

Résidus médicamenteux et risques sanitaires d'origine hydrique.

Michel JOYEUX
Environnement, Risques & Santé
Vol.5, n°4, juillet-août 2006.

Contexte général

Les activités humaines et industrielles sont à l'origine du rejet d'un grand nombre de substances chimiques dans les milieux hydriques. Jusqu'à une période récente, réglementations et programmes de surveillance de la qualité de l'eau ont essentiellement porté sur des composés utilisés par l'industrie ou par l'agriculture. De nouvelles problématiques sont actuellement en émergence, notamment la présence, de plus en plus constante, de certains résidus médicamenteux au niveau d'eaux de surface susceptibles d'être utilisées dans la préparation d'eaux destinées à la consommation humaine. Le caractère spécifique de ces composés, mis sur le marché au terme d'une sélection rigoureuse ne retenant que les molécules biologiquement les plus actives, leur confère un statut particulier. Bien que ces substances soient retrouvées dans les milieux hydriques à des concentrations très faibles (Heberer et al., 1997 ; Halling-Sorensen et al., 1998 ; Sacher et al., 1998 ; Ternes, 1998 ; Ternes et al., 1998 ; Hirsch et al., 1999 ; Stumpf et al., 1999 ; Zuccato et al., 2000 ; Öllers et al., 2001, Stan et al., 1994), elles apparaissent néanmoins suffisantes pour pouvoir engendrer des effets adverses globaux ou spécifiques à un niveau cellulaire ou moléculaire (perturbation des mécanismes biochimiques, altération du patrimoine génétique...) (Daughton et Ternes, 1999 ; Jorgensen et Halling-Sorensen, 2000). La dimension du problème est d'autant plus importante qu'au niveau européen plusieurs milliers de principes actifs sont utilisés en médecine et si, pour certains médicaments, les niveaux d'utilisation par pays ne dépassent pas quelques centaines de kilogrammes, pour d'autres en revanche ils se chiffrent en centaines voire en milliers de tonnes. De plus, un rejet en continu confère un caractère persistant même à ceux possédant une demie vie brève. Du fait de la diversité et de la complexité des substances actives, les données sur leurs effets dans l'environnement, leur degré d'occurrence dans les ressources ou leurs traitabilités dans une station d'épuration ou dans une usine d'eau potable restent encore très limitées et au-delà de préoccupations toxicologiques ou environnementales, il semble certain que l'apparition potentielle, ou dans certains cas, déjà effective de résidus de médicaments dans l'eau de distribution peut avoir un impact sociétal fort.

Progrès analytiques et préoccupations émergentes.

D'une manière générale, les améliorations analytiques observées ces dernières années, et notamment l'abaissement impressionnant des seuils de détection, peuvent rendre « émergentes » des problématiques peut-être anciennes. Cependant, en raison du nombre parfois considérable de substances détectées, elles font apparaître de nouvelles nécessités parmi lesquelles peuvent être citées :

- Une approche toxicologique hors du domaine expérimental classique nécessitant une extrapolation vers les faibles doses voire une redéfinition de l'effet critique initialement retenu.
- Une meilleure prise en compte des effets environnementaux et sanitaires des produits de dégradation ou des produits d'apparition secondaire, une évaluation faite uniquement sur les produits parents étant trop restrictive.
- Une recherche approfondie sur l'additivité des effets sanitaires apportés, bien sûr, par d'autres composés du milieu mais également pour certaines substances par d'autres voies d'exposition afin d'établir la part relative de ces différentes sources.
- Une réflexion sur l'approche réglementaire (obligation de résultat/obligation de moyens)

