

Neue Analyte im Trinkwasser – wie bewerten?

Hermann H. Dieter,

Dir. u. Prof. am

Umweltbundesamt.de

International Symposium Re-Water Braunschweig

21. & 22. November 2011

Bewertung der Anwesenheit nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser

- Probleme macht nicht die Spurenanalytik, sondern
- Das Problem ist: Auch nicht bewertbare Stoffe müssen bewertet werden.

Frage:

Ist es notwendig und machbar, **jede noch so kleine Konzentration eines Stoffes** nach allen
„Regeln der Kunst“

der Verbindung von wissenschaftlicher Bewertung und Bewertungskonvention
toxikologisch zu bewerten?

NEIN!

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -
Gesundheitsschutz 2003; 46:249-251
DOI10.1007/s00103-002-0576-7

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

<http://www.umweltdaten.de/wasser-e/empfnichtbewertbstoffe-english.pdf>

Die
Zeit-, Daten- oder Rechtslücke
zwischen der Bewertbarkeit und dem
Auftreten eines Stoffes (meist einer
Umweltkontaminante) im Trinkwasser
schließt der
Gesundheitliche Orientierungswert

$$\text{GOW}_1 = 0,10 \mu\text{g/L}$$

Empfehlung des Umweltbundesamtes, vgl. Bundesgesundheitsbl. 3/03

Regulatorisch-toxikologische Plausibilität des GOW

Es gibt bis dato

- keine trinkwassergängigen Kontaminanten **mit** Wirkungsschwelle,
- und nur sehr wenige (DNA-reaktiv
gentoxische) **ohne** Wirkungsschwelle,

deren toxikologische Bewertung auf einen
 $LW_{70} < GOW_1$ führen würde.

ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES



THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC)

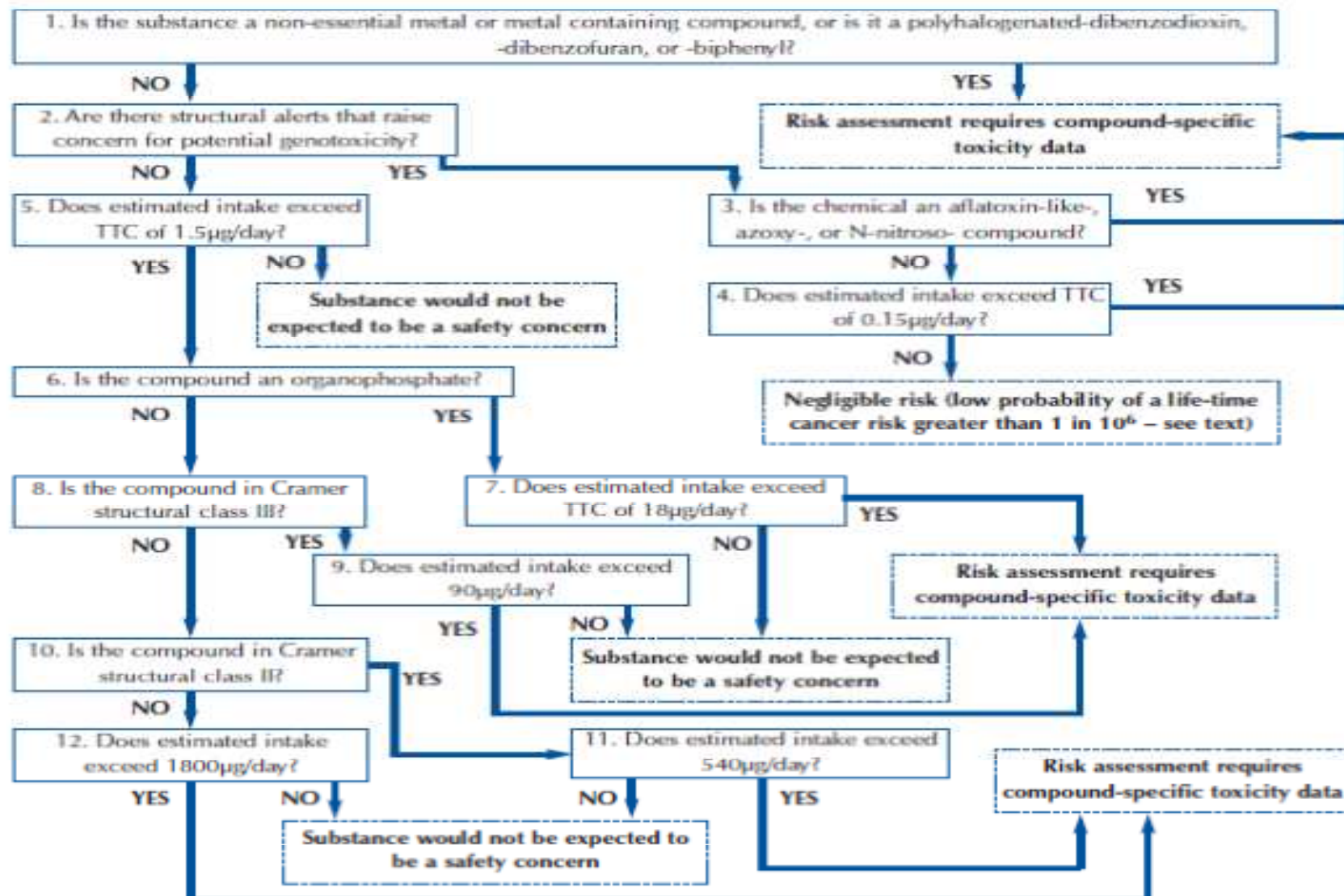
*A TOOL FOR ASSESSING
SUBSTANCES OF UNKNOWN
TOXICITY PRESENT AT
LOW LEVELS IN THE DIET*

