

# Humane geneesmiddelen in de waterketen



KWR projectnr. 2013-006

2013-06

**KWR**  
Watercycle Research Institute

**stowa**

# Humane geneesmiddelen in de waterketen

**KWR**  
Watercycle Research Institute



KWR Nieuwegein  
Groningenhaven 7  
3433 PE Nieuwegein  
0031 (0) 30 60 69 511  
0031 (0) 30 60 61 165 (fax)  
info@kwrwater.nl  
www.kwrwater.nl  
Postadres:  
Post Box 1072  
3430 BB Nieuwegein

STOWA  
Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer  
Postbus 2180  
3800 CD Amersfoort  
T 033 460 3200

Bezoekadres  
Stationsplein 89, vierde etage  
3818 LE Amersfoort  
E-mail: stowa@stowa.nl  
Internet: www.stowa.nl

ISBN 978.90.5773.605.6

# COLOFON

UITGAVE Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer  
Postbus 2180  
3800 CD Amersfoort

OPGESTELD DOOR  
Anja Derksen (namens STOWA)  
Thomas ter Laak (KWR)

ONDERSTEUND DOOR  
Cindy de Jongh, Hans Huiting, Roberta Hofman-Caris (KWR)

BEGELEID DOOR  
Bert Palsma (STOWA)  
Annemarie van Wezel (KWR)  
Jan Hofman (KWR)  
Harry Römgens (RIWA)  
Andre Bannink (RIWA)  
Peter Stoks (RIWA)

FOTO OMSLAG © Ivar Pel Fotografie Utrecht

DRUK Kruyt Grafisch Adviesbureau

STOWA STOWA 2013-06  
KWR KWR 2013-006

ISBN 978.90.5773.605.6

**COPYRIGHT** De informatie uit dit rapport mag worden overgenomen, mits met bronvermelding. De in het rapport ontwikkelde, dan wel verzamelde kennis is om niet verkrijgbaar. De eventuele kosten die STOWA voor publicaties in rekening brengt, zijn uitsluitend kosten voor het vormgeven, vermenigvuldigen en verzenden.

**DISCLAIMER** Dit rapport is gebaseerd op de meest recente inzichten in het vakgebied. Desalniettemin moeten bij toepassing ervan de resultaten te allen tijde kritisch worden beschouwd. De auteurs en STOWA kunnen niet aansprakelijk worden gesteld voor eventuele schade die ontstaat door toepassing van het gedachtegoed uit dit rapport.

# DE STOWA IN HET KORT

De Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, kortweg STOWA, is het onderzoeksplatform van Nederlandse waterbeheerders. Deelnemers zijn alle beheerders van grondwater en oppervlaktewater in landelijk en stedelijk gebied, beheerders van installaties voor de zuivering van huishoudelijk afvalwater en beheerders van waterkeringen. Dat zijn alle waterschappen, hoogheemraadschappen en zuiveringsschappen en de provincies.

De waterbeheerders gebruiken de STOWA voor het realiseren van toegepast technisch, natuurwetenschappelijk, bestuurlijk juridisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek dat voor hen van gemeenschappelijk belang is. Onderzoeksprogramma's komen tot stand op basis van inventarisaties van de behoefte bij de deelnemers. Onderzoekssuggesties van derden, zoals kennisinstituten en adviesbureaus, zijn van harte welkom. Deze suggesties toetst de STOWA aan de behoeften van de deelnemers.

De STOWA verricht zelf geen onderzoek, maar laat dit uitvoeren door gespecialiseerde instanties. De onderzoeken worden begeleid door begeleidingscommissies. Deze zijn samengesteld uit medewerkers van de deelnemers, zonodig aangevuld met andere deskundigen.

Het geld voor onderzoek, ontwikkeling, informatie en diensten brengen de deelnemers samen bijeen. Momenteel bedraagt het jaarlijkse budget zo'n 6,5 miljoen euro.

U kunt de STOWA bereiken op telefoonnummer: 033 - 460 32 00.

Ons adres luidt: STOWA, Postbus 2180, 3800 CD Amersfoort.

Email: [stowa@stowa.nl](mailto:stowa@stowa.nl).

Website: [www.stowa.nl](http://www.stowa.nl)

# KWR WATERCYCLE RESEARCH INSTITUTE

## IN HET KORT

Veilig en schoon drinkwater is een groot goed. Als internationaal gerenommeerd onderzoeksinstituut draagt KWR met toegepast wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de watercyclus bij aan de beschikbaarheid hiervan.

‘Bridging science to practice’ is de missie van KWR. We werken op het snijvlak van wetenschap, bedrijfsleven en samenleving. Onze kracht is dat we wetenschappelijke kennis vertalen naar de praktijk op zo’n manier dat die voor klanten direct toepasbaar is. De aandeelhouders van KWR zijn de tien Nederlandse waterbedrijven.

KWR heeft een slanke staf en drie kennisgroepen: Watersystemen en Technologie, Waterkwaliteit en Gezondheid en Kennismanagement. De 175 medewerkers, grotendeels academici, werken vanuit tal van specialismen aan projecten in Nederland en in groeiende mate in Europa. De lijst van innovatieve projecten is gevarieerd en lang: klimaatconsequenties en ecosystemen, waterbehandelings- en zuiveringsmethodes, drugs in rioolwater, Legionellabestrijding, softwareontwikkeling en het smeden van kennisnetwerken. De (inter)nationale watersector kenmerkt zich door een grote dynamiek, waarop KWR constant inspeelt. De regering heeft de watersector aangewezen als een van de negen topsectoren. In de kennisagenda die daaruit voortvloeit voor de watertechnologiesector, werken we samen met onderzoeksinstituten als Stowa, Rioned en Wetsus.

In het wateronderzoek richt KWR zich op vier thema’s: gezondheid, vooruitstrevend, duurzaamheid en efficiëntie. Het gaat niet alleen om gezond water dat thuis uit de kraan komt, mensen moeten ook veilig kunnen zwemmen in natuurbaden. KWR staat voor innovatief en toepassingsgericht onderzoek, maakt gebruik van de allerlaatste technologieën, natuurkundig, chemisch, ecologisch maar bijvoorbeeld ook nanotechnologisch. Bij rampen als de EHEC-uitbarsting in Duitsland of de Moerdijkbrand worden experts van KWR ingeschakeld om zelf in de eerste lijn onderzoek te doen of regionale laboratoria bij te staan bij het vaststellen van risico’s voor mens en natuur.

Het thema duurzaamheid zal de komende jaren in belang blijven groeien. KWR kijkt daarom onder meer naar mogelijkheden om zeewater bruikbaar te maken, of hoe afvalwaterzuivering niet langer energie hoeft te kosten maar juist kan opleveren. Efficiëntie is belangrijk in waterzuivering, waterdistributie en afvalwaterzuivering, zodat de kosten voor overheid, burgers en industrie beperkt blijven.

# HUMANE GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN

## INHOUD

	STOWA IN HET KORT	
	KWR IN HET KORT	
<b>1</b>	<b>INLEIDING</b>	<b>1</b>
	1.1 Aanleiding en achtergrond	1
	1.2 Doel	1
	1.3 Leeswijzer	2
<b>2</b>	<b>GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN</b>	<b>3</b>
	2.1 Regulering van humane geneesmiddelen	3
	2.2 Bronnen en verspreiding van geneesmiddelen in de waterketen	4
<b>3</b>	<b>CONCENTRATIES EN VRACHTEN</b>	<b>6</b>
	3.1 Geneesmiddelen in de Nederlandse waterketen	6
	3.2 Vrachten van geneesmiddelen in de waterketen	8
<b>4</b>	<b>VERWIJDERING BIJ AFVALWATERBEHANDELING EN DRINKWATERBEHANDELING</b>	<b>10</b>
	4.1 Eigenschappen van geneesmiddelen	10
	4.2 Verwijdering in conventionele afvalwaterbehandeling en bij aanvullende zuiveringstechnieken	10
	4.3 Verwijdering bij drinkwaterbehandeling	13
<b>5</b>	<b>EFFECTEN IN HET MILIEU</b>	<b>15</b>
	5.1 Chronische en specifieke effecten	15
	5.2 Effecten van afbraakproducten	16
	5.3 Effecten van mengsels	16
	5.4 Gerichte effectmetingen in effluenten en oppervlaktewater	17
	5.5 Beoordeling voorkomen in oppervlaktewater	19

<b>6</b>	<b>EFFECTEN VOOR DE MENS</b>	<b>20</b>
<b>6.1</b>	Risicobeoordeling van blootstelling aan geneesmiddelen in drinkwater	20
<b>6.2</b>	Handelswijze voor bepalen van effecten van mengsels	20
<b>7</b>	<b>MOGELIJKE TECHNISCHE MAATREGELEN</b>	<b>22</b>
<b>7.1</b>	Kosten van maatregelen voor (aanvullende) zuivering rwzi	22
<b>7.2</b>	Kosten van maatregelen voor (aanvullende) zuivering drinkwaterbehandeling	23
<b>8</b>	<b>SYNTHESE</b>	<b>25</b>
<b>8.1</b>	Samenvatting	25
<b>8.2</b>	Kennislacunes	26
<b>8.3</b>	Aandachtspunten	27
<b>8.4</b>	Aanbevelingen	29
	<b>LITERATUUR</b>	<b>31</b>
	<b>BIJLAGEN</b>	
1	HISTORISCHE PERSPECTIEF GENEESMIDDELEN: VAN 'NIEUWE STOF' TOT EMISSIEREDUCERENDE MAATREGELEN	45
2	MILIEUBEOORDELING BIJ TOELATING VAN GENEESMIDDELEN	47
3	ATC-HOOFDGROEPEN	48
4	MONITORINGSRESULTATEN (RANGES)	49
5	TRADITIONELE VEILIGHEIDSFACTOREN IN DE RISICOBEOORDELING BESCHERMEN ONVOLDENDE BIJ GENEESMIDDELEN MET SPECIFIEKE EFFECTEN	51
6	CONCEPTNORMEN EN PNEC-WAARDEN OPPERVLAKTEWATER	53
7	STREEFWAARDEN IN DRINKWATER EN DRINKWATERBRONNEN	56
8	BEREKENING VAN GRENSWAARDEN IN DRINKWATER EN DRINKWATERBRONNEN	57
9	VOORKEURSTECHNIEKEN VOOR VERWIJDERING VAN GENEESMIDDELEN BIJ RWZI'S (GRONTMIJ 2011)	59

# 1

## INLEIDING

### 1.1 AANLEIDING EN ACHTERGROND

In het Bestuursakkoord Water (Ministerie van IenM, 2011) wordt aangestuurd op een doelmatiger beheer van de waterketen en forse besparingen. Dit gegeven vormde aanleiding voor een strategisch overleg tussen RIWA, KWR en STOWA. Doel van dit overleg is om kennis en capaciteit binnen de afvalwaterketen en drinkwaterketen te bundelen, gezamenlijke belangen verder vorm te geven en uiteindelijk de belasting van het oppervlaktewater met microverontreinigingen terug te dringen.

In het kader van het bundelen van de gezamenlijke kennis zijn onderzoeksresultaten op het gebied van geneesmiddelen in de waterketen in het voorliggende rapport samengebracht. Het onderwerp geneesmiddelen in het milieu krijgt al geruime tijd aandacht. Het onderwerp heeft diverse stappen doorlopen, van de eerste signalering van een mogelijk nieuwe probleemstof, via het vragen van aandacht van belanghebbenden en het verder invullen van kennislacunes, tot het voorbereiden van beleid voor de afname van emissies. Dit historisch tijdspad wordt in bijlage 1 toegelicht.

In 2001 is door de Gezondheidsraad reeds beleidsmatige aandacht gevraagd voor het geneesmiddelen in het milieu omdat “de risico’s niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde geschoven kunnen worden” (Gezondheidsraad, 2001). In een beleidsbrief aan de Tweede Kamer (Tweede Kamer, 2007) zijn een aantal acties voorgesteld om de emissie te reduceren en de kennislacunes in te vullen. In 2009 is de Tweede Kamer geïnformeerd over de voortgang (Tweede Kamer, 2009). In de tweede helft van 2012 zal dit opnieuw gebeuren. Daarnaast krijgen geneesmiddelen ook binnen de Europese Kader Richtlijn Water steeds meer aandacht: in de meest recente herziening van de Prioritaire Stoffenlijst van de KRW is voorgesteld om een geneesmiddel, te weten het ontstekingsremmende middel diclofenac, en het actieve bestanddeel uit ‘de pil’ (ethinyloestradiol) op te nemen (European Commission, 2012).

### 1.2 DOEL

Er is veel kennis over het voorkomen en de potentiële risico’s van geneesmiddelen in de watercyclus. De kennis voor de Nederlandse situatie is echter verspreid in een breed scala aan rapporten en publicaties van verschillende partijen, zoals STOWA, RIWA, Rijkswaterstaat, de drinkwaterbedrijven en onderzoeksinstituten als KWR, RIVM, IVM en Alterra. Daarnaast is er veel kennis beschikbaar vanuit buitenlandse onderzoeken en de wetenschappelijke literatuur.

Het doel van de “Kennismontage geneesmiddelen in de watercyclus” is om in één state-of-the-art document kort en bondig samen te vatten welke kennis er is van het voorkomen, de effecten en de mogelijke technische maatregelen om geneesmiddelen in de waterketen terug te dringen. Het is daarbij goed te realiseren dat de aandacht voor geneesmiddelen in het



water twee belangen dient: het belang van een goede oppervlaktewaterkwaliteit, d.w.z. het ecologische doel, én het belang van schone bronnen voor de drinkwaterbereiding, d.w.z. de volksgezondheid.

De kennismontage beperkt zich tot humane geneesmiddelen, inclusief röntgencontrastmiddelen. Er is voor gekozen diergeneesmiddelen buiten beschouwing te laten: de route van diergeneesmiddelen naar het watermilieu via bemesting, uitspoeling en afspoeling is indirect en biedt daardoor minder aangrijpingsmogelijkheden voor emissiereductie (Montforts 2006; Kools 2008)<sup>1</sup>. Dit betekent overigens niet dat diergeneesmiddelen (in een ander kader) geen aandacht zouden verdienen.

Geneesmiddelen die gericht op het hormoonstelsel werken, zoals ethinyloestradiol, het actieve bestanddeel van 'de pil', vormen ook onderdeel van de studie. Het onderwerp hormoonverstoring wordt echter niet expliciet behandeld. Dit onderwerp is zo veelomvattend dat hier een separate studie aan gewijd kan worden.

### 1.3 LEESWIJZER

Het rapport geeft een overzicht over het onderzoek naar humane geneesmiddelen in de waterketen. Als eerste worden wettelijke kaders, het gedrag en voorkomen van deze stoffen in de waterketen en de verwijdering in afvalwater- en drinkwaterzuiveringen besproken. Daarna wordt ingegaan op effecten voor mens en milieu. Vervolgens worden maatregelen voor emissiereductie behandeld. Tenslotte wordt een synthese gemaakt van de huidige stand van zaken, de kennislacunes en aandachtspunten, en worden aanbevelingen gedaan.

1 Een uitzondering vormt de trend om mest te verwerken in mestverwerkingsinstallaties. Dit levert een effluentstroom op die behandeld wordt op de rwzi. Voor diergeneesmiddelen die via deze route in het watersysteem komen geldt hetzelfde als voor humane geneesmiddelen die via de rwzi in het watersysteem komen.

# 2

## GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN

### 2.1 REGULERING VAN HUMANE GENEESMIDDELEN

Een geneesmiddel bestaat uit een actieve stof en verschillende hulpstoffen. Een actieve stof kan in diverse formuleringen onder diverse merknamen verhandeld worden.

In de Europese wetgeving, Directive 2001/83/EC (EC, 2001), gewijzigd in Directive 2004/27/EC (EC, 2004) is vastgelegd dat alleen geregistreerde en toegelaten geneesmiddelen mogen worden gebruikt. Deze registratie kan zowel centraal voor heel Europa worden geregeld bij de European Medicines Agency (EMA) als decentraal per land. In Nederland is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verantwoordelijk voor het beschikbare geneesmiddelenpakket ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).

Bij de registratieprocedure van een humaan geneesmiddel moet een milieurisicobeoordeling worden uitgevoerd (bijlage 2). Het milieurisico mag echter geen belemmering vormen voor toelating vanwege het grote belang van de middelen voor de volksgezondheid. Ook is er geen verplichting om een middel na toelating in het milieu te monitoren (Montforts *et al.*, 2006). In tegenstelling tot humane geneesmiddelen kan het milieurisico wel de toelating van diergeneesmiddelen beïnvloeden ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). Er is voor gepleit om gegevens uit de milieu-beoordeling bij registratie openbaar te maken (Montforts & Keessen, 2008). Hoewel er wel toezeggingen zijn van de EMA en CBG is de milieudata tot op heden niet openbaar te vinden (van der Aa *et al.*, 2011c).

Actieve stoffen kunnen op vele manieren ingedeeld worden. Een gangbare indeling is naar orgaansystemen van het menselijk lichaam, chemische structuur, werkingsstrategie, oorsprong, toedieningweg of verstrekkingvorm. Een indeling die internationaal zeer veel wordt gebruikt is de ATC-classificatie. ATC betekent Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie (<http://www.whocc.no/>). De ATC code is een code van zeven letters en cijfers die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel. De eerste letter van de code geeft de hoofdgroep aan (bijlage 3). Voor het onderzoek naar het voorkomen en gedrag in de waterketen is het echter relevanter om geneesmiddelen te karakteriseren op basis van hun gebruik, persistentie en fysisch-chemische eigenschappen (de Voogt *et al.*, 2009; ter Laak *et al.*, 2011a).

Het humane geneesmiddelengebruik is in Nederland relatief laag in vergelijking met andere Europese landen (van der Aa *et al.*, 2008). Lange termijn wordt echter een toename in het gebruik in voorspeld door vergrijzing en medicalisering van de samenleving. De komende veertig jaar wordt een toename van 37% verwacht voor Nederland (van der Aa *et al.*, 2011b).