Depuis la découverte d'acide clofibrrique, en 1992 par Stan et Linkerhägner dans l'aquifère de Berlin, les connaissances sur les niveaux de contamination des milieux hydriques par des substances médicamenteuses se développent. Une investigation réalisée entre 1996 et 1998, et portant sur des effluents de 49 stations d'épuration urbaines a ainsi montré la présence de 32 principes actifs sur les 55 recherchés auxquels viennent s'ajouter 4 hormones, 5 métabolites et 5 biocides (Ternes, 1998). Des recherches similaires réalisées, en 2000, sur des eaux de 139 rivières des Etats-Unis retrouvent 82 composés sur les 95 recherchés, 80% des rivières sont touchées et dans 54% des cas plus de 5 résidus sont détectés (Kolpin et al., 2002). D'autres équipes lors d'études moins exhaustives, ont confirmé la présence quasi constante de résidus médicamenteux dans les eaux de surface et ont mis à jour celle, occasionnelle, dans des eaux de boissons (Stackelberg et al., 2004 ; Jux et al., 2002 ; Heberer, 2002 ; Kümmerer, 2001 ; Daughton et Ternes, 1999). Une revue des composés médicamenteux ayant été retrouvés dans les eaux a été récemment réalisé par Daughton et Ternes (1999).

Malgré le fait que les résidus médicamenteux soient présents à de faibles concentrations, certaines molécules requièrent une attention particulière en raison :

- de leur faible biodégradation ou de leur hydrophobicité élevée qui se traduisent par une persistance prolongée dans les milieux hydriques et une faible traitabilité. C'est le cas notamment de produits à visée diagnostique utilisés au niveau des structures hospitalières. Certains produits de contraste iodés (iopamidol, acide amidotrizoïque,...) sont caractérisés par leur grande hydrophilie ce qui rend particulièrement difficile leur rétention au niveau des stations d'épuration et des filières de traitement des eaux. Cela se traduit par leur présence effective dans des eaux destinées à la consommation humaine à des teneurs parfois supérieures à 0,1 µg/L. D'une manière générale, les informations concernant l'occurrence de ces composés dans les eaux de surface et surtout de distribution ainsi que leur comportement au sein des filières demeurent encore très parcellaires.
- d'un effet biologique possible lors d'exposition à long terme et à très faible doses (médicaments à activité génotoxique ou perturbateurs hormonaux ou de la signalisation cellulaire). En raison de leur fréquent caractère mutagène, tératogène et carcinogène, des prescriptions draconiennes sont prises lors de la préparation et de la mise en œuvre des agents antinéoplasiques, il est par ailleurs bien connu que leur excrétion ou celle des métabolites aboutit à l'élimination de composés encore actifs. Cependant, les informations concernant la caractérisation des rejets de substances anticancéreuses, dans le milieu environnemental hydrique, sont là encore très fragmentaires. L'étude de Giuliani et al. (1996) retrouve une activité génotoxique à l'Umu-test pour 13% des effluents non concentrés d'un établissement de santé suisse, confirmant de précédents travaux de Gartiser (1994) qui avaient mis en évidence de tels effets sur des tests d'aberrations chromosomiques et de mutations bactériennes. Ceux plus récents de Jolibois et Guerbet (2005) retrouvent des activités similaires. Aucune de ces études, du fait de l'absence de contrôles analytiques parallèles, n'a pu attribuer la génotoxicité observée à une cause spécifique, les auteurs remarquaient cependant que les agents néoplasiques et leurs métabolites pouvaient majoritairement contribuer à ces effets dans la mesure où l'absence d'effet cytotoxique écartait a priori la responsabilité de certains désinfectants et antibiotiques présentant un caractère génotoxique (fluoroquinolones, tétracyclines, aldéhydes,...). Mais pour l'heure, la part de l'activité génotoxique due aux uns ou aux autres n'est pas clairement établie. Les concentrations dans les effluents hospitaliers sont estimées, entre 5 et 50 µg/L, par anti-néoplasique individuel (Kümmerer, 2001). La biodégradabilité des cytostatiques est largement indépendante du mode d'action et de la structure chimique. La grande majorité des composés montrent une faible biodégradabilité (Kümmerer et al., 2000, Al-Amhad et Kümmerer, 2001) de sorte que les composés actifs non retenus par adsorption sur les boues, sont susceptibles de passer les stations d'épuration urbaines et de se retrouver au niveau des eaux de surface. Au vu des connaissances actuelles, seul un petit nombre de composés comme la mitoxantrone et l'épirubicine sont ainsi retenus au niveau des boues. En revanche, Aherne (1990) a pu montrer que la bléomycine n'était pas dégradée au niveau des STEP et était retrouvée en sortie des installations et dans les rivières. Kümmerer et al. (1997) ont établi que l'ifosfamide n'était pas dégradé lors d'essai de Zhan-Wellens ou de test de simulation de STEP et que les concentrations mesurées au niveau des effluents hospitaliers, de l'entrée de station d'épuration urbaine et de la sortie de cette dernière étaient du même ordre de grandeur que celle estimée par un calcul théorique, indiquant un très faible niveau d'élimination de l'ifosfamide. L'activité des produits pharmaceutiques, utilisés en médecine