© 2005 International Life Sciences Institute



BOX 6

Decision tree proposed by ILSI Europe to decide whether substances can be assessed by the TTC approach
(From Kroes *et al.*, *Food and Chemical Toxicology* 42, p76, 2004)



Minimale NOEL-Werte für jeweils 95% der Stoffe in der betr. Strukturklasse (Munro et al. 1999, Kroes et al. 2004/2005)

Toxizitätsklasse ▼	Minimaler exper. NOEL mg/kgKM/Tag	Duldbare Dosis µg/kgKM/Tag	Duldbare Gesamt- aufnahme pro Tag und Person	LW _{TW} 10% der duldbaren Gesamtaufnahme in 2 Liter Trinkwasser/Tag	Korrespondierende GOWe oder Vorsorge- maßnahmewert
I („sicher“; n=137)	3,0	26	1,8 mg	90 µg/l	VMW
II („unsicher“; n=28)	0,91	7,7	0,54 mg	27 µg/l	VMW
III („riskant“; n=448)	0,15	1,3	90 µg	4,5 µg/l	GOW ₅ = 3 µg/l
31 starke Neurotoxine	0,03	0,26	18 µg	0,9 µg/l	GOW ₄ = 1 µg/l
492 nicht gentoxische Karzinogene	--	0,02	1.5 µg	0,075 µg/l	GOW ₃ = 0,03 µg/l GOW ₁ = 0,1 µg/l
Stark gentoxische Karzinogene Ohne für TW nicht relevante Verbindungen	--	0,002	0,15 µg	0,0075 µg/l	GOW ₂ = 0,01 µg/l

GOW-Konzept des UBA/ÜBERSICHT:

