **analytische Null**. Ein solch absoluter Reinheitsbegriff wäre aber nicht praktikabel und widerspräche dem siedlungshygienisch und **naturästhetisch** sinnvollen Kreislaufprinzip
- Die Anforderungen an die **Qualität von Trinkwassers** sind gesundheitlicher, technischer und ästhetischer Natur
- **Praktisches Lösungsangebot**: Der GOW = $0,1 \mu\text{g/L}$ ist siedlungshygienisch, gesundheitlich und ästhetisch-trinkwasserhygienisch konsentrierter Maximalwert.

Zusammenfassung (2)

Der GOW wird sich auch für die breite Gruppe der Arzneimittelreststoffe im Trinkwasser künftig einhalten lassen, wenn

- *die arzneirechtliche Zulassungspraxis*
 - *die Praxis der Rücknahme ungenutzter Arzneimittel*
 - *eine gute ärztliche Verschreibungspraxis und*
 - *die allgemein angewandten Regeln der Technik (aaRdT) bei der Abwasserreinigung*
 - *die umwelthygienische Grundregel*
- beachtet und verbessert werden.**