humaine, peut également reposer sur une action au niveau de récepteurs cellulaires. De nombreux principes actifs sont suspectés de perturber la signalisation cellulaire. Les exemples les plus documentés concernent, bien entendu, la perturbation oestrogénique et l'action de l'éthinylestradiol, composant de la pilule contraceptive, sur les récepteurs des oestrogènes mais d'autres composés médicamenteux (non hormonaux) peuvent également présenter ce type d'effet et se montrent potentiellement capables d'activer divers récepteurs cellulaires.

- de l'absence d'information sur leur niveau d'émission, leur transformation dans les filières de traitement et leur impact dans les milieux. Jusqu'à une période récente, peu d'informations étaient disponibles quant au devenir des médicaments dans les installations de traitement des eaux et la capacité de ces dernières à les éliminer ou à les retenir. Le programme Poséidon a permis de confirmer que les installations classiques sont très généralement incapables de traiter de manière significative un certain nombre de résidus particulièrement polaires ou peu dégradables. Les résultats des diverses publications liées à ce programme montrent que si l'ozone semble efficace sur des composés porteurs de groupes fonctionnels réactifs, pour ceux de faible réactivité, seuls des méthodes d'oxydation avancée, associant ozone et peroxyde d'hydrogène ou ozone et UV ont quelques chances d'améliorer les rendements d'élimination. Huber et al. (2004) a ainsi montré que l'élimination de l'ibuprofène est de l'ordre de 30% dans une filière classique et passe à près de 80% lors d'oxydation avancée, Ternes et al. (2002) semblent obtenir des résultats satisfaisants sur la carbamazépine et le diclofénac, en revanche les rendements sont moins bons pour l'acide clofibrrique. Cependant, dans ce projet, seules douze molécules sont prises en compte, on ne retrouve qu'un seul produit de contraste iodé et aucun composé antinéoplasique. Enfin, certaines études de dégradation photochimiques en lumière naturelle montrent l'apparition possible de dérivés photochimiques plus toxiques que les composés parents (Della Greca et al., 2004). Il convient donc de rechercher les outils biologiques les plus appropriés à mettre en œuvre pour compléter les données de l'analyse notamment sur des effets pouvant s'exprimer suite à des expositions répétées et à faible concentration, afin d'être en capacité, à terme, de vérifier l'efficacité de traitements de rétention ou d'élimination éventuels.