Bewertung von Stoffen in Abhängigkeit von der Dichte der Datenbasis

- 1. $GOW_1 = 0,1 \mu\text{g/l}$** für Stoffe, die
 - *entweder* nachweislich nicht genotoxisch
 - *oder* noch nicht als solche bewertbar sind,
 - **und** für die (auch) keine weiteren aussagekräftigen experimentell-toxikologischen Daten vorliegen;
ACHTUNG: Der GOW_2 ist nur numerisch, nicht der Begründung nach identisch mit dem allgemeinen trinkwasserhygienischen Vorsorgewert VW_a ,
 - 2. $GOW_2 = 0,01 \mu\text{g/l bis } \leq 0,1 \mu\text{g/l}$** für Stoffe, die
 - *entweder* DNA-reaktiv **stark bis schwach genotoxisch**
 - *oder* je nach **Strukturverdacht** noch nicht entsprechend bewertbar sind;
 - 3. $GOW_3 = 0,3 \mu\text{g/l}$** für Stoffe, deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW_1 genügt, für die aber **zusätzlich** aussagekräftige Daten zum **endokrinen** Wirkungspotenzial, zur **Neuro- und Immuntoxizität** sowie zum **keimzellschädigenden** Potential vorliegen und deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als $0,3 \mu\text{g/l}$ führt;
 - 4. $GOW_4 = 1 \mu\text{g/l}$** für Stoffe, deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW_3 genügt, für die aber **zusätzlich** Daten aus mindestens einer oralen Studie zur **subchronischen Toxizität** vorliegen und deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als $1 \mu\text{g/l}$ führt.
-

GOW-Konzept des UBA/ÜBERSICHT (Forts.):

Bewertung von Stoffen in Abhängigkeit von der Dichte der Datenbasis

5. $GOW_5 = 3 \mu\text{g/l}$ für Stoffe, deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW_4 genügt, für die **zusätzlich** aber Daten aus einer oralen Studie zur **chronischen Toxizität** vorliegen und deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als $3 \mu\text{g/l}$ führt.
 6. $GOW_x = 0,1 \mu\text{g/l}$ bis $3 \mu\text{g/l}$ für Stoffe, deren Bewertbarkeit keiner der Bedingungen 1 und 3 - 5 genügt, die jedoch in diesem Konzentrationsbereich mit Hilfe wissenschaftlich belegter **Analogieschlüsse** und **Struktur-/Aktivitätsbeziehungen** zum biochemisch-toxikologischen Potenzial vorläufig bewertbar sind;
 7. **Leitwert** $LW > 3 \mu\text{g/l}$ für Stoffe, deren Bewertbarkeit den Bedingungen 1 und 3 - 5 genügt, für die **zusätzlich** aber Daten aus einer zweiten oralen Studie zur **chronischen** Toxizität vorliegen und deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als $3 \mu\text{g/l}$ führt;
 8. $VMW_a = 10 \mu\text{g/l}$ aus allgemeinen trinkwasserhygienischen Überlegungen für Stoffe mit einem **Leitwert** $> 10 \mu\text{g/l}$.
-

$$\text{GOW}_1 = 0,1 \mu\text{g/l}$$

Stoffe, die
entweder **nachweislich nicht gentoxisch**
oder noch nicht als solche bewertbar sind,
und
für die (auch) keine weiteren aussagekräftigen
experimentell-toxikologischen Daten vorliegen;

Gesundheitlicher OW_1 und trinkwasserhygienischer Vorsorgewert VW_a

ACHTUNG:

Der GOW_1 ist
nur numerisch, nicht jedoch der Begründung
nach

identisch mit dem allgemeinen
trinkwasserhygienischen Vorsorgewert VW_a .

Der VW_a ist nicht gesundheitlich motiviert.
Er gilt grundsätzlich immer und für jeden anthropogenen
organischen Stoff, auch für solche, deren $GOW > GOW_1$

GOW₂ = 0,01 bis 0,1 µg/l
für Stoffe,
die
entweder* DNA-reaktiv **stark** bis **schwach*
****gentoxisch****
***oder* je nach Strukturverdacht noch nicht**
entsprechend bewertbar sind

GOW₃ = 0,3 µg/l:

für Stoffe,

deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW₁ genügt,
für die aber **zusätzlich** aussagekräftige orale Daten zum
endokrinen Wirkungspotenzial, zur **Neuro- und**
Immuntoxizität sowie zum **keimzellschädigenden**
Potential vorliegen und

deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als
0,3 µg/l führt

GOW₄ = 1 µg/l:

für Stoffe,

deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW₃
genügt, für die aber **zusätzlich** Daten aus
mindestens einer oralen Studie zur **subchronischen**
Toxizität vorliegen und deren