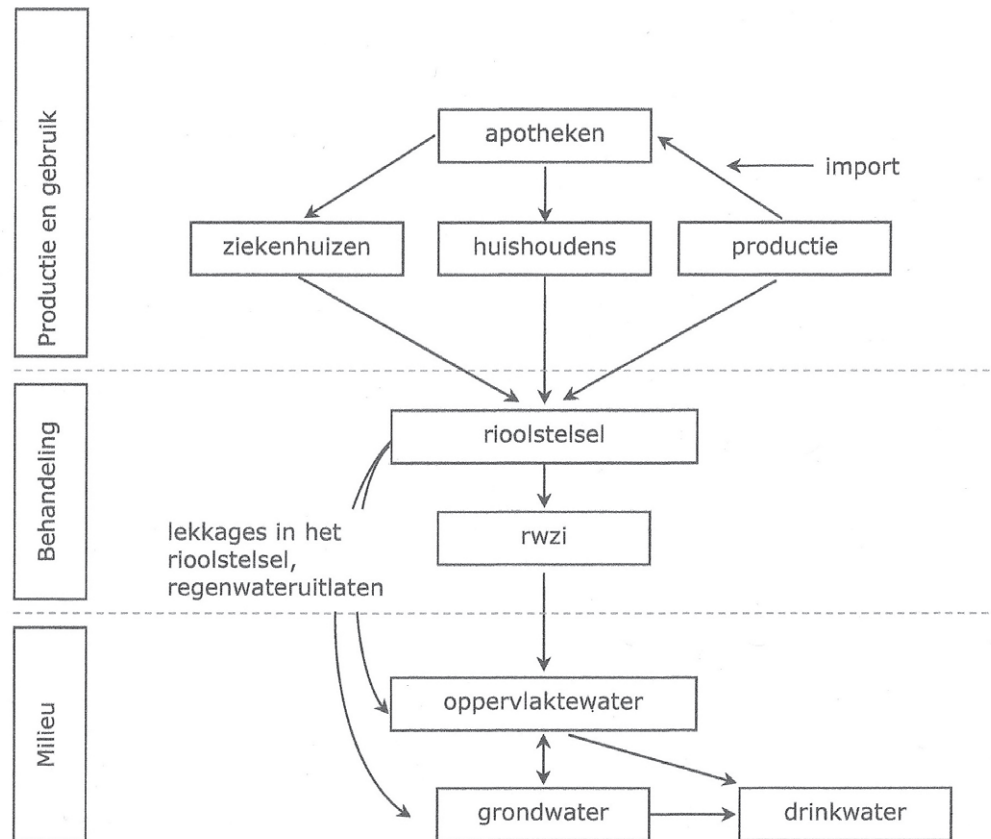
## 2.2 BRONNEN EN VERSPREIDING VAN GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN

Humane geneesmiddelen kunnen de waterketen via verschillende routes bereiken, zie Figuur 1. Ze kunnen de waterketen bereiken als resten van industriële productie of als ongebruikte geneesmiddelen op stortplaatsen terecht komen en uitspoelen naar het grondwater. Daarnaast is het mogelijk dat afvalwater, dat bij de productie van geneesmiddelen vrijkomt, incidenteel of continue resten van geneesmiddelen bevat. Via de zuivering kunnen ze dan in het oppervlaktewater terecht komen (Larsson *et al.*, 2007). Het grootste deel van de geneesmiddelen wordt echter geconsumeerd. Gebruikte geneesmiddelen (en hun metabolieten) worden via urine (circa 80%) en feces (circa 20%) uitgescheiden en komen samen met het overige huishoudelijke afvalwater via een rioolstelsel bij de rioolwaterzuivering (rwzi). Het gezuiverde afvalwater wordt op het oppervlaktewater geloosd. Bij rioolstelsels waar naast huishoudelijk afvalwater ook regenwater wordt afgevoerd (gemengde rioolstelsels) kan er bij hevige regen een piek in de aanvoer ontstaan waardoor een deel van het afvalwater niet door de riolering kan worden verwerkt. Dit afvalwater wordt dan via een zogenaamd overstort ongezuiverd op het oppervlaktewater geloosd.

Geneesmiddelen in het oppervlaktewater kunnen door (kunstmatige) infiltratie of via lekkende riolen ook in het grondwater terecht komen. In Nederland wordt drinkwater geproduceerd uit oppervlaktewater (37%), grondwater (58%) en oeverfiltraat (6%) (Geudens, 2012). Zoals hierboven beschreven zal vooral oppervlaktewater veel geneesmiddelen bevatten. Ook oeverfiltraat en grondwater kan resten van geneesmiddelen bevatten, concentraties in het oeverfiltraat zijn echter meestal lager dan in oppervlaktewater omdat de bodempassage zorgt voor de verwijdering van een deel van de stoffen, afvlakking van verontreinigingspieken en verdunning met 'schoon' grondwater.

FIGUUR 1

DE STOFSTROOM VAN HUMANE GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN. UIT ICBR (2010)



De hoeveelheid geneesmiddelen in de verschillende onderdelen van de waterketen hangt af van:

- 1) de verkoop van geneesmiddelen,
- 2) welk deel van de verkochte middelen daadwerkelijk wordt gebruikt,
- 3) welk deel van de dosis door de gebruiker wordt uitgescheiden en welke metabolieten daarbij worden gevormd,
- 4) welk deel de rioolwaterzuivering passeert en welke afbraakproducten daar worden gevormd,
- 5) welk deel in het oppervlaktewater aan sediment adsorbeert of wordt afgebroken, en welke afbraakproducten daarbij worden gevormd,
- 6) in hoeverre deze stoffen de bodem passeren bij bijvoorbeeld infiltratie van oppervlaktewater
- 7) in hoeverre ze bij de productie van drinkwater worden verwijderd.

# 3

## CONCENTRATIES EN VRACHTEN

### 3.1 GENEESMIDDELEN IN DE NEDERLANDSE WATERKETEN

In Nederland worden ongeveer 850 geneesmiddelen (i.e. actieve stoffen) gebruikt (RIZA/RIWA, 2001). Van deze stoffen worden wereldwijd ongeveer 200 stoffen gemeten in het milieu (Roig, 2010; Verlicchi *et al.*, 2012). Een deel daarvan wordt regelmatig aangetroffen in de waterketen.

De meeste metingen van geneesmiddelen betreft metingen van oppervlaktewateren en afvalwater, maar ook in grondwater en drinkwater worden regelmatig metingen verricht (Kümmerer, 2008). Het onderstaand overzicht geeft de periodieke meetactiviteiten in de Nederlandse waterketen en de databases waarin deze gegevens worden opgeslagen weer.

- 1 De RIWA database bevat in principe vierwekelijkse meetgegevens van oppervlaktewater in het Rijn- en Maasstroomgebied. De Nederlandse monsterlocaties zijn: Lobith, Nieuwegein, Nieuwersluis en Andijk voor de Rijn en Eijsden, Heel, Brakel, Keizersveer/Gat van Kerksloot voor de Maas. Daarnaast wordt bij Stellendam/Scheelhoek een mengsel van 25% Maaswater en 75% Rijnwater bemonsterd. De database bevat ook meetgegevens van aangesloten bedrijven uit het Duitse, Zwitserse en Belgische stroomgebied. Afhankelijk van de locatie worden in Nederland tot 67 geneesmiddelen en tot 10 röntgencontrastmiddelen gemeten in de Rijn (ter Laak *et al.*, 2010; RIWA, 2011a) en tot maximaal 68 geneesmiddelen en 9 röntgencontrastmiddelen gemeten in de Maas ([www.riwa-maas.org](http://www.riwa-maas.org)).
- 2 De REWAB-database van de Nederlandse drinkwaterbedrijven bevat meetgegevens van drinkwaterbronnen en reinwater. In totaal worden 54 geneesmiddelen gemeten. Het aantal middelen varieert echter sterk per watertype en locatie omdat het meten van deze middelen niet voor elke bron relevant is, bovendien is het rapporteren van deze middelen niet verplicht.
- 3 De RWS Waterdienst database bevat 33 geneesmiddelen, deze stoffen worden 2 jaarlijks gemeten op 13 locaties in de Nederlandse Rijkswateren (Kotte, 2009; ter Laak *et al.*, 2011b).
- 4 WATSON database - afvalwater  
Deze database bevat monitoringdata van 513 stoffen in afvalwater (influent en effluent), waaronder 42 geneesmiddelen en 6 röntgencontrastmiddelen (Grontmij, 2011b). De database is oorspronkelijk opgezet door Rijkswaterstaat, met gegevens uit landelijke screeningsonderzoeken, en later aangevuld met recente en minder recente screenings van een 12-tal waterschappen (STOWA, 2009d). In 2012 zal de database verder aangevuld worden met recente monitoringgegevens, waaronder diverse nog niet eerder in de database opgenomen geneesmiddelen. De database wordt tegenwoordig beheerd door Deltares, en vormt de getalsmatige basis voor de emissieregistratie ([www.emissieregistratie.nl](http://www.emissieregistratie.nl)). De gegevens zijn openbaar, en worden op verzoek geleverd, maar de locaties blijven anoniem.
- 5 CIW database - oppervlaktewater  
De CIW database bevat de gegevens van de monitoring van een groot aantal stoffen, waaronder geneesmiddelen, in oppervlaktewater. De data is afkomstig van de operationele monitoringprogramma's van waterschappen voor circa 3000 monitoringlocaties. Daarnaast leveren sommige, maar niet alle waterschappen ook gegevens over projectmatige onderzoeken onder-

zoeken aan. Vanaf dit jaar worden ook de gegevens van de monitoring door Rijkswaterstaat opgenomen. De database wordt beheerd door het Informatiehuis Water. Op verzoek worden monitoringsdata verstrekt.

Een meer gedetailleerd overzicht van de meetinspanningen en databases is weergegeven in bijlage 4.

In afvalwater en kleinere oppervlaktewateren vinden geen reguliere metingen naar geneesmiddelen plaats. Wel zijn er door de waterschappen en/of STOWA de afgelopen jaren met enige regelmaat op projectbasis metingen uitgevoerd (STOWA, 2011a,b,c; 2010; 2009a, b, c, d; 2008; 2007b, c; 2006; Grontmij|AquaSense, 2007; 2008; 2009; den Elzen & Malsch, 2009; Mill *et al.*, 2006; Marsman *et al.*, 2009). Daarnaast worden op projectbasis ook metingen door onderzoeksinstituten en universiteiten verricht (Mons *et al.*, 2003; Schrap *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007; De Jongh *et al.*, 2012; ter Laak and Hofman, in prep.; RIZA, 2006a, b; Sacher & Stoks, 2003).

Meetgrenzen van deze stoffen kunnen per stof en per matrix verschillen. Voor de meeste geneesmiddelen is de meetgrens in water 0,01 µg/L, maar deze grens kan voor sommige stoffen en complexere matrices zoals afvalwater hoger liggen. Concentraties van geneesmiddelen zijn meestal het hoogst in het (ongezuiverde) afvalwater en worden door afbraak, sorptie (binding) en verdunning lager in het verloop van de waterketen.

Ongezuiverd afvalwater bevat regelmatig tot meer dan honderd microgram per liter aan geneesmiddelen en afbraakproducten (Oosterhuis *et al.*, 2011; Verlicchi *et al.*, 2012). Concentraties van individuele stoffen verschillen sterk, afhankelijk van consumptie en metabolisme door de mens, verwijdering in de zuivering en verdunning, afbraak en sorptie in het milieu. Oppervlaktewatersystemen, die zwaar met rwzi effluenten worden belast, kunnen vooral bij lage afvoer in totaal tientallen µg/L geneesmiddelen en afbraakproducten bevatten (STOWA 2011a; ter Laak and Hofman, in prep.). Aangetroffen totale concentraties in de Rijn en Maas bedragen meestal enkele µg/L (RIWA, 2011b, a; ter Laak and Hofman, in prep.). Recent onderzoek heeft aangetoond dat de bijdrage van metformine en het afbraakproduct guanylurea meer dan de helft van de totale geneesmiddelenconcentratie bedraagt (Scheurer *et al.*, 2009; Oosterhuis *et al.*, 2011; RIWA, 2011a; Trautwein and Kümmerer, 2011; STOWA 2011c; Scheurer *et al.*, 2012; ter Laak and Hofman, in prep.). Daarnaast beslaan röntgencontrastmiddelen tot enkele tientallen procenten van de concentratie en dragen bètablokkers, pijnstillers, anti-epileptica en antibiotica elk voor enkele procenten bij aan de totale concentratie.

Totaalconcentraties van geneesmiddelen en afbraakproducten in (kunstmatig) geïnfiltrerd water, kwelwater en oeverfiltraat vallen onder het µg/L niveau (Reddersen *et al.*, 2002; De Jongh *et al.*, 2012). Bovendien is het palet geneesmiddelen afhankelijk van de lokale hydrologie, sorptie en afbraak in de bodem, en kan het een weerspiegeling van historische verontreinigingen zijn. Zo wordt in oeverfiltraat regelmatig fenazon aangetroffen (ter Laak *et al.*, 2012) terwijl deze pijnstiller in Europa niet meer in de handel is en nog maar weinig / in lage concentraties in oppervlaktewater wordt gemeten (RIWA, 2011a; De Jongh *et al.*, 2012). In drinkwater gemaakt uit diep en oud grondwater worden geen geneesmiddelen aangetroffen. In drinkwater geproduceerd uit oppervlaktewater, oeverfiltraat, en kwetsbare grondwaterbronnen kunnen soms wel sporen van geneesmiddelen zitten (Mons *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007; De Jongh *et al.*, 2012). Het gaat hier meestal om enkele stoffen en concentraties op ng/L niveau.

Concentraties kunnen in de tijd en ruimte echter sterk verschillen. Concentraties in effluenten van rwzi's en oppervlaktewater zijn onder andere sterk afhankelijk van de input, omzettingsprocessen en verdunning (Ort *et al.*, 2010). Bij monitoring dient hiermee rekening te worden gehouden. Om gemiddelde concentraties en vrachten op basis van meetgegevens te kunnen bepalen dienen tijdsgeïntegreerde monsters te worden genomen. Voor oeverfilteraat en grondwater is dit veel minder relevant omdat ondergrondse waterpakketten stabiele temperatuur hebben en de variatie in de tijd door lange verblijftijd en menging afvlakt.

### 3.2 VRACHTEN VAN GENEESMIDDELEN IN DE WATERKETEN

Voor het nemen van emissiereducerende maatregelen is het van belang inzicht te hebben in de vrachten van geneesmiddelen binnen de waterketen. Deze kennislacune is de laatste jaren steeds verder ingevuld. Zo is de bijdrage van woonwijken, ziekenhuizen en verschillende zorginstellingen aan de totale vracht geneesmiddelen naar de waterketen onderzocht. Berekeringen en metingen bij zorginstellingen en huishoudens hebben kentallen opgeleverd (STOWA, 2011b; STOWA, 2009a). Op basis van deze kentallen zijn de vrachten op rwzi's en de bijdrage van de verschillende bronnen uit te rekenen. Het bleek dat vrachten uit ziekenhuizen meestal <10% bijdragen aan de totale vracht geneesmiddelen (exclusief röntgencontrastmiddelen) op rwzi's (STOWA, 2009a; STOWA 2011a; ter Laak and Hofman, in prep.). Voor de overige zorginstellingen is de bijdrage veel minder, meestal 1-5% (STOWA, 2011b). De bijdrage kan echter sterk verschillen per middel en is sterk afhankelijk van de lokale situatie. Lokaal kan de bijdrage van een ziekenhuis of zorginstelling op een rwzi dus wel degelijk groot zijn. Verder is onderzocht wat de bijdrage is van overstorten, die direct op het oppervlaktewater lozen, is. Deze bijdrage wordt geschat op minder dan 1% van de vracht die aankomt op een rwzi (Grontmij, 2011a). Doordat dit water echter geen zuivering ondergaat is deze route relevant voor kleine ontvangende wateren. De bijdrage aan de totale vracht naar het oppervlaktewater wordt voor individuele middelen geschat op 1 - 10% (ICBR, 2010).

Er is nog weinig onderzoek gedaan aan emissies van geneesmiddelen via stortplaatsen of productielocaties van geneesmiddelen. Binnen Europa bestaat echter de consensus dat deze vorm van verspreiding relatief onbelangrijk is (Kümmerer, 2008). Uit onderzoek door Blom *et al.* (1995) blijkt dat in Nederland 8,3% van de receptplichtige geneesmiddelen niet gebruikt wordt. Het grootste deel daarvan gaat terug naar de apotheek of wordt als klein chemisch afval verzameld en bij hoge temperatuur verbrand. Een kleiner deel belandt in het riool of wordt met het huishoudelijk afval afgevoerd. Sinds enkele decennia wordt huishoudelijk afval in Nederland verbrand, waardoor de geneesmiddelen niet in het milieu terecht komen. Hierdoor zijn alleen oude stortplaatsen mogelijke puntbronnen van geneesmiddelen in het milieu (ter Laak *et al.*, 2012). Bij de batch-productie van geneesmiddelen leert de ervaring dat met het spoelwater ongeveer 0,2% van de werkzame stof per batch wordt geloosd (Oranjewoud, 1999). Bovendien vindt de productie van veel generieke geneesmiddelen buiten Europa plaats. Studies hebben echter wel aangetoond dat afvalstromen van de farmaceutische industrie in India enorm kunnen zijn (Larsson *et al.*, 2007) en lokaal tot grote ecologische en humane risico's kunnen leiden.

Veruit de meeste humane geneesmiddelen komen dus via rwzi's in het oppervlaktewater (Kümmerer, 2008). Jaarlijks wordt binnen Nederland tenminste 11 ton geneesmiddelen (exclusief röntgencontrastmiddelen) via het effluent van rwzi's op het oppervlaktewater geloosd (Grontmij, 2011a). De vracht bij de rwzi's blijkt voor het overgrote deel afkomstig te zijn uit woonwijken (STOWA, 2011a; STOWA 2011b; STOWA, 2009a; ter Laak and Hofman, in

prep.). Enkele stoffen zijn daarbij beeldbepalend, te weten de röntgencontrastmiddelen en metformine, een middel tegen suikerziekte dat recent aan het analysepakket is toegevoegd. Beide middelen worden in hoge dagdoses toegepast. Daarnaast is ook guanylurea, het uit metformine gevormde afbraakproduct, beeldbepalend.

Voor de Nederlandse waterketen zijn vrachten vanuit het buitenland aanzienlijk. In het stroomgebied van de Rijn, bovenstrooms van Lobith, wonen ongeveer 46 miljoen mensen en in het stroomgebied van de Maas, bovenstrooms van Eijsden wonen ongeveer 5,3 miljoen mensen (RIWA, 2009). Berekeningen op basis van gegevens van RWS en RIWA geven aan dat jaarlijks tenminste honderd ton geneesmiddelen Nederland in komt via de grote rivieren en uit gaat naar de Noordzee (Walraven and Laane, 2009; ter Laak *et al.*, 2010). Röntgencontrastmiddelen bepaalden in deze studies circa tweederde van de vracht (metformine en guanylurea zijn in deze studies niet bestudeerd). Meer dan de helft van de vracht geneesmiddelen in het Nederlandse oppervlaktewater komt vanuit het buitenland. De jaarvracht van geneesmiddelen blijkt bovendien behoorlijk goed te voorspellen op basis van geneesmiddelengebruik in het stroomgebied van een rivier, de uitscheiding van geneesmiddelen door de mens en de verwijdering in de rwzi. Vrachten en concentraties kunnen op de korte termijn echter sterk verschillen door variaties in gebruik, zuiveringsefficiëntie van rwzi's, afbraak in het oppervlaktewater en variaties in de afvoer van oppervlaktewateren (ter Laak *et al.*, 2010).