Difficultés de l'évaluation des risques sanitaires

La présence de résidus médicamenteux dans les eaux de surface ou souterraines pose la question d'effets sanitaires potentiels liés à une exposition humaine par l'intermédiaire des eaux de distribution dérivées de ces ressources. L'évaluation quantitative de ces risques reste cependant difficile à ce jour. Habituellement pour les substances non génotoxiques, cette évaluation s'effectue en comparant la dose d'exposition journalière à une valeur toxicologique de référence définie comme étant la quantité de substance à laquelle un individu peut être quotidiennement exposé, sur une durée déterminée, sans qu'apparaissent des effets nuisibles sur sa santé. Il est important de noter que ces VTR ne représentent pas un seuil de toxicité mais un niveau d'exposition jugée admissible pour l'Homme après application de facteurs de sécurité qui tiennent compte à la fois des variabilités existant entre les espèces ou les individus, et de celles liées aux résultats expérimentaux. En fonction de l'instance considérée et bien qu'étant de nature similaire, différents termes sont utilisés pour les désigner, Reference doses (RfD) pour l'US EPA ; Minimal risk levels (MRL) pour l'ATSDR ; Tolerable Daily Intake (TDI) ou Dose Journalière Tolérable (DJT), pour l'OMS, le RIVM ou Santé Canada. Pour la majorité des substances médicamenteuses, ces valeurs de référence ne sont pas disponibles ou ne sont pas définies sur la base d'une exposition chronique.

Une approche indirecte du degré de risque engendrée par l'exposition hydrique des résidus médicamenteux consiste à employer la plus faible dose thérapeutique journalière utilisée en médecine humaine pour pallier l'absence d'une dose de référence classique. Cette approche a été en particulier développée par Webb et al. (2003) sur 63 substances médicamenteuses représentatives des classes thérapeutiques les plus largement utilisées. Les doses d'exposition quotidiennes et vie entière (70 ans) sont calculées, sur la base d'une consommation d'eau de 2 litres par jour, en utilisant soit les concentrations retrouvées par Ternes (2001) dans des eaux de ressources allemandes ou soit les limites de quantification analytiques. Les doses quotidiennes ainsi calculées sont très largement inférieures aux doses thérapeutiques (rapport compris entre 10^{-4} et 10^{-9}) et le cumul de dose sur 70 ans reste, lui aussi, généralement inférieur à une dose thérapeutique unique pour la grande majorité des produits. Seuls cinq principes actifs présenteraient une exposition vie entière supérieure à une prise unique (tableau ci dessous).

Principes actifs	Exposition cumulée sur 70 ans / Dose Thérapeutique Journalière
clembutérol	25,5
cyclophosphamide salbutamol 17 α éthinylestradiol	2,5
terbutaline	2,1

Il faut cependant noter que l'exposition des populations a été estimée à partir de la limite de quantification, ces cinq substances n'ayant pas été détectées lors des travaux de Ternes. Ce type de comparaison amène, à l'évidence, à des marges de sécurité importantes par rapport aux doses entraînant un effet pharmacologique, les limites de cette approche sont cependant manifestes dans la mesure où :

- la dose thérapeutique ne joue pas le rôle d'une véritable valeur toxicologique de référence,
- la démarche n'est pas applicable aux substances médicamenteuses génotoxiques,
- les synergies d'action éventuelles (mélanges complexes) ne sont pas prise en compte,
- tous les effets cibles ne sont pas forcément considérés (aspect bénéfique thérapeutique/ risque lié aux médicaments).

Une seconde approche pour tenter d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence potentielle des résidus médicamenteux dans l'eau pourrait s'appuyer le concept du « seuil de préoccupation toxicologique », utilisé dans le domaine alimentaire. Utilisant une partie des travaux de Cramer et al. (1978), l'US FDA fut en effet la première à introduire les notions de niveaux d'exigences proportionnées dans les dossiers toxicologiques et celle du "threshold of regulation" pour les matériaux au contact des aliments (Federal Register, 1995).