**Bewertung nicht zu einem niedrigeren Wert als
1 µg/l führt.**

GOW₅ = 3 µg/l

für Stoffe,

deren Bewertbarkeit den Bedingungen des GOW₄
genügt, für die **zusätzlich** aber Daten aus einer
oralen Studie zur **chronischen Toxizität**
vorliegen und

**deren Bewertung nicht zu einem niedrigeren
Wert als 3 µg/l führt**

Abstände zwischen GOW

	GOW₅ Chron.?	GOW₄ Subchron.?	GOW₃ Besondere Endpunkte?	GOW₁ Gentoxisch	GOW₂ Stark gentoxisch ?
GOW ₅		3	10	30	300
GOW ₄	0,3		3	10	100
GOW ₃	0,1	0,3		3	30
GOW ₁	0,03	0,1	0,3		10
GOW ₂	0,003	0,01	0,03	0,1	

GOW_x im Bereich 0,1 bis 3 µg/l für Stoffe,

für Stoffe, deren Bewertbarkeit keiner der Bedingungen 1
und 3 - 5 genügt, die jedoch in diesem Konzentrations-
bereich mit Hilfe wissenschaftlich belegter

Analogieschlüsse und Struktur-/Aktivitätsbeziehungen
zum biochemisch-toxikologischen Potenzial
vorläufig bewertbar sind

Leitwerte

für Stoffe,

deren Bewertbarkeit den Bedingungen 1 und 3 - 5
genügt, für die **zusätzlich** aber orale Daten aus
einer zweiten oralen Studie zur **chronischen**
Toxizität vorliegen

Regulatorische Toxikologie:

GOW vs. LW?

Ein GOW ist auch eine Aufforderung zur Vervollständigung der humantoxikologischen Datenbasis.

Er kann und soll einen gesundheitlichen LW nur vorläufig ersetzen.

Folgerung:

Ein Stoff, für den ein LW vorliegt, sollte nicht (mehr) anhand eines GOW bewertet werden

Allgemeiner trinkwasserhygienischer Vorsorgemaßnahmewert

$$VMW_a = 10 \mu\text{g/l}$$

ACHTUNG:

Der VMW_a ist nicht gesundheitlich motiviert.