De berekeningen van de vrachten uit zorginstellingen, woonwijken en uit het buitenland dienen echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd en vergeleken te worden. Redenen hiervoor zijn dat de analysepakketten verschillen, er meestal een beperkt aantal middelen wordt gemeten, de metingen in verschillende jaren onder verschillende (hydrologische) omstandigheden zijn uitgevoerd en de balansen niet sluitend zijn. De berekeningen zijn echter wel bruikbaar als grove indicatie, en voor een gebiedsgerichte uitwerking van de emissieroutes. Dit laatste is gedaan in gebiedsstudies in Utrecht (STOWA, 2011a) en Limburg (ter Laak and Hofman, in prep.). Door de berekende emissie te koppelen aan gebiedsinformatie over rwzi's en ontvangend oppervlaktewater, kunnen de hotspots worden bepaald en gerichte maatregelen uitgewerkt worden.



# 4

## VERWIJDERING BIJ AFVALWATERBEHANDELING EN DRINKWATERBEHANDELING

### 4.1 EIGENSCHAPPEN VAN GENEESMIDDELEN

De fysisch-chemische eigenschappen van een stof zijn bepalend voor het gedrag in de waterketen. De fysisch-chemische eigenschappen van geneesmiddelen zijn zeer divers. Het zijn meestal organische stoffen, variërend van kleine eenvoudige stoffen tot grote complexe stoffen. De meeste middelen zijn polair (wateroplosbaar), hoewel enkele stoffen ook redelijk apolair (vetoplosbaar) zijn. Bovendien bevatten ze een breed scala aan actieve groepen waardoor ze in water neutraal, positief geladen, negatief geladen, of zelfs twee tegengestelde ladingen op verschillende posities in het molecuul kunnen bevatten (Kümmerer, 2008). Dit brede spectrum van eigenschappen betekent dat hun gedrag in de waterketen sterk kan verschillen.

Toch zijn er wel enkele generieke eigenschappen te ontwaren. Ze zijn meestal niet vluchtig en behoorlijk stabiel omdat ze na inname intact moeten blijven om zich in het lichaam te kunnen verspreiden en hun werking te hebben. Bovendien zijn ze biologisch actief, wat wil zeggen dat ze zijn ontworpen om bij een lage dosis een specifiek effect op een biologisch systeem te hebben. Deze eigenschappen maken dat geneesmiddelen mobiel en persistent (kunnen) zijn in de waterketen, en bij lage concentraties biologische systemen kunnen beïnvloeden. Hun aanwezigheid in de waterketen kan daarom risico's met zich mee brengen en vergt dus aandacht.

### 4.2 VERWIJDERING IN CONVENTIONELE AFVALWATERBEHANDELING EN BIJ AANVULLENDE ZUIVERINGSTECHNIEKEN

Bij de waterschappen, STOWA en Rijkswaterstaat wordt al tientallen jaren veel onderzoek verricht naar de verwijdering van organische microverontreinigingen uit afvalwater. Naast conventionele biologische afvalwaterzuiveringen hebben ook andere type zuiveringen (zoals membraanbioreactoren en het 1-step filter) en aanvullende zuiveringstechnieken (zoals zandfiltratie, actiefkoolfiltratie en geavanceerde oxidatieve technieken) aandacht gekregen.

Zonder extra maatregelen wordt bij een conventionele biologische afvalwaterzuivering ongeveer 65% van de totaalvracht geneesmiddelen in het influent verwijderd. Dit percentage is gebaseerd op de gemeten gehalten geneesmiddelen boven de rapportagegrens in influent en effluent van rwzi's exclusief röntgencontrastmiddelen en antidiabetica (STOWA, 2011c). Het verwijderingsrendement kan per stof echter sterk variëren, van nagenoeg geen verwijde-

ring, tot volledige verwijdering (zie Figuur 2). Ook binnen stofgroepen kan het verwijderingspercentage sterk uiteenlopen (Verlicchi *et al.*, 2012). Tevens kunnen stoffen die in geconjungeerde vorm<sup>2</sup> worden uitgescheiden worden terug gevormd tot de moederstof als de conjugatie in de zuivering ongedaan wordt gemaakt.

Het zuiveringsrendement binnen conventionele actief slib systemen verschilt. De sturende factoren zijn nog onvoldoende onderzocht. Het lijkt erop dat omstandigheden die gunstig zijn voor een goede nitrificatie, d.w.z. een slibretentietijd van meer dan 10 dagen bij 10°C, ook gunstig zijn voor de verwijdering van geneesmiddelen (Clara *et al.*, 2005). Stoffen die goed binden aan het actieve slib worden goed verwijderd. Dit zijn met name de meer apolaire stoffen zoals bijvoorbeeld ethinyl oestradiol, het actieve bestanddeel in de pil (STOWA, 2011c). Voor de meeste geneesmiddelen is de verwijdering door sorptie aan actief slib in conventionele rwzi's echter marginaal (Jelic *et al.*, 2012).

Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar andere, of nageschakelde<sup>3</sup> zuiveringstechnieken om microverontreinigingen waaronder geneesmiddelen vergaand te verwijderen. In Nederland betreft dit onder andere onderzoeken bij een membraanbioreactor (MBR) (STOWA, 2006), een 1-step filter (STOWA, 2009c), actiefkoolfiltratie (STOWA, 2010b) en diverse oxidatie technieken in combinatie met actiefkool (STOWA, 2009b). Ook binnen Europa is op diverse plaatsen onderzoek uitgevoerd. In Spanje is de verwijdering van geneesmiddelen bij conventionele zuiveringen en MBRs vergeleken (Radjenovic *et al.*, 2007; Radjenovic *et al.*, 2008; Petrovic *et al.*, 2009; Radjenovic *et al.*, 2009). Verder zijn met name in Zwitserland (EAWAG)<sup>4</sup> en Duitsland<sup>5</sup> grootschalige onderzoeken uitgevoerd. Hierbij is de verwijdering van geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) onderzocht bij conventionele actief slib systemen, MBRs, ozonbehandeling en andere geavanceerde oxidatie processen, toepassing van actiefkool, en diverse filtratie technieken. In Zwitserland heeft dit geleid tot plannen voor brede invoering van extra zuiveringsstappen op de rwzi's.

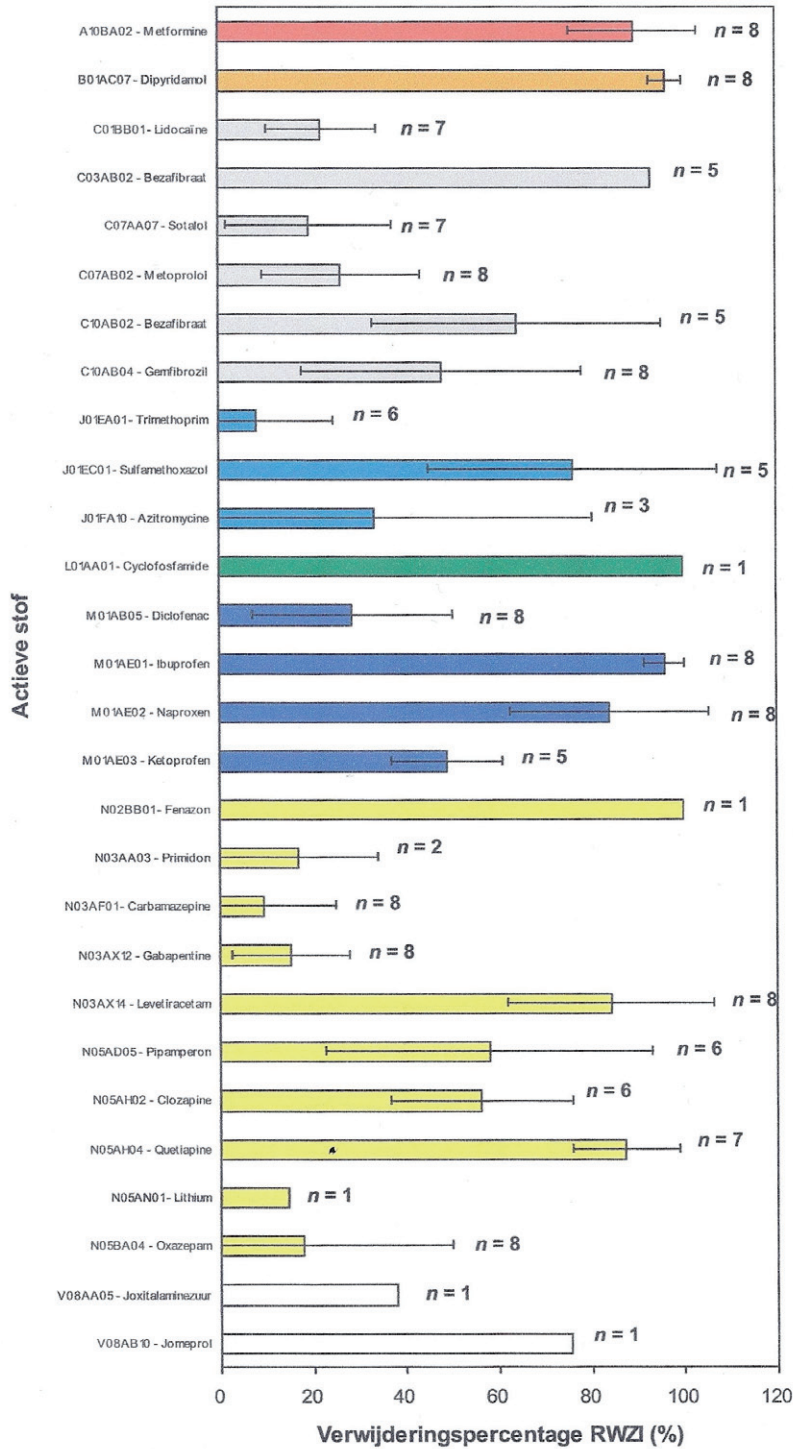
De laatste jaren komt er ook steeds meer aandacht voor afbraakproducten van o.a. geneesmiddelen (Escher and Fenner, 2011). Ternes (2012) laat zien dat de huidige biologische waterzuivering niet leidt tot complete verwijdering van stoffen maar een breed scala aan afbraakproducten produceert. Een aantal van deze afbraakproducten is (veel) stabiel en kan mogelijk giftiger zijn dan de uitgangsstof, en sommige van de afbraakproducten worden in drinkwater aangetroffen.

Op basis van deze onderzoeken wordt in Grontmij (2011a) geconcludeerd dat de beste resultaten worden bereikt door een combinatie van een oxidatietechniek (bijvoorbeeld ozonbehandeling) en een adsorptietechniek (bijvoorbeeld actiefkoolfiltratie). Een optimale inzet van beide technieken leidt tot een gemiddeld verwijderingspercentage van 90% van nagenoeg alle geneesmiddelen. Het is ook mogelijk alleen een actiefkoolfilter te gebruiken. Het verwijderingspercentage van actief kool is ongeveer 70%, maar met name de polaire stoffen worden

- 2 Conjugatie is een onderdeel van het menselijk metabolisme, waarbij het geneesmiddel wordt gekoppeld aan een lichaamseigen stof (bijvoorbeeld gluconoride) met als doel het geneesmiddel beter oplosbaar en beter uitscheidbaar te maken.
- 3 Aanvullende zuiveringstechnieken, die na de conventionele biologische afvalwaterzuivering worden geschakeld, alleen of in combinatie.
- 4 MicroPoll project, <http://www.bafu.admin.ch/themes/water-protection/micropollutants>.
- 5 Milieuministerie Nordrhein-Westfalen (MKULNV) project 'Elimination von Arzneimitteln und organischen Spurenstoffen', [www.micropollutants.net](http://www.micropollutants.net) (12 deelprojecten, diverse technieken, ook fullscale, metaboliëtvorming bij ozon)

minder goed verwijderd. Bovendien neemt het verwijderingsrendement van deze filters bij langdurig gebruik af, waardoor een afweging moet worden gemaakt tussen kosten voor het regenereren of vervangen van de filter en de afname in verwijderingsrendement.

FIGUUR 2 GEMIDDELDE VERWIJDERINGSPERCENTAGES OP BASIS VAN METINGEN BIJ 8 RWZI'S. PER STOF IS AANGEGEVEN OP HOEVEEL BEPALINGEN (N) HET GEMIDDELDE IS GEBASEERD EN WAT DE SPREIDING (STANDAARDEVIATIE) IS. LITHIUM EN DE JOODHOUDENDE RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN ZIJN MAAR EENMAAL GEMETEN. UIT: STOWA (2011C)

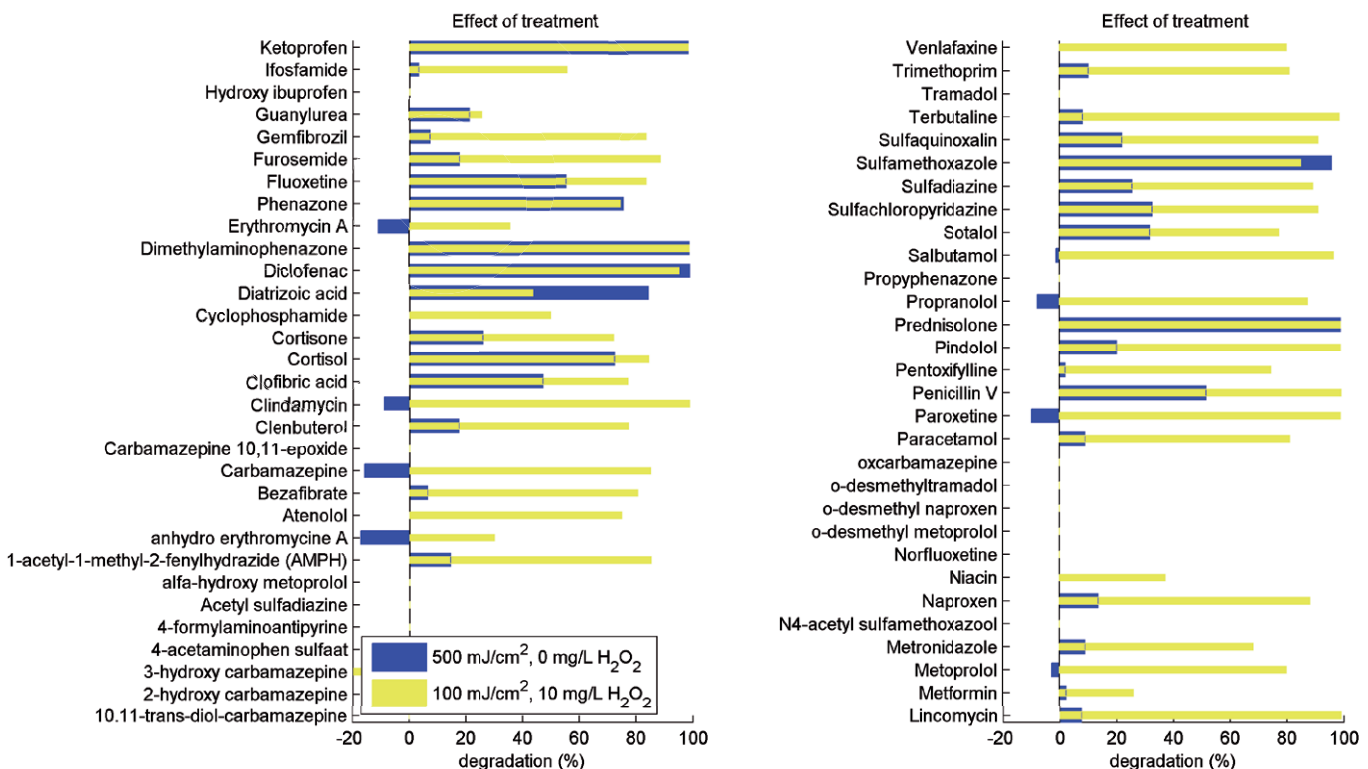


### 4.3 VERWIJDERING BIJ DRINKWATERBEHANDELING

Bij de drinkwaterbedrijven en KWR is naar aanleiding van het aantreffen van het bestrijdingsmiddel bentazon in leidingwater sinds eind jaren tachtig van de vorige eeuw veel onderzoek verricht naar de verwijdering van organische microverontreinigingen. Sindsdien is veel onderzoek verricht naar geavanceerde zuiveringstechnieken zoals ozon, UV-desinfectie en oxidatie, actiefkoolfiltratie en membraanfiltratie. Dit heeft uiteindelijk geleid tot grootschalige toepassing van actiefkool bij oevergrondwaterwinningen langs de Lek, toepassing van ozon en actiefkool, en later UV-desinfectie en UV-peroxide behandeling op oppervlaktewater. Bovendien is de onderzoeksscope van bestrijdingsmiddelen verbreed naar allerlei microverontreinigingen waaronder ook geneesmiddelen.

Geneesmiddelen zijn vaak relatief kleine en geladen verbindingen, die goed wateroplosbaar zijn. Dit betekent dat ze lastig uit water te verwijderen zijn. Uit dit onderzoek blijkt dat actiefkool behandeling, wat vaak een belangrijke zuiveringsstap is, juist minder geschikt is om dergelijke verbindingen uit het water te adsorberen. Actiefkool is vooral geschikt om relatief apolaire moleculen te adsorberen. Bovendien speelt de competitie met natuurlijk organisch materiaal een grote rol bij de adsorptie door actiefkool. Bij nanofiltratie en omgekeerde osmose worden grotere en negatief geladen moleculen meestal het beste tegengehouden.

FIGUUR 3 VERWIJDERING VAN GENEESMIDDELEN DOOR UV-PEROXIDE BEHANDELING. UIT: HOFMAN-CARIS ET AL.(2012)



De verwijderingsefficiëntie van geneesmiddelen door verschillende (geavanceerde) zuiveringstechnieken is op pilot schaal onderzocht. Er is onderzoek gedaan naar de verwijdering van een breed scala aan geneesmiddelen door bestaande (actiefkool) en nieuwe (affinity sorption) sorptie technieken (Bauerlein *et al.*, 2012b; de Graaff *et al.*, 2011; Bauerlein *et al.*, 2012a). Daarnaast is bestudeerd in hoeverre nanofiltratiemembranen geneesmiddelen kunnen tegenhouden (Verliefde, 2008) en welke geneesmiddelen door oxidatieve technieken zoals UV/peroxide oxidatie worden omgezet (Hofman-Caris and Beerendonk, 2011; Hofman-Caris *et al.*, 2011; Wols and Hofman-Caris, 2012). In deze studies is bewust een set van enkele tientallen

geneesmiddelen geselecteerd met een breed scala aan fysisch chemische eigenschappen (ter Laak *et al.*, 2011). Met deze set geneesmiddelen is het mogelijk om de verwijderingsbijdrage van een zuiveringstechniek met behulp van statistische modellen aan de eigenschappen van de stoffen te relateren (Wols and Vries, 2011). Deze modellen heten QSARs (Quantitative Structure Activity Relationships) en kunnen worden gebruikt om de verwijdering van andere stoffen op basis van hun fysisch chemische eigenschappen en de zuiveringstechniek te voorspellen. Het rendement van deze technieken verschilt per stof (zie een voorbeeld voor UV-peroxide behandeling in Figuur 3). De verwijdering met behulp van actiefkool is voor de meeste stoffen >80%. Zeer polaire en geladen stoffen, waaronder ook sommige geneesmiddelen, worden echter in mindere mate met deze techniek verwijderd. Oxidatieve technieken zoals UV/peroxide leiden bij een juiste dosis tot >70% verwijdering voor de meeste geneesmiddelen. Enkele stoffen worden echter veel slechter verwijderd. Het verwijderingsrendement van nanofiltratie wordt geschat op 75%-85%. Deze techniek heeft echter een lager rendement voor kleine, neutrale organische moleculen.