En fait, l'idée d'établir un seuil "universel" de protection valable quel que soit le composé, a été initialement développée par Frawley dès la fin des années 60 (Frawley, 1967). Ce dernier suggéra de s'appuyer sur les résultats d'un panel d'études de toxicité chronique réalisées chez l'animal afin d'en tirer un niveau d'exposition sans effet. Près de trente ans plus tard, Munro (1996) réactualise la démarche et l'élargit par la prise en compte d'une base de données toxicologiques, plus complète et plus variée, comportant 613 substances (industrie chimique, pharmaceutique, alimentaire, agricole). En utilisant la classification de Cramer (Cramer et al., 1978), les données toxicologiques de 137 composés de classe I (faible toxicité), 28 composés de classe II (toxicité intermédiaire) et 448 composés de classe III (forte toxicité) sont listées. Au total, ce sont ainsi 2941 DSEO (Dose Sans Effet Observable) qui sont exploitées. À partir de ces résultats, Munro considère pour chaque molécule la DSEO la plus faible. Il apparaît que les pourcentages cumulés

de l'ensemble des DSEO et des DSEO à l'intérieur de chaque classe de toxicité suivent une distribution log-normale.

Sur les 5e percentiles des distributions respectives de chaque groupe, Munro applique des facteurs de sécurité afin d'établir le seuil de préoccupation toxicologique. En appliquant un facteur de sécurité de 100 et en considérant un poids corporel de 60 kg, une valeur seuil d'exposition de 90 µg/personne/jour est ainsi établie à partir de la classe considérée comme la plus toxique (classe III).

Le principal reproche fait à l'approche de Munro était de ne prendre qu'imparfaitement en compte certains effets toxicologiques qui pouvaient apparaître à très faibles doses ; en particulier neurologiques, immunotoxicologiques, endocriniens ou relatifs aux troubles du développement. Ce point motiva des recherches complémentaires dans ces domaines spécifiques, dont la synthèse a été réalisée par Kroes et al (Kroes 2000) et a conduit en raison des effets neurotoxique à établir ce seuil à 18 µg/personne /jour pour des composés non génotoxique.

Une démarche similaire a été conduite par Rullis (Rullis, 1989) pour les substances cancérigènes sur la base de données établies par Gold et al. (Gold 1984) et complétées jusqu'à ce jour dans le cadre du Carcinogenic Potency Database Project. Afin d'extrapoler les données expérimentales obtenues à doses élevées vers de faibles doses d'exposition, Rulis de manière très pragmatique, utilise une extrapolation linéaire qui relie à l'origine, la Dose Tumorale 50 (TD50) de chaque substance étudiée. Hoel et Portier (1994) observent que pour les composés cancérigènes inclus dans le National Toxicology Program, la réponse est plutôt de type quadratique que linéaire, confirmant que l'approche utilisée par Rulis surestime généralement le risque.

À partir des pentes ainsi calculées, il devient possible de déterminer les doses d'exposition qui correspondent à un cancer en excès par million de sujets. Ces doses se distribuent selon une loi normale à partir de laquelle la probabilité qu'une substance cancérigène prise au hasard, de dépasser, à une dose donnée, le niveau de risque fixé (10^{-6}) peut être déterminée.

À l'origine, cette valeur concernait exclusivement la distribution des risques associée à des molécules reconnues comme cancérigènes. En considérant qu'une part seulement (10 %) de substances susceptibles d'être rencontrées dans l'alimentation était de nature cancérigène et en faisant porter l'analyse sur d'avantage de molécules (492), Munro et collaborateurs ont affiné cette approche probabiliste (Munro et al., 1996). Ces travaux ont permis de montrer qu'une exposition à 1,5 µg par jour d'une substance chimique de toxicité non connue, aurait 96 % des chances de ne pas induire un excès de risque supplémentaire de cancer de l'ordre de 1 sur 1 million d'individus (10^{-6}). Ceci a conduit l'US FDA (Federal Register 1995) puis l'OMS (WHO 1998) à adopter cette valeur comme « seuil de préoccupation toxicologique ». Pour une exposition de 0,15 µg/j, cette probabilité serait de 99%. À ce jour, les quantités de résidus médicamenteux susceptibles d'être retrouvées dans les eaux de distribution induisent une exposition des populations habituellement très inférieure à ces valeurs, les marges d'exposition apparaissent donc a priori suffisantes pour assurer un degré de sécurité acceptable pour les consommateurs. Cependant, cette approche probabiliste, utile en terme de gestion, souffre elle aussi de certaines des limites précédemment énoncées et notamment la non prise en compte d'interactions éventuelles liées à une multi-exposition.