Er gilt aus

allgemeinen trinkwasserhygienischen Überlegungen

für Stoffe mit einem

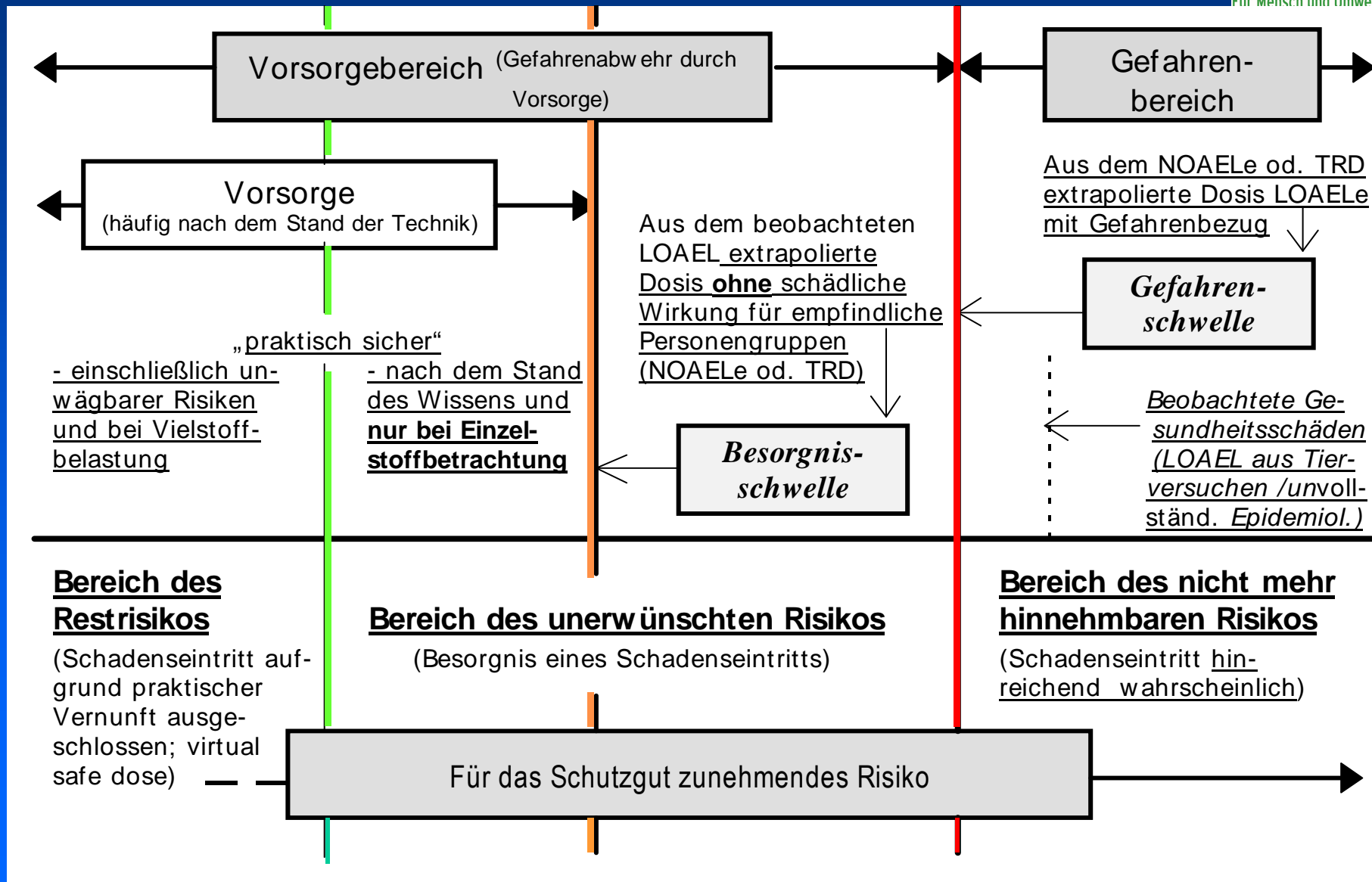
Leitwert $> 10 \mu\text{g/l}$.

Spätestens seine Überschreitung soll Maßnahmen zum Ressourcenschutz auslösen, die dort wieder den VW_a einhaltbar machen

Bewertung der Anwesenheit nicht- oder teilbewertbarer Stoffen im TW gemäß UBA-Empfehlung vom März 2003

	<i>Test:</i> Stark gen- toxisch? JA!	<i>Test:</i> Schwach oder nicht gentoxisch? JA!	<i>Plus:</i> Immun- und Neurotox: _ etc. < 0,3? NEIN!	<i>Plus:</i> Subchron Tox: < 1,0? NEIN!	<i>Plus:</i> Chronische Tox: < 3,0? NEIN!	<i>Ersatzweise:</i> Informative SAB vorhanden?	<i>Plus:</i> Weitere Chronische Tox. Getestet? JA!
Gesundheitliche Orientierungswerte [µg/l]	Besorgnisbereich			1,0 (GOW ₄)	3,0 (GOW ₅)	> 0,10 bis ≤ 3,0 µg/l	Leitwert
	Toxikologische Warnschwellen für nicht bis teilbewertbare Stoffe		0,30 (GOW ₃)				
		≤ 0,10 bis > 0,010 (GOW ₁)					
	≤ 0,01 (GOW ₂)						
			Vorsorgebereich				Leitwert

Vorsorge – Besorgnis - Gefahr



Beispiele aus jüngster (und allerjüngster...) Zeit

Stoff	Minimaler GOW µg/l	Tatsächlicher GOW µg/l	TDI oder RU bei 10E-6 bekannt? µg/kgKM	Gesundh. Leitwert µg/l
PFOA + PFOS <small>Perfluorierte Verbindungen (PFC)</small>	0.3		0.1√	0.3
TOSU <small>2,4,8,10-Tetraoxa-spiro[5.5]undecan</small>	0.3	3,0	nein	??
HET- plus PET	0.1	0.3	nein	??
p-Chloroanilin und o-Xylidine	0.01	0.01	nein	??
2.6-DNT	0.01		ja	0.05
NDMA	0.01		ja	0.01
Quaternäre Ammoniumverbindungen	0.01 oder 0.1?	??	nein	??