# 5

## EFFECTEN IN HET MILIEU

### 5.1 CHRONISCHE EN SPECIFIEKE EFFECTEN

Hoewel de kennis over effecten van geneesmiddelen in rap tempo toeneemt, is er nog steeds veel onbekend. De concentraties in het oppervlaktewater liggen meestal aanzienlijk lager dan de concentraties waarbij onder laboratoriumomstandigheden korte termijn effecten op organismen meetbaar zijn (Fent *et al.*, 2006; Cunningham *et al.*, 2006; Webb, 2001; AquaSense, 2003). Organismen worden in het milieu echter langdurig blootgesteld aan lage concentraties van een cocktail van geneesmiddelen (en andere stoffen). Voor de risicobeoordeling zijn dan ook juist de lange termijn effecten en combinatie-effecten van belang. Bovendien zijn geneesmiddelen ontworpen om biologisch actief te zijn. Ze kunnen, in vergelijking met 'normale' stoffen, geheel andere werkingsmechanismen vertonen. Deze effecten zijn met de standaard biologische meetmethoden niet altijd meetbaar. De biologische systemen waarop de geneesmiddelen aangrijpen, worden behalve bij de mens ook bij vissen, kreeftachtigen en andere waterorganismen aangetroffen. Bij waterorganismen kunnen dus specifieke effecten verwacht worden die gerelateerd zijn aan de werkingsmechanismen van de geneesmiddelen. Daarnaast zijn er ook voorbeelden van geneesmiddelen die onverwachte effecten hebben.

In de risicobeoordeling van stoffen worden vaak veiligheidsfactoren gebruikt om te corrigeren voor onzekerheden, zoals de vertaling van laboratorium naar veld en verschillen tussen soorten. Voor specifiek werkende stoffen zoals geneesmiddelen of hormonen bieden deze correctiefactoren niet altijd voldoende bescherming (Boxall *et al.*, 2008, Ankley *et al.* 2005, Cunningham *et al.*, 2006). In bijlage 5 worden enkele voorbeelden gegeven.

Een ander aspect om rekening mee te houden is dat sommige geneesmiddelen ongebruikelijke dosis-effect relaties lijken te hebben. Bij hele lage concentraties (ng/L) worden effecten waargenomen, die bij hogere concentraties verdwijnen (Guler & Ford, 2010; de Lange *et al.*, 2006). Een voorbeeld is het effect van fluoxetine en ibuprofen op de activiteit van een kreeftachtige bij 10-100 ng/L (de Lange *et al.*, 2006).

Enkele voorbeelden van specifieke effecten en onverwachte effecten zijn<sup>6</sup>:

- Extra gevoeligheid van algen en blauwalgen voor antibiotica (Webb, 2001; RIWA/RIZA, 2001; AquaSense, 2003; Halling-Sørensen, 2000; Holten Lützhøft *et al.*, 1999),
- Extra gevoeligheid van algen voor bètablokkers (Escher *et al.*, 2005; Escher *et al.*, 2006),
- Nierschade door diclofenac (Green *et al.*, 2006; Hoeger *et al.*, 2005; Mehinto *et al.*, 2010; Schwaiger *et al.*, 2004; Tribskorn *et al.*, 2004; Tribskorn *et al.*, 2007),
- Verstoring van het seksueel gedrag (Sebire *et al.*, 2008),
- Massaal vrijkomen van eicellen en zaadcellen ('spawning') bij mosselen door fluoxetine (Fong, 1998; Fong *et al.*, 1998; Fong *et al.*, 2001),

<sup>6</sup> Naast de genoemde effecten speelt tevens dat antibiotica kunnen leiden tot resistentie-ontwikkeling, met het risico dat ziekten minder goed te bestreden kunnen worden. Dit onderwerp valt echter buiten de strekking van deze kennismontage.

- Verstoring van de voedingsactiviteit (de Lange *et al.*, 2006; Quinn *et al.*, 2009; Nassaf *et al.*, 2010; Stanley *et al.*, 2007; Berninger *et al.*, 2011),
- Verstoring van het zwemgedrag (Guler & Ford, 2010; Painter *et al.*, 2009; Nassef *et al.*, 2010),
- Verstoring van de vervelling van kreeftachtigen (Dietrich *et al.*, 2010a),
- Effecten op het immuunsysteem (Gagné *et al.*, 2006).

Een belangrijke conclusie is dat, als specifieke effecten worden meegenomen in de risicobeoordeling van geneesmiddelen, effecten bij milieuconcentraties reëel zijn.

## 5.2 EFFECTEN VAN AFBRAAKPRODUCTEN

Behalve voor de actieve stoffen zelf is ook aandacht voor afbraakproducten van geneesmiddelen gewenst. Afbraakproducten kunnen ontstaan door 1) metabolisme in de mens, 2) afbraak in de rwzi, 3) afbraak in het milieu, onder andere door bacteriën of onder invloed van licht, en 4) bij de behandeling tot drinkwater (Ternes, 2012).

Metabolieten of afbraakproducten zijn soms veel stabielere dan de uitgangsstof. Analyses en effectmetingen dienen zich dan ook op deze metabolieten en afbraakproducten te richten. Een voorbeeld is de stofgroep benzodiazepines (rustgevendende middelen) die in het lichaam snel tot het veel stabielere oxazepam gemetaboliseerd worden (Besse & Garric, 2007).

Een aantal afbraakproducten blijkt in zeer hoge concentraties voor te komen. Zo werden in de gebiedstudie geneesmiddelen in Limburg (ter Laak and Hofman, in prep.) in de top tien van vrachten drie metabolieten aangetroffen: hydro ibuprofen, 10,11-trans diol carbamazepine en guanylurea. Guanylurea is een afbraakproduct van het antidiabetesmiddel metformine, dat onder aerobe omstandigheden niet verder wordt afgebroken door bacteriën of onder invloed van licht (Trautwein and Kümmerer, 2011). Ook uit joodhoudende röntgencontrastmiddelen en het antiepilepticum carbamazepine worden zeer stabiele afbraakproducten gevormd (Schulz *et al.*, 2008; Kormos *et al.*, 2010; Pérez *et al.*, 2007).

In de meeste gevallen zijn metabolieten en afbraakproducten minder toxisch dan de uitgangsstof (Escher *et al.*, 2008a). Er zijn echter ook voorbeelden van geneesmiddelen waarbij het afbraakproduct o.i.v. licht toxischer is dan de uitgangsstof (naproxen en diclofenac) (DellaGreca *et al.*, 2004; Schulze *et al.*, 2010), of waarbij het afbraakproduct mutageen en genotoxisch is (ranitidine en gemfibrozil) (Isidori *et al.*, 2007; Isidori *et al.*, 2009). Sommige middelen moeten in het lichaam eerst omgezet worden in een actieve metaboliet om werkzaam te zijn, bijvoorbeeld het antivirale middel oseltamivir (Escher *et al.*, 2010).

## 5.3 EFFECTEN VAN MENGSELS

De laatste jaren is er meer en meer onderzoek gedaan naar de effecten van mengsels van geneesmiddelen. In veel gevallen betreft dit mengsels van twee geneesmiddelen, soms zijn echter ook mengsels van meer geneesmiddelen uit verschillende stofgroepen bestudeerd (o.a. Henry & Black, 2007; Quinn *et al.*, 2009; Backhaus *et al.*, 2011; DeLorenzo & Fleming, 2008; Dietrich *et al.*, 2010a; Dietrich *et al.*, 2010b; Cleuvers, 2003).

Mengseleffecten van geneesmiddelen zijn vaak voorspelbaar op basis van concentratie additie (dat wil zeggen dat de effecten opgeteld kunnen worden), maar er vinden ook regelmatig interacties zoals versterking van het effect plaats. Indien interacties plaatsvinden zijn deze in veel gevallen niet constant, maar bijvoorbeeld afhankelijk van de concentratie en/of blootstel-



lingsperiode maar dan niet op een consistente manier. Dit maakt modellering van de effecten lastig (Flaherty & Dodson, 2005).

In een aantal onderzoeken werden effecten van mengsels van 11 tot 13 geneesmiddelen getest in concentraties zoals deze voorkomen in effluent (Quinn *et al.*, 2009; Pomati *et al.* 2006; Pomati *et al.* 2007; Pomati *et al.* 2008). Deze mengsels hadden significante effecten op de morfologie en voedselconsumptie van zoetwaterpoliepen en op humane cellijnen en viscellijnen. Mengseffecten werden al waargenomen vanaf een ng/L niveau voor de individuele middelen. Deze concentraties zijn slecht enkele malen hoger dan in het effluent. Het mengsel had al effect bij 100 tot 1000 keer lagere concentraties dan bij individuele middelen. Dit maakt mengseffecten bij milieuconcentraties dus reëel.

Niet alle mengsels leiden tot effecten. In Nederland is door Alterra in opdracht van Waterschap Regge en Dinkel de toxiciteit van een mengsel van 9 geneesmiddelen getest in een microcosm systeem (Roessink *et al.*, 2012). Dit systeem bestond uit water, sediment, watervlooiën, waterpissebedden, wormen, slakken en een waterplant. De geteste geneesmiddelen waren de middelen die in eerder onderzoek door Regge en Dinkel in de hoogste concentraties in het effluent waren aangetroffen (Oosterhuis *et al.*, 2011). Daarnaast werd ook een effluent getest. Zowel in de geneesmiddelenmix als in het effluent werden geen negatieve effecten waargenomen op de populatiedichtheden. In het effluent waren de dichtheden zelfs het hoogst, door een hoge voedingswaarde van het effluent.

Het ontbreken van effecten is in overeenstemming met de verwachting op basis van een risico-inschatting waarbij gebruik is gemaakt van PNEC-waarden afkomstig uit het Zweedse milieu-classificatiesysteem voor geneesmiddelen (<http://www.fass.se>; berekeningen Anja Derksen, AD eco advies).

#### 5.4 GERICHTE EFFECTMETINGEN IN EFFLUENTEN EN OPPERVLAKTEWATER

Effluenten en ontvangend oppervlaktewater bevatten een complex mengsel van microverontreinigingen, waaronder geneesmiddelen. De effecten van deze microverontreinigingen zijn zichtbaar te maken met gerichte effectmetingen, gebaseerd op de werkingsmechanismen van de stoffen. De meeste studies naar effecten van microverontreinigingen in effluent en oppervlaktewater zijn uitgevoerd met vissen en mosselen. Effluent vervrouwelijkt vissen en mosselen, verstoort het immuunsysteem en neurochemie, en biomarkers voor aanwezigheid stoffen en/of oxidatieve stress nemen toe. Dergelijke effecten zijn meetbaar tot soms wel 10 km stroomafwaarts.

Hormoonverstorende effecten van natuurlijke en synthetische hormonen<sup>7</sup> en nonylfenol (ethoxylaten) zijn duidelijk en veelvuldig aangetoond (maar vallen buiten de reikwijdte van deze kennismontage). Voor de overige effecten zijn bij een aantal studies geneesmiddelen gesuggereerd als mogelijk verantwoordelijke stoffen, d.w.z. dat geneesmiddelen in het laboratorium in stoftesten tot vergelijkbare effecten leiden als de in het effluent waargenomen effecten. Deze studies worden hieronder kort toegelicht.

Een goed werkend immuunsysteem bestaat uit een algemene afweer en een gerichte afweer.

<sup>7</sup> Met name de natuurlijke hormonen oestron en 17 beta oestradiol, en het synthetische hormoon uit "de pil" (17alfa-ethinyloestradiol). Beide laatste stoffen zijn kandidaat prioritair stoffen voor de Kader Richtlijn Water.



Deze afweer bestaat uit een ingewikkeld samenspel tussen antilichamen, verschillende typen witte bloedcellen en diverse boodschapperstoffen. Na blootstelling aan effluënten zijn bij mosselen en vissen diverse verstoringen meetbaar, onder andere een verminderde immuunrespons, of een verhoging van de algemene afweer en een verlaging van de gerichte afweer, of een toename van boodschapperstoffen (Bouchard *et al.*, 2009; Müller *et al.*, 2009; Salo *et al.*, 2007).

Ook zijn onderzoeken uitgevoerd naar de neurotoxiciteit bij uitgehangen en wilde mosselen voor en na effluentpluimen. Deze onderzoeken richtten zich met name op serotonine en dopamine, beiden neurotransmitters. Ze zijn betrokken bij een groot aantal processen o.a. signaaloverdracht in de hersenen, gedrag, eetlust, seksuele rijping bij vissen en mosselen en het vrijkomen van eicellen en zaadcellen (Gagné & Blaise, 2003). In effluent en de effluentpluim in het ontvangende oppervlaktewater zijn bij mosselen effecten meetbaar in dopamine- en serotoninegehalten en op afbraakenzymen en transportsystemen van serotonine en dopamine, tot wel 10 km benedenstrooms (Gagné & Blaise, 2003). Gesuggereerde verantwoordelijke stoffen zijn oestrogenen, nonylfenol en morfine (Gagné *et al.*, 2010; Gagné *et al.*, 2007a). Daarnaast zouden op basis van hun werkingsmechanisme ook antidepressiva en drugs verantwoordelijk kunnen zijn.

Behalve deze effecten zijn bij mosselen ook metingen gedaan naar biomarkers ('biologische indicators'). In effluent(pluim)en zijn bij mosselen duidelijk verhoogde gehalten gemeten van enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van stoffen, hetgeen duidt op de aanwezigheid van microverontreinigingen zoals oxidatieve stoffen, hormonen, geneesmiddelen en andere stoffen (Binelli *et al.*, 2009; Martin-Diaz *et al.*, 2009; Cartarda-Jara *et al.* 2009; Cartarda-Jara *et al.* 2010; Franzellitti *et al.*, 2011).

Om de in effluent waargenomen effecten te verwijderen kunnen aanvullende zuiveringstechnieken bij rwzi's een optie zijn (zie paragraaf 4.2). Om dit te toetsen zijn effectmetingen toegepast bij een aantal rwzi's of pilotonderzoeken met aanvullende zuiveringstechnieken (o.a. Kienle *et al.*, 2011; Gagné *et al.*, 2007b; Escher *et al.*, 2008b; Escher *et al.*, 2009). Deze effectmetingen bestonden uit een testbatterij bioassays voor algemene toxiciteit en/of specifieke toxiciteit (hormoonverstoring, dioxineachtige werking, genotoxiciteit, fytotoxiciteit, neurotoxiciteit, early life stage testen enz.). Aanvullende zuiveringstappen lijken effecten in ieder geval deels te kunnen verwijderen. Er zijn echter aanwijzingen voor het ontstaan (toxische) afbraakproducten bij geavanceerde oxidatieve processen (Abeggelen *et al.*, 2010; Radjenovic *et al.*, 2009; Reungoat *et al.*, 2010). De toxiciteit lijkt afhankelijk van de toegepaste ozonconcentratie en behandelingsduur, en de effecten lijken eenvoudig te verwijderen, bijv. door zandfiltratie (Stalter *et al.*, 2009; Stalter *et al.*, 2010). Verder onderzoek naar het ontstaan én de verwijdering van toxische afbraakproducten is gewenst.

Dat toepassing van een extra zuiveringstap de kwaliteit van het ontvangende oppervlaktewater kan verbeteren blijkt uit een veldstudie in Zwitserland waarbij vlokreeften zijn uitgehangen in het ontvangende water, voor en na de implementatie van een full-scale ozonbehandeling. Voor implementatie van de ozoninstallatie bleek de voedselopname van de uitgehangen vlokreeften verlaagd (op 150m van lozingspunt tot 90%), na ozonbehandeling was er geen reductie in voedselinname meer (Bundschuh *et al.*, 2011).

In Nederland is in 2012 het WIPE onderzoek afgerond, een grootschalig onderzoek naar de effecten in rwzi-effluent en in verschillende stappen van een waterharmonica. Dit is een moerassysteem tussen de rwzi en het ontvangende water dat bedoeld is om met name de ecologi-

sche kwaliteit van het water te verbeteren alvorens het op het oppervlaktewater wordt geloosd. In dit onderzoek werden bij drie rwzi's op verschillende plekken in het zuiveringsmoeras chemische en biologische metingen uitgevoerd. Deze betroffen onder andere chemische analyses en bioassays op extracten van de passieve samplers en onderzoek naar de conditie en het voortplantingssucces van stekelbaarsjes in doorstroomtanks (Foekema *et al.*, 2012a). Uit het chemisch onderzoek bleek dat geneesmiddelen gemiddeld een aandeel van 10% van alle aangetroffen stoffen hadden. De *in vitro* bioassays, o.a. naar hormoonverstoring, celtoxiciteit en het effect van antibiotica, lieten geen grote effecten zien. Wel was er veel variatie in toxiciteit, waarbij de toxiciteit wel afnam bij het doorlopen van het zuiveringsmoeras. De *in vivo* bioassays met bacteriën, algen en watervlooien suggereerden dat chronische effecten niet uit te sluiten zijn. Ondanks dat was de overleving en reproductie van de stekelbaarzen in de doorstroomtanks goed. Genetisch onderzoek bij deze vissen lieten overigens wel duidelijke effecten op de genexpressie zien, die duiden op de aanwezigheid van vervrouweljkende en anti-vervrouweljkende stoffen, en op activatie van afbraakenzymen en het immuunsysteem. In vergelijking met andere rwzi's zijn de gevonden effecten lager dan verwacht. Het lijkt er op dat de onderzochte effluenten al relatief schoon zijn. Het moerassysteem blijkt een bufferende werking te hebben en vlakkt hierdoor pieken in de toxiciteit af.

Effecten van geneesmiddelen op de ecologische kwaliteit in het ontvangende oppervlaktewater is nog niet of nauwelijks onderzocht. Er is slechts één studie bekend (Ginebreda *et al.*, 2010). In deze studie werd een *correlatie* gevonden tussen de concentratie antibiotica en bètablokkers en de dichtheid en biomassa van muggenlarven en oligochaeten (wormen). Wel is aangetoond dat vissen die stroomafwaarts zwemmen een gedragsverandering laten zien wanneer zij geconfronteerd worden met een lozingspluim van rwzi-effluent. Ruim de helft van de vissen verandert van zwemrichting en probeert langs de rand van de emissiepluim te passeren (Foekema *et al.*, 2012b).