Conclusion

Les progrès réalisés dans le domaine analytique font que la présence de résidus médicamenteux dans certaines ressources destinées à fournir les eaux de distribution est aujourd'hui un fait avéré. Malgré les concentrations faibles actuellement détectées, il est légitime de s'interroger sur l'impact sociétal ainsi que sur les conséquences sanitaires potentielles d'une telle présence. D'important travaux restent à mener afin de mieux caractériser les dangers et l'exposition liés à ces substances en précisant notamment leur niveau d'émission, leurs capacités de transformation dans les filières de traitement et leurs impacts sur les milieux. Bien que les marges d'exposition semblent, a priori, acceptables pour protéger les consommateurs, l'évaluation des risques sanitaires reste un exercice délicat et s'appuie sur des approches indirectes qui présentent des limites certaines. Il convient en particulier d'améliorer nos connaissances sur les conséquences des expositions à très faibles doses en redéfinissant au besoin l'effet cible initialement retenu dans des expérimentations classiques, de mieux appréhender les autres voies d'exposition afin d'établir la part relative de différentes sources et d'approfondir les recherches sur les interactions dues à la présence d'autres composés dans le milieu hydrique. La multiplication des mesures analytiques ne permettra pas à elle seule de répondre à cette problématique dont certains aspects ne pourront être approchés que par l'intermédiaire d'outils biologiques qui demeurent, à ce jour, encore trop rarement utilisés dans ce cadre.

Références bibliographiques

Aherne GW, Hardcastle A, Nield AH, 1990, Cytotoxic drugs and the aquatic environment. Estimation of bleomycin in river and water samples, *J. Pharm. Pharmacol.*, 42,741-742.

Al-Ahmad A, Kümmerer K, 2001, [Biodegradation of the antineoplastics vindesine, vincristine and vinblastine and the toxicity against bacteria in the aquatic environment](#), *Cancer Det. Prev.*, 25, 102-107.

Cramer GM, Ford RA and Hall RL (1978). Estimation of toxic hazard – a decision-tree approach. *Food and Cosmetic Toxicology*, 16, 255-276.

Daughton C. and Ternes T.A., 1999, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107:907-938.

Della Greca M., Fiorentino A., Isidori M., Lavorgna M., Previtera L., Rubino M., Temussi F., 2004, Toxicity of prednisolone, dexamethasone and their photochemical derivatives on aquatic organisms, *Chemosphere*, 54, 629-637.

Federal Register (1995). Food additives : Threshold of regulation for substances used in food-contact articles. FDA, 21 CFR parts 5, 25, 170, 171, 174. Docket N)° 77P-0122 & 92N-0181.

Frawley JP, (1967). Scientific evidence and common sense as a basis for food-packaging regulations. *Food and cosmetics toxicology*, 5, 293-308.

Gartiser S., L. Brinker A. Uhl, Willmund R., Kümmerer K., Daschner F. , 1994, Investigation of hospital effluents – the example of the Freiburg university hospital, *Industrieabwasser*, 9, 1618-1624.

Giuliani F., Koller T., Wiirgler F.E., Widmer R.M., 1996, Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test, *Mutation Res.*, 368, 49-57.

Gold L. S., Sawyer C. B., Magaw R., Backman G. M., de Veciana M., Levinson R., Hooper N. K., Havender W. R., Bernstein L., Peto R., Pike M. and Ames B. M. (1984) A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives* 58, 9-319.