Allgemeine Vorsorgewerte, Gesundheitliche Orientierungswerte
und gesundheitliche Leitwerte für lineare PFC (I)

Die Ausscheidungskinetik der perfluorierten Sulfonsäuren
nimmt zu in der Reihenfolge (Anzahl der CF_n -Gruppen)

PFBS(4) =< PFPS(5) << PFHxS(6) = PFHpS(7) = **PFOS(8)**

Die Ausscheidungskinetik der perfluorierten
Carbonsäuren nimmt zu in der Reihenfolge

PFBA(3) =< PFPA(4) =< PFHxA(5) <<PFHpA(6) = **PFOA(7)**

Mit Hilfe der abgesicherten Leitwerte

7,0 $\mu\text{g}/\text{l}$ (PFBA) und 0,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ (PFOA, PFOS)

interpolierte das UBA folgende $\rightarrow\rightarrow$ GOW_{QSAR} $\rightarrow\rightarrow$

Allgemeine Vorsorgewerte, Gesundheitliche Orientierungswerte und gesundheitliche Leitwerte für lineare PFC (II)

Verbindung (mit Anzahl der perfluorierten C-Atome)	VW _a	GOW _{QSAR}	LW _{TW}
PFBA Perfluorbutansäure (3)	 0,1 µg/l	--	LW _{TW} = 7 µg/l
PFPA Perfluorpentansäure (4)		GOW = 3 µg/l	??
PFHxA Perfluorhexansäure (5)		GOW = 1 µg/l	??
PFHpA Perfluorheptansäure (6)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFOA Perfluoroktansäure (7)		--	LW _{TW} = 0,3 µg/l
PFBS Perfluorbutylsulfonsäure (4)		GOW = 3 µg/l	??
PFPS Perfluorpentylsulfonsäure (5)		GOW = 1 µg/l	??
PFHxS Perfluorhexylsulfonsäure (6)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFHpS Perfluorheptenylsulfon-säure (7)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFOS Perfluoroktoylsulfon-säure (8)		--	LW _{TW} = 0,3 µg/l

Aktuelle toxikologische Bewertung einiger Humanarzneimittel im Trinkwasser durch das Umweltbundesamt

Wirkstoff	Tolerable Daily Intake TDI [$\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$] (Lebenslang gesundheitlich duldbare Aufnahme pro Tag)	Gesundheitlicher Leitwert LW_{TW} [$\mu\text{g}/\text{L}$] (lebenslang gesundheitlich sicher)	Gesundheitlicher Warn- oder Orientierungswert (WW, GOW) GOW_x [$\mu\text{g}/\text{L}$] (gesundheitlicher Vorsorgewert)	Hinweis zur Bewertung von Mischungen ii Anlehnung an die Techn. Regel Gefahrstoffe (TRGS 403)
Carbamazepin	--	--	0,3 (HRIV ₃)	Nicht auf Basis GOW
Diclofenac	0,5	1,75	0,3 (HRIV ₃)	Ja, auf Basis LW_{TW} zusammen mit <i>Ibuprofen</i>
Ibuprofen	2,5 (vorläufig)	8,75	1,0 (HRIV ₄)	Ja, auf Basis LW_{TW} zusammen mit <i>Diclofenac</i>
RKM Röntgen- kontrastmittel	--	--	1,0 (HRIV ₄)	Nicht auf Basis GOW

Aktuelle Bewertung von Diclofenac (DF)

- Relativ dichte **Datenbasis** (Dossier der *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, Stand 2003)
 - Toxikologisch begründeter, gesundheitlicher **Leitwert** von **LW = 1,75 µg/l**
 - Dieser LW eignet sich auch als Bezugswert zur Quantifizierung des Wirkungspotenzials von **Summen** gleichzeitig ähnlich wirkender Stoffe.
 - **Allokation** von 10% des TDI eines Arzneimittels auf Trinkwasser ist unangemessen hoch. Deshalb favorisiert das UBA auch für DF einen Gesundheitlichen Orientierungswert von **GOW₃ = 0,3 µg/l**.
 - Der **trinkwasserhygienische Zielwert** sollte unterschiedlich niedriger sein als der GOW_x des betreffenden Stoffes.
-