## 5.5 BEOORDELING VOORKOMEN IN OPPERVLAKTEWATER

Officiële normen voor geneesmiddelen in oppervlaktewater of andere watermatrices ontbreken (nog). Er zijn echter wel conceptnormen en/of voorlopige Predicted No Effect Concentrations. Deze conceptnormen en PNEC-waarden, en de afleiding van deze waarden, worden in bijlage 6 toegelicht. De afgeleide PNEC-waarden en conceptnormen lopen sterk uiteen, van 0,026 µg/L voor het antibioticum ofloxacin tot 320000 µg/L voor het vochtafdrijvende middel furosemide. Voor het synthetische vrouwelijke hormoon uit 'de pil', 17 alfa ethinyloestradiol, is de conceptnorm zelfs extreem laag met 0,035 ng/L. Dit is (ruim) onder de detectielimiet. Deze stof kan dus niet gevoelig genoeg gemeten worden om een risicobeoordeling te kunnen maken. Voor diclofenac, dat net als ethinyloestradiol als nieuwe prioritaire stof in de Kader Richtlijn Water is voorgesteld, liggen de concentraties in oppervlaktewater meestal onder de norm, terwijl de maxima de norm overschrijden. Concentraties in effluenten liggen gemiddeld 2 tot 3 keer boven de norm (Derksen, 2012). Van der Aa (2011c) vond op basis van een vergelijking van voorspelde milieuconcentraties met afgeleide voorlopige PNEC waarden voor 2 van de 13 onderzochte geneesmiddelen een risico, te weten voor het antibioticum amoxicilline en het synthetische hormoon ethinyloestradiol. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de milieuconcentraties berekend zijn op basis van consumptie en uitscheiding. Hierbij is geen rekening gehouden met afbraak in de waterzuivering. Penicillines zoals amoxicilline worden echter goed afgebroken in de waterzuivering waardoor het risico voor dit antibioticum wordt overschat.

# 6

## EFFECTEN VOOR DE MENS

### 6.1 RISICOBEOORDELING VAN BLOOTSTELLING AAN GENEESMIDDELEN IN DRINKWATER

Via drinkwater kunnen mensen blootgesteld worden aan zeer lage concentraties van geneesmiddelen en hun omzettingsproducten. Er bestaan geen wettelijke normen voor geneesmiddelen in drinkwater of drinkwaterbronnen. Er zijn echter wel signaleringswaarden, streefwaarden en voorlopige grenswaarden. Zo heeft het nieuwe Drinkwaterbesluit (2011) een signaleringswaarde van 1,0 µg/L voor alle antropogene stoffen gedefinieerd. Daarnaast wordt in het 'Q21' rapport op basis van het zogenoemde TTC concept (Threshold of Toxicological Concern) een streefwaarde van 0,1 µg/L, voor alle milieuvreemde stoffen die niet genotoxisch of hormoonverstorend zijn, gehanteerd (van der Kooij *et al.*, 2010). Dezelfde streefwaarden worden in het Donau- Maas- Rijn Memorandum gehanteerd (Wirtz *et al.* 2009). Deze norm is bewust zeer behoudend gekozen. Dit betekent dat waarden onder de streefwaarde veilig worden geacht maar dat een overschrijding niet direct wil zeggen dat er een risico is (zie bijlage 7). Concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater overschrijden bovengenoemde normen regelmatig (Kümmerer, 2009; Monteiro and Boxall, 2010; Roig, 2010; RIWA, 2011a).

Om nauwkeuriger te beoordelen of blootstelling aan deze stoffen effecten op de gezondheid heeft, kan een risicobeoordeling worden uitgevoerd. Bij het uitvoeren van een dergelijke risicobeoordeling wordt een voorlopige gezondheidkundige grenswaarde voor drinkwater afgeleid. De afleiding van deze grenswaarde wordt in detail besproken in bijlage 8. Wanneer de gemeten concentratie in drinkwater onder deze grenswaarde blijft, zijn er geen effecten op de gezondheid te verwachten. Valt de concentratie er boven, dan is aanvullend onderzoek aan te raden. Dergelijke grenswaarden zijn voor enkele tientallen geneesmiddelen bepaald. Deze grenswaarden liggen tussen de 1 µg/L voor de bètablokker bisoprolol en 415 mg/L voor het joodhoudende röntgencontrastmiddel iopamidol (Versteeg *et al.*, 2003 & 2007; Schriks *et al.*, 2010; van der Aa *et al.*, 2011a; De Jongh *et al.*, 2012). Het huidige onderzoek laat zien dat er een ruime marge bestaat tussen de afgeleide voorlopige gezondheidkundige grenswaarden en de concentraties van de gemeten en aangetroffen in drinkwater(bronnen).

### 6.2 HANDELSWIJZE VOOR BEPALEN VAN EFFECTEN VAN MENGSELS

Een gezondheidkundige grenswaarde voor drinkwater wordt gebaseerd op toxiciteitgegevens van één enkele stof. Een beperking van deze stofs specifieke risicobeoordeling is dat het effect van langdurige gelijktijdige blootstelling aan meerdere stoffen niet wordt meegenomen. Om toch een uitspraak te kunnen doen over mengseleffecten, hebben twee onderzoeken in de risicobeoordeling rekening houdt met stapeling van toxicologische effecten van stoffen, door het opstellen van gezondheidkundige grenswaarden voor groepen geneesmiddelen met eenzelfde werkingsmechanisme (van der Aa *et al.*, 2011a; De Jongh *et al.*, 2012). Bij deze aanpak wordt de somconcentratie van de geneesmiddelen en omzettingsproducten binnen een bepaalde groep vergeleken met de bijbehorende grenswaarde voor de betreffende groep. Deze groepsgrenswaarde wordt vastgesteld op het niveau van de laagste stofs specifieke

grenswaarde binnen een groep. Deze aanpak berust op het principe van dosis-additiviteit, waarbij theoretisch het totale effect gelijk is aan de concentratie maal de toxische potentie van een stof, gesommeerd over alle stoffen in het mengsel (Jonker *et al.*, 2004). Als bijvoorbeeld drie bètablokkers en een afbraakproduct van een van de bètablokkers met een concentratie van 0,1 µg/L worden aangetroffen worden deze concentraties opgeteld en als één waarde gezamenlijk getoetst.

Ook als rekening wordt gehouden met dosisadditie, en concentraties van de aangetoonde geneesmiddelen en omzettingsproducten per werkingsmechanisme worden gegroepeerd, blijven niveaus in drinkwater (bronnen) substantieel lager dan de afgeleide gezondheidskundige grenswaarden (van der Aa *et al.*, 2011a; De Jongh *et al.*, 2012).

Met mogelijke synergistische mengselinteracties, waarbij het gezamenlijke effect groter is dan de som der afzonderlijke delen, is echter geen rekening gehouden. Een recente publicatie laat echter zien dat dosisadditiviteit bij lage concentraties voornamelijk een rol speelt en dat synergetische effecten minder waarschijnlijk zijn (Boobis *et al.*, 2011). Toch blijft nader begrip van mengselinteracties tussen stoffen belangrijk voor het ontwikkelen en verbeteren van toekomstige gezondheidskundige grenswaarden.

## 7

## MOGELIJKE TECHNISCHE MAATREGELLEN

**7.1 KOSTEN VAN MAATREGELLEN VOOR (AANVULLENDE) ZUIVERING RWZI**

In de beleidsbrief (Tweede Kamer, 2007) is een aantal bronmaatregelen voorgesteld die ook al deels in gang gezet zijn (Tweede Kamer, 2009). Dit zijn maatregelen als Green Pharmacy (stimuleren van ontwikkeling van beter afbreekbare geneesmiddelen), voorlichting over afgifte van ongebruikte geneesmiddelen en doelmatig geneesmiddelengebruik. Daarnaast zijn ook technische maatregelen voorgesteld, namelijk emissiereductie door inzet van zuiveringstechnieken bij bronnen van geneesmiddelen naar het afvalwater (vóór aansluiting op riolering) en end-of-pipe zuiveringstechnische maatregelen (bij de rwzi's). De mogelijkheden voor zowel deze bronmaatregelen als end-of-pipe maatregelen zijn verkend.

Geneesmiddelen kunnen uit verschillende (deel)stromen verwijderd worden: urine, feces, een gecombineerde stroom van urine en feces, het afvalwater van zorginstellingen of bij de rwzi. Enkele (lopende) projecten waarbij (deel)stromen apart worden behandeld zijn:

1. SLIK – ontwikkeling van een zuiveringsconcept voor de gehele afvalwaterstroom van het ziekenhuis in samenwerking met de Isala Klinieken in Zwolle, het waterschap Groot Salland, Vitens, provincie Overijssel, gemeente Zwolle, STOWA en RIVM. Zie [http://www.wgs.nl/schoonwater/slik\(pills\)](http://www.wgs.nl/schoonwater/slik(pills)).
2. Sleen – separate inzameling urine bij een verzorgingshuis en verwijdering van geneesmiddelen hieruit door o.a. STOWA en waterschap Velt en Vecht. Zie [http://www.veltenvecht.nl/projecten/anders\\_plassen](http://www.veltenvecht.nl/projecten/anders_plassen).
3. Pharmafilter bij het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft – dit is een integraal concept voor de verwerking van afvalstromen uit ziekenhuizen en zorginstellingen, hierbij zijn het waterschap Delfland en STOWA betrokken. Zie [www.pharmafilter.nl](http://www.pharmafilter.nl).
4. SOURCE in Boxmeer – een onderzoek naar behandeling van menselijke en dierlijke urine voor terugwinning van fosfaat, verwijdering van stikstof en verwijdering van geneesmiddelen, hierbij zijn betrokken waterschap Aa en Maas, provincie Noord-Brabant, ZLTO, STOWA en het ministerie van Economische zaken, Landbouw en Innovaties (Mulder *et al.*, 2011).

In algemene zin kan opgemerkt worden dat de kosten van aanvullende zuiveringstechnieken met name gerelateerd zijn aan het te behandelen volume. Dit betekent dat het behandelen van geconcentreerde afvalwaterstromen kostentechnisch gunstig kan uitpakken. Voor biologische afvalwaterzuivering is met name de beluchting kostenbepalend. Deze kosten zijn echter gerelateerd aan de vuilvracht en niet aan het volume.

In bijlage 9 worden de voorkeurstechneken voor verwijdering van geneesmiddelen bij rwzi's weergegeven, zoals deze in Grontmij (2011a) zijn gedefinieerd. Het inzetten van extra zuiveringstechnieken bij alle rwzi's zou een jaarlijkse kostenpost van circa 800 miljoen euro bedragen wanneer uitgegaan wordt van een optimale inzet van ozon en actiefkool (77% verwijdering van de totaalvracht geneesmiddelen in het effluent van rwzi's). Een minder

vergaande verwijdering met alleen actiefkoolfiltratie zou neerkomen op circa 570 miljoen euro voor 60% verwijdering (Grontmij, 2011a).

Het is ook mogelijk een prioritering te maken van aan te pakken rwzi's. Dit kan op basis van reductie van vrachten humane geneesmiddelen naar het oppervlaktewater (vrachtbenadering) of op basis van de concentratie humane geneesmiddelen in het ontvangende water (concentratiebenadering). In Zwitserland is gekozen voor een combinatie van die twee benaderingen. Dat wil zeggen dat die rwzi's worden aangepakt met 1) een zuiveringscapaciteit >100.000 i.e., 2) waar het effluent een aanzienlijk aandeel (>10%) vormt van het ontvangende oppervlaktewater en 3) die lozen op wateren waarvan het oppervlaktewater wordt gebruikt als grondstof voor de drinkwaterbereiding<sup>8</sup>. De te maken keuze heeft een sterke invloed op de jaarlijkse kosten. Door Grontmij (2011a) worden voor Nederland de jaarlijkse kosten van de aanpak van alleen de grote rwzi's (> 100.000 i.e.) die lozen op kleine kwetsbare oppervlaktewateren op circa 90 miljoen euro geschat.

Om de kosten in een perspectief te plaatsen: in 2011 waren de netto zuiveringskosten afvalwater 46 euro per i.e., en werden er 22,5 miljoen i.e. verwerkt (mededeling Michael Bentvelsen, UvW). De jaarlijkse netto zuiveringskosten bedragen dus 1035 miljoen euro. De bovengenoemde zuiveringsopties betekenen een prijsstijging van de netto zuiveringskosten met 8,7 tot 77%.

## 7.2 KOSTEN VAN MAATREGELEN VOOR (AANVULLENDE) ZUIVERING DRINKWATERBEHANDELING

In Nederland wordt 58% van het drinkwater geproduceerd met grondwater, 37% uit oppervlaktewater en 6% uit oeverfiltraat (Geudens, 2012). Dit water wordt met allerlei combinaties van technieken gezuiverd. Humane geneesmiddelen komen na gebruik voornamelijk in het oppervlaktewater terecht. Het is dus relevant om je in eerste instantie te richten op productielocaties waar oppervlaktewater of oeverfiltraat als bron voor drinkwater worden gebruikt. Voor deze locaties kan worden bepaald in hoeverre de bron geneesmiddelen en andere microverontreinigingen bevat en in hoeverre de huidige zuiveringen deze stoffen verwijderd.

Een robuust zuiveringsproces in de drinkwaterbehandeling is opgebouwd uit meerdere barrières door verschillende technieken achter elkaar te schakelen. Welke specifieke combinatie van technieken het meest effectief is, hangt af van de samenstelling van het te zuiveren water (zoutgehalte, pH, aard en gehalte aan natuurlijk organisch materiaal, aanwezigheid van nitraat en bicarbonaat enz.). Het gehele zuiveringsproces inclusief additionele geavanceerde zuiveringstechnieken (zie paragraaf 4.3) bepaalt de verwijdering van geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen). Ten slotte kan worden bepaald wat deze additionele technieken (extra) kosten. Deze kosten worden bepaald door investeringen en allerlei operationele kosten voor energie, onderhoud, materialen en verwerking van reststromen.

Elke technologie heeft zijn specifieke voor- en nadelen. Actiefkoolfiltratie vergt bijvoorbeeld weinig energie, maar moet wel regelmatig thermisch geregenereerd worden waarbij ongeveer 10% van het materiaal verloren gaat. Hoe vaak deze regeneratie nodig is hangt af van de samenstelling van het water. Bij oevergrondwaterwinningen met een hoog organisch stofgehalte moet de kool één à twee keer per jaar worden geregenereerd terwijl de biologische

<sup>8</sup> <http://www.bafu.admin.ch/dokumentation/medieninformation/00962/index.html?lang=de&msg-id=35168>

actiefkoolfiltratie bij de drinkwaterzuiveringen in Amsterdam slechts één keer per twee jaar hoeft te worden geregenereerd. Actiefkoolfiltratie kost typisch tussen 10 en 20 Eurocent per m<sup>2</sup> gezuiverd water. Daarnaast kunnen ook andere adsorbentia worden gebruikt (Bauerlein *et al.* 2012a). Deze ‘nieuwe’ adsorbentia zijn echter nog niet op grote schaal verkrijgbaar, en hun regeneratiemogelijkheden en -kosten zijn tot op heden onbekend. Membraanprocessen zijn doorgaans duurder dan actiefkoolfiltratie, bovendien moet bij deze processen rekening worden gehouden met het ontstaan van een concentraatstroom, die soms verdere behandeling vergt en uiteindelijk ook geloosd moet worden. Geavanceerde oxidatieprocessen zijn eveneens duurder dan actiefkoolfiltratie. Bij deze techniek kunnen bovendien bijproducten gevormd worden, die mogelijk schadelijk kunnen zijn en met nageschakelde actiefkoolfiltratie verwijderd moeten worden (Heringa *et al.*, 2011).

Tot op heden is nog geen uitgebreide landelijke inventarisatie gedaan op welke locaties additionele zuiveringstechnieken zinvol zijn als men geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) uit het drinkwater wil weren. Tevens is nog niet bekend welke (combinaties van) geavanceerde zuiveringstechnieken per locatie het beste resultaat opleveren en welke investering en operationele kosten dit met zich mee brengt. Het is daardoor nu nog niet mogelijk om de kosten van maatregelen om geneesmiddelen uit het drinkwater te weren. Het ontbreken van deze gegevens vraagt om een inventarisatie van de kosten en baten van de toepassing van additionele zuiveringstechnieken op drinkwaterproductielocaties in Nederland.

# 8

## SYNTHESE

### 8.1 SAMENVATTING

In gerichte onderzoeken en brede screenings in binnen- en buitenland is een groot scala aan geneesmiddelen aangetroffen in de waterketen. Meer recent worden ook afbraakproducten van geneesmiddelen onderzocht. Deze ontstaan in mens, waterzuivering en milieu. Het blijkt dat deze stoffen in vergelijkbare concentraties als hun moederstoffen in de waterketen kunnen voorkomen.

Veruit de belangrijkste route van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater is via de rwzi: na gebruik worden geneesmiddelen uitgescheiden en komen via het riool op rwzi terecht. Van de geneesmiddelen in het rwzi influent is het grootste deel afkomstig uit woonwijken. Over het algemeen is minder dan 10% afkomstig uit ziekenhuizen, 1-5% uit andere zorginstellingen, terwijl de bijdrage vanuit de industrie is minimaal is. Lokaal kan de relatieve bijdrage van de deze bronnen echter sterk verschillen.

De rwzi verwijdert een groot deel van de geneesmiddelen (gemiddeld 65%). De rest wordt dus met het effluent geloosd op het oppervlaktewater. In het effluent worden tot meer dan 100 µg/L geneesmiddelen aangetroffen. Het antidiabeticum metformine en het afbraakproduct guanylurea, röntgencontrastmiddelen, bètablokkers, pijnstillers, anti-epileptica en antibiotica leveren hier de grootste bijdrage aan. Typische concentraties in grote rivieren bedragen enkele µg/L, terwijl concentraties in kleinere oppervlaktewateren die zwaar door rwzi effluenten worden belast tot enkele tientallen µg/L worden gemeten. Meestal worden in grondwater geen geneesmiddelen aangetroffen. In oeverfiltraat worden van een aantal zeer mobiele en persistente geneesmiddelen en afbraakproducten enkele tientallen en soms honderden ng/L aangetroffen. In drinkwater worden soms sporen (ng/L niveau) van geneesmiddelen aangetroffen. De aangetroffen concentraties en vrachten in de grote rivieren blijken voor individuele geneesmiddelen ten minste zo hoog als de 'klassieke' stoffen zoals prioritair stoffen uit de Europese Kaderrichtlijn Water.

Op dit moment ontbreekt een officieel (wettelijk) toetsingskader om het voorkomen van geneesmiddelen in de waterketen te beoordelen. Er zijn echter wel signaleringswaarden en streefwaarden geformuleerd, en voorlopige 'Predicted No Effect Waarden' afgeleid. Het nut en de noodzaak van emissiereducerende maatregelen levert veel discussie op. Hierbij spelen twee belangen: het belang van een goede oppervlaktewaterkwaliteit, d.w.z. het ecologische doel, en het belang van schone bronnen voor de drinkwaterbereiding, d.w.z. de volksgezondheid.