Halling-Sorensen B., Nielsen S.N., Lanzky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C. and Jorgensen S.E., 1998, Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36:357-393.

Heberer T., Dünnebier U., Reilich C. and Stan H.J., 1997, Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environmental Bulletin* 6:438-443.

Heberer T., 2002 Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol*;266:175.

Hoel D.G., Portier C.J., 1994, Nonlinearity of dose response functions for carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives* 102, 109-113.

Huber M.M., Ternes T., Von Guten U., 2004, Removal of estrogenic activity and formation of oxidation products during ozonation of 17 α -ethinylestradiol, *Environ. Sci. Technol.*, 38, 5177-5186.

Jolibois B., Guébet M., 2005, Evaluation of industrial, hospital and domestic wastewater genotoxicity with Salmonella fluctuation test and the SOS chromotest, *Mutation Res*, 565(2), 151-162.

Jorgensen S.E. and Halling-Sorensen B., 2000, Drugs in the environment. *Chemosphere* 40:691-699.

Jux U., Baginski R.M., Arnold H.G., Krönke M., Seng P.N., 2002, Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 205, 393-398.

Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.R., Buxton, H.T., 2002, Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S streams, 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202–1211.

Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran LA, Walker R and Würtzen G (2000). Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: A practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology*, 38 (Nr. 2-3), 255-312.

- Kümmerer K, Steger-Hartmann T., Meyer M., 1997, Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and sewage, *Wat. Res.* 31, 2705-2710.
- Kümmerer K, Al-Ahmad A, Bertram B, Wiebler M, 2000, Biodegradability of antineoplastic compounds in screening test: influence of glucosidation and of stereochemistry, *Chemosphere*, 40, 767-773
- Kümmerer K., 2001, Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. *Chemosphere* 45, 957–969.
- Munro, I.C. , 1996, A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food. Annex 5. WHO Food Additives Series: 35, Geneva.
- Öllers S., Singer H.P., Fässler P. and Müller S.R., 2001, Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. *Journal of Chromatography A* 911:225-234.
- Rulis A.M. (1989) Establishing a threshold of regulation . In : Risk assessment in setting national priorities. Bonin & Stevenson (Eds) Plenum Press, NY.
- Sacher F., Lochow E., Bethmann D. and Brauch H.J., 1998, Occurrence of drugs in surface waters. *Vom Wasser* 90:233-243.
- Stackelber PE, Furlong ET, Meyer MT, Zaugg SD, Henderson AK, Reissman DB., 2004, Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water treatment plant, *Science of the Total Environment* , 329, 99–113
- Stan H.J., Linkerhägner M., 1992, Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. *Vom Wasser*, 79, 75-78.
- Stan H.-J., Heberer T. and Linkerhägner M., 1994, Occurrence of clofibric acid in the aquatic system--is the use in human medical care the source of contamination of surface, ground and drinking water? *Vom Wass.* 83, 57-68.
- Stumpf M., Ternes T.A., Wilken R.D., Rodriguez S.V. and Baumann W., 1999, Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment* 225:135-141.
- Ternes T.A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32:3245-3260.
- Ternes T.A., Stumpf M., Schuppert B. and Haberer K., 1998, Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. *Vom Wasser* 90:295-309.
- Ternes T.A., 2001, Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples, *Trends Anal. Chem.*, 20(8), 419-434.
- Ternes TA, Meisenheimer M, McDowell D, Sacher F, Brauch H, Haist-Gulde B, Preuss G, Wilme U, Zulei-Seibert N., 2002, Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Envir on Sci Technol*;36(17):3855.
- Webb S., Ternes T., Gibert M., Olejniczak K., 2003, Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water, *Toxicol. Letters*, 142, 157-167.
- WHO Food Additives Series 40 (1998) Annex 5. Application of a threshold of toxicological concern in the safety evaluation of certain flavouring substances.
- Zuccato E., Calamari D., Natangelo M. and Fanelli R., 2000, Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 355:1789-1790