Aktuelle Bewertung von Carbamazepin (CP)

- Die **Datenlage** zur chronischen Toxizität dieses therapeutisch wertvollen Anti-Epileptikums ist sehr dürftig. Ein Verdacht auf leberkarzinogenes Potenzial ist nicht ausgeräumt.
- CP besitzt wegen seiner **Neurotropie** zweifellos auch ein neurotoxisches Wirkungspotenzial.
- Ein lebenslang gesundheitlich duldbarer **Leitwert** auf wissenschaftlicher Basis ist nicht anzugeben
- Der gesundheitliche Orientierungswert des UBA für CP von $GOW_3 = 0,3 \mu\text{g/l}$ ist ein gesundheitlicher **Vorsorgewert**.
- Als Vorsorgewert muss und kann ein GOW bei der Quantifizierung des Wirkungspotenzials von **Summen** gleichzeitig ähnlich wirkender Stoffe nicht verwendet werden.
- Der **trinkwasserhygienische Zielwert** sollte unterschiedlich niedriger sein als der GOW_x des betreffenden Stoffes

Weitere Beispiele

GOW für

1.) TOSU

2,4,8,10-Tetraoxa-spiro[5.5]undecan

Abprodukt der Pentaerythrit-Produktion in der Ruhr



Summenformel:

$C_7H_{12}O_4$

EINECS-Nummer:

204-792-0

CAS-Nummer:

126-54-5

2.) Nicht relevante Metaboliten
von Wirkstoffen aus Pflanzenbehandlungs- und
Schädlingsbekämpfungsmitteln (PSM)



**Toxikologische Bewertung von
2,4,8,10- Tetraoxaspiro(5.5)undecan
(TOSU)**

...u. a. anhand des TTC-Konzeptes

Im Auftrag von:

Ministerium für Umwelt und Naturschutz,
Landwirtschaft und Verbraucherschutz (MUNLV)
des Landes Nordrhein-Westfalen

Ergebnis des „FOBiG“-Gutachtens zu TOSU

- Die Struktur „TOSU“ oder ähnliche Strukturen sind in keiner der TTC-Datenbanken (NOAEL, Endpunkt, Strukturwarnungen) enthalten
 - Der GOW von 0,3 µg/l wurde für TOSU aus regulatorischer Sicht im Rahmen der Vorgaben des GOW-Konzeptes richtig gewählt!
 - Achtung: Ist TOSU tatsächlich so toxisch wie ein hochgiftiges Organophosphat oder so persistent wie z. B. PFOS?
-

Plausibilitätsprüfung

- Wenn TOSU tatsächlich ein hochgefährliches Strukturelement enthielte oder sogar selbst hochtoxisch wäre, dann wäre es in den entsprechenden Datenbanken längst zu finden
- Allein das Fehlen einer Struktur in den TTC-Datenbanken beweist nicht, dass sie hochtoxisch ist
- Also: Sehr wahrscheinlich ist ein GOW von **0,3 µg/l** für TOSU aus toxikologischer Sicht **zu niedrig**
- Also: Da gefährliche Endpunkte und ein Kumulationspotential fehlen, sind **3 µg/l** mit dem GOW-Konzept noch **vereinbar**, obwohl das TTC-Konzept keinen Wert lieferte.