Over het voorkomen en de risico's van afbraakproducten is echter nog weinig bekend. Waargenomen effecten kunnen een sterke motivatie zijn voor implementatie van emissiereducerende maatregelen. Op dit moment ontbreekt een consistente strategie voor monitoring van effecten van geneesmiddelen (en andere microverontreinigen) in afvalwater, oppervlaktewater en drinkwater. Gezien de aard van de blootstelling en de stoffen dient de



beoordeling van effecten zich te richten op chronische blootstelling, effecten gebaseerd op het werkingsmechanisme (specifieke effecten) en effecten van complexe mengsels van stoffen. Dit vraagt om een andere manier van monitoren. De biologische meetmethoden voor dergelijke effecten zijn deels nog in ontwikkeling. De resultaten wisselen, en er zijn nog de nodige onzekerheden en onduidelijkheden. Echter, op basis van de huidige kennis, zijn effecten in afvalwater en oppervlaktewater bij milieuconcentraties reëel als de chronische, specifieke en mengseffecten worden meegenomen in de risicobeoordeling van geneesmiddelen. De humane risico's van aangetroffen concentraties van individuele geneesmiddelen in drinkwater wordt gering geacht. Toch is hun aanwezigheid in het drinkwater ongewenst omdat effecten van complexe mengsels moeilijk zijn in te schatten. Hier geldt het voorzorgsprincipe.

De rwzi is een logisch aangrijppunt voor emissiereducerende maatregelen. Dergelijke maatregelen leiden tot een verbetering van de waterkwaliteit dit heeft voordelen voor de ecologie en de zuiveringsinspanning voor de productie van drinkwater. Het uitbreiden van een zuivering met bijvoorbeeld oxidatieve en adsorptieve zuiveringsstappen kan maximaal leiden tot een stijging van de netto jaarlijkse kosten van de afvalwaterbehandeling van ca. 1 miljard tot ca. 1,8 miljard, d.w.z. een stijging van 77% bij aanpassing van alle rwzi's. Indien andere keuzes worden gemaakt, bijvoorbeeld door slechts een deel van de rwzi's aan te passen, of minder vergaande zuivering toe te passen, vallen de kosten lager uit. Een groot voordeel is dat met maatregelen bij de rwzi naast geneesmiddelen ook de emissie van een breed scala aan andere microverontreinigingen die afkomstig zijn uit persoonlijke verzorgingsproducten of huishoudelijke producten, zoals weekmakers, brandvertragers, conserveringsmiddelen, geurstoffen, biociden en UV-filters, wordt gereduceerd. De Nederlandse rwzi's zijn echter niet de enige bron van microverontreinigingen in de waterketen. Ook via de atmosfeer en door uit- en afspoeling komen microverontreinigingen in het oppervlaktewater terecht. Bovendien komt een belangrijk deel van de microverontreinigingen in het oppervlaktewater vanuit het buitenland Nederland binnen. Eventuele emissiereducerende maatregelen zullen dus internationaal (per stroomgebied) moeten worden genomen. Bovendien blijft het wenselijk om tegelijkertijd geneesmiddelen bij de bron aan te pakken door bijvoorbeeld beter afbreekbare geneesmiddelen te ontwikkelen (Green Pharmacy), minder voor te schrijven of bij keuze uit meerdere middelen voor de minst milieubelastende te kiezen.

## 8.2 KENNISLACUNES

De bronnen en emissieroutes van geneesmiddelen zijn goed bekend. Fluctuaties in emissie, zuiveringsefficiëntie en hydrologische omstandigheden kunnen echter leiden tot grote verschillen in concentraties in ruimte en tijd. In het buitenland worden vrachten van geneesmiddelen in stroomgebieden regelmatig gemodelleerd. Dergelijke gebiedsstudies ontbreken voor het Nederlandse watersysteem nog grotendeels.

Daarnaast behoeft de vorming, persistentie en effecten van afbraakproducten, die ontstaan in mens, rwzi, oppervlaktewater en drinkwaterbereiding meer aandacht. Er is namelijk nog weinig van deze categorie stoffen bekend, terwijl hun milieuconcentraties vergelijkbaar met hun moederstoffen zijn, en ze persistent en toxisch kunnen zijn.

De toxicologische beoordeling van stoffen geschiedt meestal op individueel niveau. Geneesmiddelen, afbraakproducten (en andere afvalwatergerelateerde stoffen) komen echter voor in een complex mengsel waarvan de lange termijn effecten voor (met name) het ecosysteem nog onvoldoende bekend zijn.

De verwijderingsefficiëntie van geneesmiddelen (en andere afvalwatergerelateerde stoffen) door verschillende zuiveringstechnieken zijn deels in kaart gebracht. Op basis hiervan zijn generieke verwijderingspercentages voor verschillende zuiveringstechnieken afgeleid. Er zijn echter grote verschillen tussen stoffen, zuiveringen en in de tijd. De sturende factoren, d.w.z. stoffeigenschappen, zuiveringsontwerp en bedrijfsvoering, seizoensinvloeden en/of hydraulische omstandigheden, worden nog onvoldoende begrepen. Het is wenselijk om op basis van recente onderzoeken in binnen- en buitenland een gefundeerde afweging van de technische en financiële aspecten te maken. Hierbij dient ook rekening te worden gehouden met energiegebruik, CO<sub>2</sub> uitstoot, hergebruik van grondstoffen als stikstof en fosfaat en het ontstaan van afvalstromen. Deze afweging zal per locatie en situatie verschillen. De verwachting is dat het maken van dergelijke afwegingen binnen enkele jaren goed mogelijk is.

### 8.3 AANDACHTSPUNTEN

Deze kennismontage laat zien dat er veel bekend is van het voorkomen en gedrag van humane geneesmiddelen in de waterketen. De kennis van de risico's is beperkter. De kennismontage kan de basis vormen voor het vormgeven van onderzoek en beleid op korte en lange termijn. Hiervoor zijn een aantal aandachtspunten geformuleerd.

#### GEEN TOETSINGSKADER

Op dit moment bestaan binnen de wettelijke kaders nog geen normen voor geneesmiddelen in de waterketen. Generieke signaleringswaarden en streefwaarden worden echter regelmatig overschreden. Het ontbreken van een wettelijk toetsingskader kan als belemmering voor het nemen van maatregelen gezien worden, omdat het zonder toetsingskader lastig is om de vraag 'hoe erg is de aanwezigheid van deze concentraties geneesmiddelen in het water?' goed te kunnen beantwoorden, en daarmee de noodzaak tot het nemen van maatregelen te onderbouwen. Dit vraagt om de afleiding van normen en vastlegging van normen in wettelijke kaders, of het gebruik van alternatieven daarvoor zoals streefwaarden, Predicted No Effect Concentrations (PNECs) of biologische effectmetingen.

#### NIET-TECHNISCHE MAATREGELLEN

Niet-technische emissiereducerende maatregelen, zoals bijvoorbeeld genoemd in de beleidsbrief (Tweede Kamer, 2007), vallen buiten de scope van deze kennismontage. Dit betekent echter niet dat deze maatregelen niet van belang zijn voor het terugbrengen van de emissie van geneesmiddelen.

#### DRINKWATER VAN ONBERISPELIJKE KWALITEIT

Ondanks dat voorlopige toxicologische evaluaties "geruststellend" uitwijzen, dat de gehalten ver beneden de risicowaarden liggen, hanteren drinkwaterbedrijven het voorzorgsprincipe: drinkwaterbedrijven leveren water van onberispelijk kwaliteit. Aanwezigheid van geneesmiddelen en andere stoffen in de bronnen en het reine water past daar niet bij. De genoemde onzekerheden rondom afbraakproducten, mengseltoxiciteit en artikel 7 van de KRW zijn hierbij mede leidend.

#### SAMENHANG MET ANDERE MICROVERONTREINIGINGEN

Maatregelen voor emissiereductie van geneesmiddelen kunnen niet los gezien worden van overige microverontreinigingen. In het effluent van een rwzi zijn de vrachten van 'andere' microverontreinigingen, zoals weekmakers, brandvertragers, conserveringsmiddelen, geurstoffen, biociden en UV-filters, vele malen groter (> 10 maal) dan de vrachten humane genees-

middelen (Grontmij, 2011a). Verbeterde verwijdering van geneesmiddelen in de rwzi leidt ook tot een emissiereductie van ‘andere’ afvalwater-gerelateerde microverontreinigingen. Met dergelijke maatregelen worden emissies van microverontreinigen, zoals gewasbeschermingsmiddelen, bepaalde industriële stoffen, verbrandingsproducten en veterinaire geneesmiddelen echter niet of nauwelijks gereduceerd. De emissieroutes van deze stofgroepen verlopen immers niet primair via afvalwaterstromen.

### **SAMENWERKING IN BINNEN- EN BUITENLAND**

Meer dan de helft van de vracht geneesmiddelen in Rijn en Maas komt uit het buitenland. Om de oppervlaktewaterkwaliteit in Nederland te verbeteren is het ook noodzakelijk dat de vracht vanuit het buitenland terug wordt gebracht. Stroomopwaarts langs de Rijn in Zwitserland<sup>9</sup> worden al concrete maatregelen genomen en is nationaal beleid in voorbereiding. Daarnaast worden in Duitsland op verschillende plekken op lokaal initiatief rwzi's uitgebreid met extra zuiveringsstappen<sup>10</sup>. Hierdoor zal de vracht die via de Rijn Nederland binnen komt in de toekomst waarschijnlijk afnemen. In het Maasstroomgebied (België) richt men zich nog voornamelijk op het aansluiten van een groter aandeel van de huishoudens op rwzi's en het verbeteren van (de capaciteit) van zuiveringen (SPGE, 2006).

Het feit dat een belangrijk deel van de vracht geneesmiddelen in de grote rivieren uit het buitenland afkomstig is, vraagt om internationale samenwerking binnen de stroomgebieden om gezamenlijk de emissie terug te dringen.

### **PRIORITERING (WELKE STOFFEN VERDIENEN MEER AANDACHT)**

De analyselijsten met geneesmiddelen zijn historisch gegroeid, waarbij in eerste instantie een aantal stoffen en stofgroepen werden uitgekozen waarvan verwacht werd dat ze aangetroffen konden worden, en waarvoor analysemogelijkheden waren. Jarenlang heeft het onderzoek zich rond deze stoffen en stofgroepen geconcentreerd. Geleidelijk kwam het besef dat dit mogelijk vanuit concentraties, vrachten en/of (eco)toxiciteit niet altijd de stoffen met de grootste risico's waren.

Binnen diverse kaders is geprobeerd een prioritering binnen de stofgroep geneesmiddelen te maken (Mons *et al.*, 2003; Derksen *et al.*, 2007; de Voogt *et al.*, 2009; van der Aa *et al.*, 2011b; van der Aa *et al.*, 2011c; STOWA, 2011c; AquaSense, 2003; Roos *et al.*, 2012; NORMAN, 2009; Besse & Garric, 2007), meestal op basis van een inschatting van zowel de blootstelling als de toxiciteit. Deze prioriteringen geven sturing aan meetprogramma's en effectstudies. Bovendien dragen ze bij aan een betere onderbouwing van de risico's van geneesmiddelen voor mens en milieu.

Wat opvalt is dat stoffen die op het zenuwstelsel werken en hart- en vaatmiddelen meestal hoog scoren in de diverse milieuprioriteringen (STOWA, 2007a; STOWA 2011c; AquaSense, 2003; Roos *et al.*, 2012, Besse & Garric, 2007). In metingen die in 2011 in het kader van FATE-SEES (een Europees brede monitoringcampagne van rwzi-effluenten) zijn uitgevoerd, zijn een

9 In Zwitserland is de planvorming voor maatregelen in een vergevorderd stadium uitgewerkt. Het parlement heeft besloten om vergaande zuiveringstechnieken te gaan toepassen op:

- rwzi's met een zuiveringscapaciteit >100.000ie;
- rwzi's waarvan het effluent een aanzienlijk aandeel (>10%) vormt van het ontvangende oppervlaktewater;
- rwzi's die lozen op wateren waarvan het oppervlaktewater wordt gebruikt als grondstof voor de drinkwaterbereiding.

De rwzi's zullen over een periode van 15 jaar worden aangepast. Hiervoor zijn twee technieken voorgesteld: 1) Poederkool gevolgd door zandfiltratie en 2) Ozon plus een biologisch zandfilter. De voorziene kosten voor een rwzi van 100.000 ie zijn respectievelijk € 21,- en 9,10 euro per i.e.. Het voorstel voor het financieringssysteem voor bovenstaande maatregelen, op basis van het principe 'de vervuiler betaalt', ligt tot augustus 2012 ter inzage. Voor de laatste stand van zaken zie [www.bafu.admin.ch](http://www.bafu.admin.ch).

10 Zie <http://www.masterplan-wasser.nrw.de>.

aantal nog niet eerder gemeten geneesmiddelen meegenomen. Middelen voor het zenuwstelsel en de hart- en vaatmiddelen worden hierbij in opvallend hoge concentraties aangetroffen. Deze stofgroepen verdienen dus zeker extra aandacht.

#### SLECHTS EEN BEPERKT AANTAL STOFFEN KAN WORDEN ONDERZocht

Slecht ongeveer een kwart van de gebruikte geneesmiddelen is op dit moment onderzocht in het milieu en/of drinkwater. Door het ontbreken van analysemethoden is het niet mogelijk om alle geneesmiddelen in de waterketen te meten. Dat is ook niet persé nodig omdat de aanwezigheid van een bepaalde set geneesmiddelen een indicator kan zijn voor de aanwezigheid van andere geneesmiddelen en afbraakproducten. Er zijn verschillende geneesmiddelen gesuggereerd als tracer voor de belasting van grondwater en oppervlaktewater met afvalwater. Deze zijn o.a. carbamazepine, iopamidol, amidotrizoïnezuur, sulfamethoxazol, fenazon, propyfenazon, primidon en crotamiton (Fenz *et al.*, 2005a; Fenz *et al.*, 2005b; Clara *et al.*, 2004; Kahle *et al.*, 2009; Kuroda *et al.*, 2012; Scheurer *et al.*, 2011; Sadezky *et al.*, 2008; Nakada *et al.*, 2008). Tevens kunnen zoetstoffen zoals acesulfaam-K ook als tracer voor afvalwater belasting (inclusief geneesmiddelen) worden gebruikt (Lange *et al.* 2012). Clofibrinezuur kan een indicator zijn voor historische belasting met afvalwater (Sadezky *et al.*, 2008).

#### 8.4 AANBEVELINGEN

- De monitoringdata van geneesmiddelen is erg verspreid. Het koppelen van databases zou de data beter toegankelijk en ontsloten maken. Ook is het mogelijk om alle Nederlandse monitoringdata op te nemen in de EMPODAT database van het Europese NORMAN-netwerk<sup>11</sup>. Opname van gegevens in de EMPODAT database maakt het mogelijk om deze te vergelijken met data uit andere Europese landen. Bovendien wordt de monitoringdata gebruikt voor de Europese prioritering van 'nieuwe stoffen'.
- Een toetsingskader maakt het beter mogelijk om het voorkomen en de risico's van geneesmiddelen in de waterketen te duiden. Dit vraagt voor de lange termijn om de afleiding van normen. Op de korte termijn kunnen alternatieven voor normen gebruikt worden zoals streefwaarden, Predicted No Effect Concentrations (PNECs), biologische effectmetingen of een voorzorgwaarde zoals de 'Threshold of Toxicological Concern'. Zo zouden PNEC-waarden gebruikt kunnen worden die zijn afgeleid in het Swedish Environmental Classification and Information System (SECIS) for pharmaceuticals ([www.fass.se](http://www.fass.se)) of die de komende jaren worden afgeleid in het NORMAN netwerk als activiteit van de Werkgroep Prioritering ([www.norman-netwerk.net](http://www.norman-netwerk.net)). Een ander alternatief is het afleiden van effectgerichte normen op basis van biologische effectmetingen.
- Effecten in afvalwater en drinkwater kunnen gemeten worden met een integrale meetstrategie, waarbij chemie en biologische effectmetingen worden gecombineerd. Er zijn diverse redenen om mede in te zetten op biologische effectmetingen, onder andere:
  - a) omdat er slechts een beperkt aantal chemische stoffen gemeten (kunnen) worden,
  - b) het uiteindelijk om de effecten van alle verontreinigingen samen gaat (waarbij het voor het risico minder relevant is welke individuele stoffen verantwoordelijk zijn voor het effect),
  - c) het aantonen van effecten een belangrijke motivatie is om maatregelen te nemen,
  - d) de inzet van specifieke bioassays (d.w.z. bioassays die een bepaald werkingsmechanisme meten, inzicht geven in het soort risico's, welke stofgroepen verantwoordelijk zijn en daarmee samenhangend wat de mogelijke bronnen zijn, en welke maatregelen kunnen worden genomen).

<sup>11</sup> De EMPODAT database bevat monitoringdata van 'nieuwe stoffen' in Europese milieumonsters. Op dit moment is er nog discussie over of drinkwaterdata ook in deze database opgenomen zal worden.

Bij toekomstige meetprogramma's is een focus op die effectmetingen die ook inzicht geven in de aanwezigheid en effecten van specifieke groepen van nieuwe stoffen daarom gewenst. Daarnaast kunnen, voor zowel chemische als biologische bepalingen, ook bemonsteringsmethoden worden ingezet die inzicht geven in de concentraties gedurende langere tijd (passieve sampling).

- De kennis van de verwijderingsefficiëntie van geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) door verschillende zuiveringstechnieken en de sturende factoren (stofeigenschappen, zuiveringsontwerp en bedrijfsvoering, seizoensinvloeden en/of hydraulische omstandigheden) dienen beter te worden uitgewerkt. Aanbevolen wordt om op basis van recente onderzoeken in binnen- en buitenland de technische aspecten en kosteneffectiviteit verder uit te werken en het totaalbeeld te schetsen. Hierbij dienen ook aspecten als energiegebruik, CO<sub>2</sub> uitstoot, hergebruik van grondstoffen als stikstof en fosfaat en het ontstaan van afvalstromen te worden meegewogen.
- Het geschetste algemene beeld kan per locatie sterk verschillen. Gebiedstudies, waarbij lokale gebiedskennis wordt meegenomen, brengen de lokale situatie in beeld en maken het mogelijk de locaties en de maatregelen gebiedsgericht te prioriteren.
- De internationale samenwerking om de emissie van geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) op stroomgebiedniveau terug te dringen dient verder verstrekt en uitgebreid te worden.

# LITERATUUR

Abegglen C., Escher B., Häner A., Ort O. & Schärer M. (2010). Ozonung von gereinigtem Abwasser zur Elimination von organischen Spurenstoffen. Großtechnischer Pilotversuch Regensdorf (Schweiz). KA Korrespondenz Abwasser, Abfall 57(2): 155-160.

Ågerstrand M., Rudén C. (2010). Evaluation of the accuracy and consistency of the Swedish Environmental Classification and Information System for pharmaceuticals. *Sci Total Environ* 408: 2327-2339.