Weitere Beispiele

GOW für

1.) TOSU

2,4,8,10-Tetraoxa-spiro[5.5]undecan

Abprodukt der Pentaerythrit-Produktion in der Ruhr

2.) „Nicht relevante“ Metaboliten (nrM) von Wirkstoffen aus Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmitteln (PSM)

gemäß UBA-Empfehlung vom 04.04.09

Bewertung von nrM von PSM-Wirkstoffen

Trinkwasserhygienisch <i>bis auf weiteres</i> (vorerst dauerhaft) hinnehmbare Gesundheitliche Orientierungswerte GOW		Trinkwasserhygienisch vorübergehend hinnehmbarer Vorsorge-Maßnahmewert VMW
1 µg/l = GOW_a	3 µg/l = GOW_b	10 µg/l = VMW
Orientierungswert für alle nrM, für die i. W. keine Ergebnisse aus subchronischen Tiersuchen vorliegen	Orientierungswert für alle nrM, für die i. W. keine Ergebnisse aus chronischen Tiersuchen vorliegen	Höchstwert in Anlehnung an das <i>Guidance Document</i> ⁶ und die „MW-Empfehlung“ des Umweltbundesamtes gilt jedoch in Anlehnung an § 9 (6-8) TrinkwV 2001 nur vorübergehend.

http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwasserkommission/tabelle_gow_nrm.pdf

http://www.umweltdaten.de/wasser-e/hygiene-related_assessment_of_non-relevant_metabolites_recommndation_april_2008.pdf

GOWe des UBA (2011)

EMERGING FROM...	New analytes	HRIV_x [µg/L]*	First publication of HRIV by UBA
Abandoned chemical waste	Chloroanilines and o-Xyldines	HRIV ₂ = 0.01	Letter of UBA from March 19, 2008, to a large water Supplier
	p-toluenesulfonamide	HRIV ₃ = 0.3	Letter of UBA from August 7, 2006, to a large water supplier
Agricultural activity	Pesticides, nonrelevant metabolites	1.0 = HRIV ₄ or 3.0 = HRIV ₅	see footnote 6 and [27]
Consumer products	Phosphorsäure-tris-(2-chlorpropyl)ester	HRIV ₄ = 1.0	Letter of UBA from March 14, 2008, to a Federal State
	1,1,1-Trichlorethane	HRIV ₅ = 3.0	
	Benzotriazole	HRIV ₅ = 3.0	Letter of UBA from December 8, 2010, to a large water supplier
industrial waste	Perfluorinated Chemicals: PFBS (C ₄ F ₉ SO ₃ H) PFPA (C ₅ F ₉ CO ₂ H) PFPS (C ₅ F ₁₁ SO ₃ H) PFHxA (C ₆ F ₁₁ CO ₂ H) PFHxS (C ₆ F ₁₃ SO ₃ H) PFHpA (C ₇ F ₁₃ CO ₂ H) PFHpS (C ₇ F ₁₅ SO ₃ H)	HRIV _{QSAR} = 3.0 HRIV _{QSAR} = 3.0 HRIV _{QSAR} = 1.0 HRIV _{QSAR} = 1.0 HRIV _{QSAR} = 0.3 HRIV _{QSAR} = 0.3 HRIV _{QSAR} = 0.3	see footnote 5 and [23]
	2,4,8,10-Tetraoxaspiro[5.5]undecan	HRIV ₅ = 3.0	Letter of UBA from June 5, 2009, to Perstorp Chemicals GmbH
Materials in contact with drinking-water	2,4-di-t-Butylphenol	HRIV ₃ = 3.0	Letter of UBA from October 28, 2010, to a Federal State
	n-Butylbenzenesulfonamide	HRIV ₁ = 0.1	Letter of UBA from December 16, 2008, to a Federal State
Pharmaceuticals	Carbamazepine	HRIV ₃ = 0.3	Letter of UBA from March 14, 2008, to a Federal State
	X-ray contrasting agents	HRIV ₄ = 1.0	
	Clofibrate	HRIV ₅ = 3.0	Letter of UBA from November 11, 2008 to a Community
	Phenobarbital	HRIV ₃ = 0.3	Letter of UBA from January 8, 2009, to a large water supplier
	Primidon	HRIV ₅ = 3.0	Letter of UBA from December 8, 2010, to a large water supplier

ENDE

Ich hoffe, alle *Unklarheiten* sind beseitigt
und danke für Ihre Aufmerksamkeit.

Priv.Doz. Dr. Hermann H. Dieter
Dir. u. Prof am Umweltbundesamt

Leiter des Fachgebietes II 3.6

Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers

hermann.dieter@uba.de