Ankley G.T., Black M.C., Garric J., Hutchinson T.H. and Iguchi T. (2005). A framework for assessing the hazard of pharmaceutical materials to aquatic species. In: R.T. Willieam (Ed.). *Science for assessing the impacts of human pharmaceutical materials on aquatic ecosystems*, SETAC Press, Pensacola, FL. pp. 183-238.

AquaSense (2003). Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen Plan van aanpak. In opdracht van: Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA). AquaSense, Amsterdam. Rapportnummer: 1690-4.

Backhaus T., Porsbring T., Arrhenius A., Brosche S., Johansson P. & Blanck H. (2011). Single-substance and mixture toxicity of five pharmaceuticals and personal care products to marine periphyton communities. *Environ Toxicol Chem.* 30(9): 2030-2040.

Bauerlein P.S., Mansell J.E., ter laak T.L., de Voogt P. (2012a). Sorption behavior of charged and non-charged polar organic compounds on SPE materials – Which functional group governs sorption? *Environmental Science & Technology*, 954-961.

Bauerlein P.S., ter Laak T.L., Hofman-Caris R.C.H.M., de Voogt P., Droge S.T.J. (2012b). Removal of charged micropollutants from water by ion-exchange polymers – effects of competing electrolytes. *Water Research* 46:5009-5018.

Berninger J.P., Du B., Connors K.A., Eytcheson S.A., Kolkmeier M.A., Prosser K.N., Valenti T.W. Jr, Chambliss C.K., Brooks B.W. (2011). Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem.* 30(9): 2065-2072.

Besse J.P. & Garric J. (2007). Médicaments à usage humain: risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales. Cemagraf, Agence de l'Eau R.M.C., Lyon, 241 p.

Binelli A., Parolini M., Cogni D., Pedriali A., Provini A. (2009). A multi-biomarker assessment of the impact of the antibacterial trimethoprim on the non-target organism Zebra mussel (*Dreissena polymorpha*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 150(3): 329-336.

Blom, A.Th.G., de Bruijn J.C.M.J. & de Jong J.G.A.M. (1995). *Verspilling*. Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, Utrecht.

Boobis, A., Budinsky R., Collie S., Crofton K., Embry M., Felter S., Hertzberg R., Kopp D., Mihlan G., Mumtaz M., Price P., Solomon K., Teuschler L., Yang R., Zaleski R., (2011). Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology* 41, 369-383.

- Boxall A., Backaus T., Brooks B., Gouy D., Hickman S., Kidd K., Metcalfe C., Netherton M., Parrott J., Smith E., Straub J.O. and Weeks J. (2008). Report on environmental impact and health effects of PPs, KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental waters). European Project FP6, contract nr 036864. Deliverable number: D4.2.
- Bouchard B., Gagné F., Fortier M., Fournier M. (2009). An in-situ study of the impacts of urban wastewater on the immune and reproductive systems of the freshwater mussel *Elliptio complanata*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 150(2): 132-140.
- Bundschuh M., Pierstorf R., Schreiber W.H., Schulz R. (2011). Positive Effects of Wastewater Ozonation Displayed by in Situ Bioassays in the Receiving Stream. *Environ Sci Technol.* 45(8): 3774–3780.
- Clara M., Strenn B., & Kreuzinger N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Res.* 38(4):947-954.
- Clara M., Strenn B., Gans O., Martinez E., Kreuzinger N. and Kroiss H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Research* 39(19): 4797-4807.
- Cleuvers M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects - Short communication. *Toxicology Letters* 142(3): 185-194.
- Contardo-Jara V., Krueger A., Exner H.J., Wiegand C. (2009). Biotransformation and antioxidant enzymes of *Dreissena polymorpha* for detection of site impact in watercourses of Berlin. *J Environ Monit.* 11(6): 1147-1156.
- Contardo-Jara V., Pflugmacher S., Nützmann G., Kloas W. and Wiegand C. (2010). The  $\beta$ -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha*. *Environmental Pollution* 158(6): 2059-2066.
- Cunningham V.L., Buzby M., Hutchinson T., Mastrocco F., Parke N. and Roden N. (2006). Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: next steps. How do human pharmaceuticals get into the environment, and what are their effects? *Environmental Science & Technology* 40(11): 3456-3462.
- de Graaff M., Hofman-Caris, R., Bäuerlein, P. (2011). Affinity adsorption for the removal of micropollutants from (waste)water – a feasibility study. KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, The Netherlands.
- de Jongh C.M., Kooij, P.J., 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. *Science of the Total Environment* 427-428, 70-77.
- de Voogt P., Janex-Habibi, M.L., Sacher, F., Puijker, L.M., Mons, M. (2009). Development of a common priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle. *Water Sci Technol* 59, 39-46.
- DellaGreca M., M. Brigante, M. Isidori, A. Nardelli, L. Previtiera, M. Rubino & F. Temussi (2004). Phototransformation and ecotoxicity of the drug Naproxen-Na. *Environmental Chemistry Letters* 1(4): 237-241,
- Derksen J.G.M. & Roorda J.H. (2005). Ketenanalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu. In opdracht van het Ministerie van Volksgezond, Ruimtelijke Ordening en milieu (VROM). Grontmij, Amsterdam/De Bilt/Houten. Grontmij rapportnummer 9908421.

- Derksen J.G.M. (2012). Overview of European monitoring results of E2, EE2 and diclofenac in relation to the new EQS. Prepared by Anja Derksen, AD eco advice, Amsterdam, the Netherlands, Februari 7th, 2012 commissioned by the Dutch Association of Regional Water Authorities.
- Dietrich S., Dammel S., Ploessl F., Bracher F. & Laforsch C. (2010a). Effects of a pharmaceutical mixture at environmentally relevant concentrations on the amphipod *Gammarus fossarum*. *Marine and Freshwater Research* 61(2) 196–203.
- Dietrich S., Ploessl F., Bracher F. & Laforsch C. (2010b). Single and combined toxicity of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations in *Daphnia magna* – A multigenerational study. *Chemosphere* 79(1): 60-66.
- DeLorenzo M.E. & Fleming J. (2008). Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals and personal care products on the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*. *Arch Environ Contam Toxicol.* 54(2):203-210.
- EC (2001). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- EC (2004). Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (text with EEA relevance).
- Elzen J.J.M. den & A. Malsch (2009). Broninventarisatie Rijnlandse probleemstoffen. Emissie vanuit de AWZI's. Hoogheemraadschap van Rijnland, Leiden.
- EMA (2006a). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMA/CHMP/SWP/4447/00. European Medicines Evaluation Agency, London.
- EMA (2006b). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 1. European Medicines Evaluation Agency, London.
- ECHA (2008). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characteristics of dose [concentration]-response for environment. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Report no. R.10. 65 pp.
- Escher B.I., Bramaz N., Eggen R.I., Richter M. (2005). In vitro assessment of modes of toxic action of pharmaceuticals in aquatic life. *Environ Sci Technol.* 39(9): 3090-3100.
- Escher B.I., Bramaz N., Richter M. & Lienert J. (2006). Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environ Sci Technol.* 40(23): 7402-7408.
- Escher B., Baumgartner R., Lienert J., Fenner K. (2008a). Predicting the ecotoxicological effects of transformation products. *Hdb Env Chem* 2.
- Escher B.I., Bramaz N., Quayle P., Rutishauser S., Vermeirssen E.L. (2008b). Monitoring of the ecotoxicological hazard potential by polar organic micropollutants in sewage treatment plants and surface waters using a mode-of-action based test battery. *J Environ Monit.* 10(5): 622-631.
- Escher B.I., Bramaz N., Ort C. (2009). Monitoring the treatment efficiency of a full scale ozonation on a sewage treatment plant with a mode-of-action based test battery. *J Environ Monit.* 11(10): 1836-1846.



Escher B.I., Bramaz N., Lienert J., Neuwoehner J. & Straub J.O. (2010). Mixture toxicity of the antiviral drug Tamiflu ((R)) (oseltamivir ethylester) and its active metabolite oseltamivir acid. *Aquat Toxicol.* 96(3): 194-202.

Escher B.I., Fenner, K. (2011). Recent Advances in Environmental Risk Assessment of Transformation Products. *Environmental Science & Technology* 45, 3835-3847.

European Commission (2012). Proposal for a directive of the European Parliament and of the Council, amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. COM(2011) 876 final.

Fent K., Weston, A.A., Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76, 122-159.

Fent K., A.A. Weston & D. Caminada (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76(2): 122-159. Erratum in *Aquatic Toxicology* 78(2): 207.

Fenz R., Blaschke A.P., Clara M., Kroiss H., Mascher D., Zessner M. (2005). Monitoring of carbamazepine concentrations in wastewater and groundwater to quantify sewer leakage. *Water Sci Technol.* 2005;52(5):205-13.

Fenz R, Blaschke A.P., Clara M., Kroiss H., Mascher D., Zessner M. (2005). Quantification of sewer exfiltration using the anti-epileptic drug carbamazepine as marker species for wastewater. *Water Sci Technol.* 2005;52(9):209-17.

Flaherty C.M. & S.I. Dodson (2005). Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere* 61(2): 200-207.

Foekema et al. (2012a). De invloed van moerassystemen op de milieukwaliteit van rwzi effluent en aanbevelingen tot optimalisering. IMARES rapport C005/12.

Foekema E.M., H.V. Winter, F. Kleissen, O.A. van Keeken, A.D. Rippen & D.M.E. Slijkerman (2012b). Vismigratie en lozingspluimen: Samenvattend rapport. IMARES Wageningen UR, Den Helder. Rapport C077/11. In opdracht van Innovatieprogramma Kaderrichtlijn Water van het ministerie van Infrastructuur en Milieu.

Fong P.P. (1998). Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Bull.* 194: 143-149.

Fong P.P., P.T. Hulminksi & L.M. D'Urso (1998). Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs). *The Journal of Experimental Zoology* 280: 260-264.

Fong P.P. (2001). Antidepressants in aquatic organisms: a wide range of effects. In: C.G. Daughton & T.L. Jones-Lepp (eds.). *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues*, Symposium Series 791; American Chemical Society: Washington, D.C.. ACS/Oxford University Press. p264-281.

Franzellitti S, Buratti S., Valbonesi P., Capuzzo A., Fabbri E. (2011). The  $\beta$ -blocker propranolol affects cAMP-dependent signaling and induces the stress response in Mediterranean mussels, *Mytilus galloprovincialis*. *Aquat Toxicol.* 101(2): 299-308.

Fritzmann C., Löwenberg, J., Wintgens, T., Melin, T. (2007). State-of-the-art of reverse osmosis desalination. *Desalination* 216, 1-76.

- Gagné F. and Blaise C. (2003). Effects of municipal effluents on serotonin and dopamine levels in the freshwater mussel *Elliptio complanata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 136(2): 117-125.
- Gagné F., Blaise C., Fournier M. and Hansen P.D. (2006). Effects of selected pharmaceutical products on phagocytic activity in *Elliptio complanata* mussels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 143(2): 179-186.
- Gagné F., Blaise C., André C., Gagnon C., Salazar M. (2007a). Neuroendocrine disruption and health effects in *Elliptio complanata* mussels exposed to aeration lagoons for wastewater treatment. *Chemosphere* 68(4): 731-743.
- Gagné F., Cejka P., André C., Hausler R., Blaise C. (2007b). Neurotoxicological effects of a primary and ozonated treated wastewater on freshwater mussels exposed to an experimental flow-through system. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 146(4): 460-470.
- Gagné F., André C., Gélinas M. (2010). Neurochemical effects of benzodiazepine and morphine on freshwater mussels. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 152(2): 207-214.
- Gezondheidsraad (2001). Advies Milieu-risico's van geneesmiddelen. Gezondheidsraad 2001/17.
- Geudens P.J.J.G. (2012). Drinkwaterstatistieken 2012 - de watercyclus van bron tot kraan. Vewin (Vereniging van waterbedrijven in Nederland), Rijswijk, the Netherlands.
- Ginebreda A., Muñoz I., de Alda M.L., Brix R., López-Doval J., Barceló D. (2010). Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment International* 36(2):153-162.
- Green R.E., Taggart M.A., Das D., Pain D.J., Sashi Kumar C., Cunningham A.A., Cuthbert R. (2006). Collapse of Asian vulture populations: Risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle. *Journal of Applied Ecology* 43, 949-956.
- Grontmij | AquaSense (2007) Onderzoek zandfiltratie rwzi Steenwijk: Onderzoek aan de verwijdering van metalen, geneesmiddelen en hormoonverstorende activiteit door zandfiltratie. In opdracht van waterschap Reest en Wieden. Rapportnummer 217755.
- Grontmij | AquaSense (2008) Monitoring hormonen en geneesmiddelen: Analyses van effluent en oppervlaktewater. Rapport in opdracht van Waterschap de Dommel. Rapportnummer 239607.
- Grontmij | AquaSense (2009) Onderzoek hormoonverstoorders en geneesmiddelen: rwzi Steenwijk, rwzi Echten en ziekenhuis Bethesda in Hoogeveen. Rapport in opdracht van waterschap Reest en Wieden. Rapportnummer 261572.
- Grontmij (2011b). Verbetering schatting effluentvrachten RWZI's. Aanbevelingen effluentvrachten voor EmissieRegistratie op basis van de Watson database. Grontmij, Amsterdam. Rapportnummer: 311275
- Guler Y. & Ford A.T. (2010). Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquat Toxicol.* 99(3): 397-404.
- Halling-Sørensen B. (2000). Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40: 731-739.

- Henry T.B. & M.C. Black (2007). Mixture and single-substance acute toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ Toxicol Chem.* 26(8): 1751-1755.
- Heringa M.B., Harmsen D.J.H., Beerendonk E.F., Reus A.A., Krul C.A.M., Metz D.H., Ijpelaar G.F. (2011). Formation and removal of genotoxic activity during UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-GAC treatment of drinking water. *Water Research In Press*, Corrected Proof.
- Hoeger B., Köllner B., Dietrich D.R., Hitzfeld B. (2005). Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). *Aquat Toxicol.* 75(1):53-64.
- Hofman-Caris C.H.M., Beerendonk, E.F. (2011). New concepts of UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation; KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, the Netherlands.
- Hofman-Caris C.H.M., Harmsen D.J.H., Wols B.A., Janssen L.J.J.M., Beerendonk E.F., Knol A.H., Hofman J.A.M.H. (2011). Prediction of advanced oxidation performance in UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reactor systems with LP-UV lamps. pp. 460-467.
- Holten Lützhøft H.C., Halling-Sørensen B. & Jørgensen S.E. (1999). Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 36: 1-6.
- ICBR (2010). Bijlage bij ICBR-rapport 182, Evaluatierapport humane geneesmiddelen. Internationale Commissie ter Bescherming van de Rijn, Koblenz.
- Isidori M., Nardelli A., Pascarella L., Rubino M., Parrella A. (2007). Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environmental International* 33:635-641.
- Isidori M., Parrella A., Pistillo P. & Temussi F. (2009). Effects of ranitidine and its photoderivatives in the aquatic environment. *Environ Int.* 35(5): 821-825.
- Jelic A., Fatone F., Di Fabio S., Petrovic M., Cecchi F., Barcelo D. (2012). Tracing pharmaceuticals in a municipal plant for integrated wastewater and organic solid waste treatment. *Science of the Total Environment* 433, 352-361.
- Jonker D., Freidig A.P., Groten J.P., De Hollander A.E.M., Stierum R.H., Woutersen R.A., Feron V.J. (2004). Safety evaluation of chemical mixtures and combinations of chemical and non-chemical stressors. *Reviews on Environmental Health* 19, 83-139.
- Kahle M., Buerge I.J., Müller M.D. & Poiger T. (2009). Hydrophilic anthropogenic markers for quantification of wastewater contamination in ground- and surface waters. *Environ Toxicol Chem.* 28(12):2528-2536.
- Kienle C., Kase, R., Werner, I. (2011). Evaluation of bioassays and wastewater quality. In vitro and in vivo bioassays for the performance review in the Project „Strategy MicroPoll“. Summary. Swiss Centre for Applied Ecotoxicology, Eawag-EPFL, Duebendorf.
- Kiwa (2000), Mons M.N., van Genderen J. en van Dijk-Looijaard A.M., Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. Kiwa, Nieuwegein.
- Kools S.A.E., Boxall A.B.A., Moltmann J.F., Bryning G., Koschorreck J., Knacker T. (2008). A ranking of European veterinary medicines based on environmental risks. *Integrated Environmental Assessment and Management* 4, 399-408.

- Kormos J.L., Schulz M., Kohler H.P. & Ternes T.A. (2010). Biotransformation of selected iodinated X-ray contrast media and characterization of microbial transformation pathways. *Environ Sci Technol.* 2010 Jul 1;44(13): 4998-5007.
- Kotte M. (2009). Evaluatie Screening RWS; aanbevelingen wat betreft gewasbeschermingsmiddelen en farmaceutica. Rijkswaterstaat WD, Lelystad, The Netherlands, p. 80.
- Kümmerer K. (2008). *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer, Berlin, Germany.
- Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* 90, 2354-2366.
- Kuroda K., Murakami M., Oguma K., Muramatsu Y., Takada H. & Takizawa S. (2012). Assessment of groundwater pollution in Tokyo using PPCPs as sewage markers. *Environ Sci Technol.* 46(3):1455-1464.
- Lange H.J. de, Noordoven W., Murk A.J., Lürling M. & Peeters E.T. (2006). Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquat Toxicol.* 78(3): 209-216.
- Lange F.T., Scheurer M., Brauch H.J. (2012). Artificial sweeteners-A recently recognized class of emerging environmental contaminants: A review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 403, 2503-2518.
- Larsson D.G.J., de Pedro C., Paxeus N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials* 148, 751-755.
- Liu Q.T., Williams T.D., Cumming R.I., Holm G., Hetheridge M.J. & Murray-Smith R. (2009). Comparative aquatic toxicity of propranolol and its photodegraded mixtures: Algae and rotifer screening. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28(12): 2622 - 2631.
- Marsman et al. (2009). Aanwezigheid van geneesmiddelen, hormoonverstoorders en prioritaire stoffen in effluent en ontvangend oppervlaktewater. Waterschap Rivierenland, Tiel.
- Martin-Diaz L., Franzellitti S., Buratti S., Valbonesi P., Capuzzo A., Fabbri E. (2009). Effects of environmental concentrations of the antiepileptic drug carbamazepine on biomarkers and cAMP-mediated cell signaling in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Aquat Toxicol.* 94(3): 177-185.
- Mehinto A.C., Hill E.M., Tyler C.R. (2010). Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Sci Technol.* 44(6): 2176-2182.
- Mill G.M.J. van, Verhoeven B.M. & Rijs G.B.J. (2006). Monitoring geneesmiddelen en oestrogenen 2005. Rapport Waterschap Aa en Maas/RIZA (Rijkswaterstaat).
- Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2011). Bestuursakkoord Water 2011-2015. Vereniging van Nederlandse Gemeenten (VNG), Interprovinciaal Overleg (IPO), Unie van Waterschappen (UvW) en Rijk.
- Mons M.N., Hoogenboom, A.C., Noij, T.H.M. (2003). Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. KWR, Nieuwegein, the Netherlands, p. 76.
- Monteiro S.C., Boxall, A.B.A. (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev Environmental Contamination Toxicology*, pp. 53-154.

- Montforts M.H.M.M., Rijs G.B.J., Staeb J.A., Schmitt H. (2007). Diergeneesmiddelen en natuurlijke hormonen in oppervlaktewater van gebieden met intensieve veehouderij. RIVM, Bilthoven, The Netherlands, p. 70.
- Montforts M.H.M.M., van Rijswijk H.F.M.W., Freriks A.A., Keessen A.M., Wuijts S. (2006). De relatie tussen productregistratie en waterkwaliteitsregelgeving: Geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederalternatieven. RIVM, Bilthoven, The Netherlands, p. 145.
- Montforts M.H.M.M. (2005). De drempelwaarden in de milieurisicobeoordeling voor (dier) geneesmiddelen in de Europese Unie: een kritische beschouwing. RIVM rapportnummer 601500002.
- Montforts M.H.M.M. (2006). Validation of the exposure assessment for veterinary medicinal products. *Science of the Total Environment* 358, 121-136.
- Montforts M.H.M.M., Keessen A. (2008). Openbaarheid van milieu-informatie bij registratie van (dier) geneesmiddelen. RIVM rapportnummer 601500006.
- Mulder M., Notenboom G., Lodder R., Weijma J., van Eekert M. and Moerman W. (2011). SOURCE. Simultaneous removal of human and veterinary pharmaceuticals and nutrients. Eindrapportage. Lettinga Associates Foundation for environmental protection and resource conservation, Wageningen.
- Müller C., Ruby S., Brousseau P., Cyr D., Fournier M., Gagné F. (2009). Immunotoxicological effects of an activated-sludge-treated effluent on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 150(3): 390-394.
- Nakada N., Kiri K., Shinohara H., Harada A., Kuroda K., Takizawa S. & Takada H. (2008). Evaluation of Pharmaceuticals and Personal Care Products as Water-soluble Molecular Markers of Sewage. *Environ. Sci.Tech.* 42:6387-6353.
- Nassef M., Matsumoto S., Seki M., Khalil F., Kang I.J., Shimasaki Y., Oshima Y., Honjo T. (2010). Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere.* 80(9): 1095-1100.
- NORMAN (2009). NORMAN Working Group on Prioritisation of emerging substances. WG Mandate and Workplan for 2009. April 2009. [www.norman-network.com](http://www.norman-network.com), working groups, WG1 Prioritisation.
- Oosterhuis M., Groteboer, A., van der Wiele, P.J. (2011). Emissie geneesmiddelen bij de bron aanpakken. H2O, 30-33.
- Oranjewoud (1999). Effecten van cytostatica in afvalwater. Documentnr. 843-10. In opdracht van Pharmachemie.
- Ort C., Lawrence M.G., Reungoat J., Mueller J.F. (2010). Sampling for PPCPs in Wastewater Systems: Comparison of Different Sampling Modes and Optimization Strategies. *Environmental Science & Technology* 44, 6289-6296
- Painter M.M., Buerkley M.A., Julius M.L., Vajda A.M., Norris D.O., Barber L.B., Furlong E.T., Schultz M.M. & Schoenfuss H.L. (2009). Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem.* 28(12): 2677-2684.
- Pérez S, Barceló D. (2007). Fate and occurrence of X-ray contrast media in the environment. *Anal Bioanal Chem.* 2007 Feb;387(4):1235-46.

- Petrovic M., De Alda, M.J.L., Diaz-Cruz, S., Postigo, C., Radjenovic, J., Gros, M., Barcelo, D. (2009). Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367, 3979-4003.
- Pomati F., Castiglioni S., Zuccato E., Fanelli R., Vigetti D., Rossetti C. & Calamari D. (2006). Effects of a complex mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells. *Environ Sci Technol.* 40(7):2442-2447.
- Pomati F., Cotsapas C.J., Castiglioni S., Zuccato E. & Calamari D. (2007). Gene expression profiles in zebrafish (*Danio rerio*) liver cells exposed to a mixture of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations. *Chemosphere* 70(1):65-73.
- Pomati F., Orlandi C., Clerici M., Luciani F. & Zuccato E. (2008). Effects and Interactions in an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals. *Toxicological Sciences* 102(1): 129-137.
- Quinn B., Gagné F. & Blaise C. (2009). Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci Total Environ.* 407(3): 1072-1079.
- Radjenovic J., Petrovic M., Barcelo D. (2007). Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387, 1365-1377.
- Radjenovic J., Petrovic M., Ventura F., Barcelo D. (2008). Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment. *Water Research* 42, 3601-3610.
- Radjenovic J., Petrovic M., Barceló D. (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Res.* Feb;43(3):831-41.
- Reddersen K., Heberer T., Dunnbier U. (2002). Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere* 49, 539-544.
- Reungoat J., Macova M., Escher B.I., Carswell S., Mueller J.F., Keller J. (2010). Removal of micropollutants and reduction of biological activity in a full scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration. *Water Res.* 44(2): 625-637.
- RIWA (2009). Stroomgebiedsbeheersplan voor het internationale district van de Maas - Overkoepelend deel. RIWA Maas, Liege, Belgium.
- RIWA (2011a). Jaarrapport 2010 De Rijn. RIWA Rijn, Nieuwegein, p. 216.
- RIWA (2011b). Jaarrapport 2010 Maas. RIWA, p. 56.
- RIWA/RIZA (2001). Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam en Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad. RIZA-rapportnummer 2001.051
- RIZA (2006a). Risicovolle lozingen op de Maas. Onderzoek naar het voorkomen en effect van geloosde risicovolle stoffen (waaronder KRW-stoffen) op de Maas door rioolwaterzuiveringen en industriële afvalwaterzuiveringen in het beheersgebied van RWS-Limburg. RIZA rapport 2006.014. RIZA, Lelystad.

RIZA (2006b). Risicovolle lozingen op de Maas - deel 2. Onderzoek naar het voorkomen en effect van geloosde risicovolle stoffen (waaronder KRW-stoffen) op de Maas door rioolwaterzuiveringen en industriële afvalwaterzuiveringen in het beheersgebied van RWS-Limburg. Resultaten van aanvullende metingen. Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad. RIZA rapportnummer 2006.032. Aanvulling op RIZA rapport 2006.014.

Roessink I., G. Fait, Belgers J.D.M. en Boerwinkel M.C. (2012). Mogelijke effecten van geneesmiddelen in effluent op aquatische organismen. Alterra, Wageningen. Alterra-rapport 2338.

Roig B. (2010). Pharmaceuticals in the environment - Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact. IWA, London, UK, p. 198.

Roorda J.H. & Derksen J.G.M. (2006). Emissiereductie van humane geneesmiddelen naar watermilieu. Advies aan de LBOW-werkgroep '(dier)geneesmiddelen en watermilieu'. In opdracht van het Ministerie van Volksgezond, Ruimtelijke Ordening en milieu (VROM). Grontmij, De Bilt. Grontmij rapportnummer 99053802.

Roos V., Gunnarsson L., Fick J., Larsson D.G. & Rudén C. (2012). Prioritising pharmaceuticals for environmental risk assessment: Towards adequate and feasible first-tier selection. *Sci Total Environ.* 421-422: 102-110.

Sadezky A., Löffler D. & Ternes T. (2008). KNAPPE Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters. Deliverable D1.2: Proposal of an environmental indicator and classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. [Http://www.knappe-eu.org](http://www.knappe-eu.org)

Sacher F. en Stoks P. (2003), Pharmaceutical residues in waters in the Netherlands RIWA, Nieuwegein. [www.riwa.org](http://www.riwa.org) 31-05-2007.

Salo H.M., Hébert N., Dautremepuits C., Cejka P., Cyr D.G., Fournier M. (2007). Effects of Montreal municipal sewage effluents on immune responses of juvenile female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 84(4): 406-414.

Scheurer M., Storck F.R., Graf C., Brauch H.J., Ruck W., Lev O. & Lange F.T. (2011). Correlation of six anthropogenic markers in wastewater, surface water, bank filtrate, and soil aquifer treatment. *J Environ Monit.* 13(4):966-973.

Scheurer M., Michel, A., Brauch, H.-J., Ruck, W., Sacher, F. (2012). Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment. *Water Research* 46, 4790-4802.

Scheurer M., Sacher F., Brauch H.-J. (2009). Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. *Journal of Environmental Monitoring* 11, 1608-1613.

Schmitt H., Boucard T., Garric J., Jensen J., Parrott J., Péry A., Römbke J., Straub J.O., Hutchinson T.H., Sánchez-Arguëllo P., Wennmalm A. & Duis K. (2010). Recommendations on the environmental risk assessment of pharmaceuticals: Effect characterization. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6(1): 588-602.

Schrap S.M., Rijs G.B.J., Beek M.A., Maaskant J.F.N., Staeb J., Stroomberg G., Tiesnitsch J. (2003). Human and veterinary pharmaceuticals in Dutch surface waters and waste waters. "Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater". Dutch Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA), Lelystad, the Netherlands, p. 86.



- Schriks M., Heringa M.B., Kooi V.D., De Voogt P., Van Wezel A.P. (2010). Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Research* 44, 461-476.
- Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele RD. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat Toxicol.* 68(2): 141-150.
- Schulze T., Weiss S., Schymanski E., von der Ohe P.C., Schmitt-Jansen M., Altenburger R., Streck G. & Brack W. (2010). Identification of a phytotoxic photo-transformation product of diclofenac using effect-directed analysis. *Environmental Pollution* 158(5): 1461-1466.
- Schulz M., Löffler D., Wagner M., Ternes T.A. (2008). Transformation of the X-ray Contrast Medium Iopromide In Soil and Biological Wastewater Treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 2008, 42 (19), pp 7207–7217.
- Sebire M., Allen Y., Bersuder P., Katsiadaki I. (2008). The model anti-androgen flutamide suppresses the expression of typical male stickleback reproductive behaviour. *Aquat Toxicol.* 90(1):37-47.
- Snijdelaar M., Leijen C., Lambers J. en Brandwijk T. (2006). Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. LNV-Directie Kennis, rapportnr. 2006/060.
- SPGE (2006). PASH Plan d'assainissement par sous-bassin hydrographique; sous-bassin de la Meuse Aval. Société Publique de Gestion de l'Eau.
- Stalter D., Magdeburg A., Wagner M., Oehlmann J. (2011). Ozonation and activated carbon treatment of sewage effluents: removal of endocrine activity and cytotoxicity. *Water Res.* 45(3): 1015-1024.
- Stalter D., Magdeburg A., Weil M., Knacker T., Oehlmann J. (2010). Toxication or detoxication? In vivo toxicity assessment of ozonation as advanced wastewater treatment with the rainbow trout. *Water Res.* 44(2): 439-448.
- Stanley J.K., Ramirez A.J., Chambliss C.K., Brooks B.W. (2007). Enantiospecific sublethal effects of the antidepressant fluoxetine to a model aquatic vertebrate and invertebrate. *Chemosphere* 69(1):9-16.
- STOWA (2003). Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu. Stand van zaken en kennislacunes. In opdracht van Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2003-09.
- STOWA (2006). Onderzoek MBR Varsseveld. Deelstudie verwijdering bijzondere stoffen. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2006-06.
- STOWA, (2007a). Verg(h)ulde Pillen. Deel A Bureaustudie. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2007-03.
- STOWA (2007b). Effluentnabehandeling op rwzi Maasbommel. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2007-17
- STOWA (2007c). Ervaringen met nageschakelde MBR op rwzi Leeuwarden. Verwijdering van hormoonverstorende stoffen, geneesmiddelen en andere microverontreinigingen. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2007-23
- STOWA (2008). Verkenning geneesmiddelen en toxiciteit effluent rwzi's. Gecombineerd onderzoek, bioassays en chemie. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2008-06.



STOWA (2009a). Verg(h)ulde pillen, eindrapport deel B. Case studies bij het Refaja Ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Anthoniusziekenhuis te Nieuwegein en het Leids Universitair Medisch Centrum. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2009-06 en bijbehorende werkrapporten 2009-W01 t/m W03 (3 individuele rapporten).

STOWA (2009b) Nageschakelde zuiveringstechnieken op de awzi Leiden Zuid-West. Verkenning actief-kooladsorptie en geavanceerde oxidatietechnieken. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2009-33.

STOWA (2009c) 1 Step filter als effluentpolishingstechniek. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2009-34.

STOWA (2009d). Monitoringsdata van KRW en E-PRTR stoffen in effluenten. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2009-30.

STOWA (2010a). ZORG. Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen. Deel A. Bureaustudie. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2010-06.

STOWA (2010b). Actievekoolfiltratie op afloop nabezinkank. Demonstratieonderzoek op vier rwzi's. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2010-27.

STOWA (2011a). Gebiedstudie geneesmiddelen provincie Utrecht. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2011-09.

STOWA (2011b). ZORG. Deel B . Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort  
STOWA rapport 2011-W01 t/m W08 (8 individuele rapporten).

STOWA (2011c). Inventarisatie van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen. ZORG, Deel C. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2011-02

ter Laak T.L., Hofman J., in prep. Geneesmiddelen in de Watercyclus in Limburg. KWR, Watercycle Research Institute, Nieuwegein, The Netherlands.

ter Laak T.L., Hofs B., De Jongh C.M., Wols B., Hofman-Caris R. (2011a). Selecting relevant pharmaceuticals for monitoring, risk assessment and removal studies, version 1. KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, the Netherlands, p. 33.

ter Laak T.L., Kolkman A., Heuvel H., Kotte M., (2011b). Evaluatie screening RWS (2010). RWS, KWR, Lelystad, The Netherlands, p. 51.

ter Laak T.L., Puijker L.M., van Leerdam J.A., Raat K.J., de Voogt P., van Wezel A.P. (2012). Broad screening of organic chemicals in Dutch groundwater and their occurrence in relation to land use and hydrology. *Science of the Total Environment*, 308-313.

ter Laak T.L., van der Aa M., Houtman C., Stoks P., van Wezel A., 2010. Temporal and spatial trends of pharmaceuticals in the Rhine. *Association of River Waterworks, RIWA*, Nieuwegein, the Netherlands, p. 44.

Ternes, T. (2012). Transformation product: New emerging contaminants of the urban water cycle. Presentation at the NORMAN Workshop "Sampling and Analysis of Emerging Contaminants in the Aquatic Environment: Current and future challenges", 1-2 March 2012 in Oslo, Norway.

TGD-EQS (2011). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2011). Guidance document No 27. Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards.

- Trautwein C., Kümmerer, K. (2011). Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug Metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product Guanylurea. *Chemosphere* 85, 765-773.
- Triebkorn R., Casper H., Heyd A., Eikemper R., Köhler H.R., Schwaiger J. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat Toxicol.* 68(2): 151-166.
- Triebkorn R., Casper H., Scheil V., Schwaiger J. (2007). Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Anal Bioanal Chem.* 387(4): 1405-1416.
- Tweede Kamer (2007). Brief van de staatssecretaris van VROM over voorgenomen en deels al in gang gezette acties gericht op het reduceren van de s van oppervlaktewater en grondwater met humane en veterinaire geneesmiddelen. Tweede Kamer, vergaderjaar 2006-2007, 28 808, nr. 39.
- Tweede Kamer (2009). Beknopte voortgangsrapportage Uitvoeringsprogramma Diffuse Bronnen Waterverontreiniging inclusief geneesmiddelen. Brief van de staatssecretaris van VROM, 30 september 2009. Kenmerkt DP/2009054989.
- van der Aa N.G.F.M., Kommer, G.J., de Groot G.M., Versteegh J.F.M. (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring , toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. RIVM, Bilthoven, p. 61.
- van der Aa N.D.E., Bijlsma L., Emke E., van de Ven B., van Nuijs A., de Voogt P. (2011a). Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater : Results of screening monitoring 2009 RIVM, Bilthoven, p. 92.
- van der Aa, N.G.F.M., Kommer, G.J., van Montfoort, J.E., Versteegh, J.F.M. (2011b). Demographic projections of future pharmaceutical consumption in the Netherlands. *Water Science and Technology*, 825-832.
- van der Aa, N.G.F.M., van Vlaardingen, P.L.A., van Leeuwen, L.C., Post, M. (2011c). Assessment of potential risks of 11 pharmaceuticals for the environment. Using environmental information from public databases RIVM, Bilthoven, The Netherlands, p. 30.
- van der Kooij, D., van Genderen, J., Heringa, M.B., Hogenboom, A.C., de Hoogh, C., Mons, M.N., Puijker, L., Slaats, N., Vreeburg, J., van Wezel, A.P. (2010). Drinkwaterkwaliteit Q21. KWR, Watercycle Research Institute, Nieuwegein, the Netherlands, p. 155.
- Verlicchi P., Al Aukidy M., Zambello E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. *Science of the Total Environment* 429, 123-155.
- Verliefde, A.R.D. (2008). Rejection of organic micropollutants by high pressure membranes (NF/RO). Technical University Delft, p. 281.
- Versteegh J.F.M., Stolker A.A.M., Niesing W., Muller J.J.A. (2003). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2002. Bilthoven, the Netherlands, p. 45.
- 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, Bilthoven, p. 53.
- Walraven N., Laane R.W.P.M. (2009). Assessing the discharge of pharmaceuticals along the Dutch coast of the North Sea. *Rev Environmental Contamination Toxicology* 199, 1-18.

Webb S.F. (2001). A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I – collation of available ecotoxicity data. In: K. Kümmerer (ed.). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. Universitätsklinikum Freiburg. Springer, Heidelberg. p175-201.

WHO (2011). *Pharmaceuticals in drinking-water*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, p. 35.

Wirtz F. (2009). Danube, Meuse and Rhine MEMORANDUM 2008. *Environmental science and pollution research international* 16 Suppl 1:S112-115.

Wols B.A., Hofman-Caris, C.H.M. (2012). Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water. *Wat. Res.* 46, 2815-2827.

Wols B.A., Hofman, J.A.M.H., Beerendonk, E.F., Uijttewaal, W.S.J., van Dijk, J.C. (2011). A systematic approach for the design of UV reactors using CFD. *AIChE Journal* 57, 193-207.

Wols B.A., Vries, D. (2011). On a QSAR approach for the prediction of priority compound degradation by water treatment processes. *International Water Week, Amsterdam, The Netherlands*.

## BIJLAGE 1

# HISTORISCHE PERSPECTIEF

## GENEESMIDDELEN: VAN 'NIEUWE STOF' TOT EMISSIEREDUCERENDE MAATREGELLEN

In het tijdspad van 'nieuwe stof' tot emissiereducerende maatregelen kunnen vier fasen worden onderscheiden:

### 1) SIGNALEREN 'NIEUWE' PROBLEEMSTOF

Vanaf 2000 zijn diverse verkennende literatuurstudies uitgevoerd naar het vóórkomen en de risico's van geneesmiddelen (Kiwa, 2000; RIWA/RIZA, 2001; Gezondheidsraad, 2001; STOWA, 2003). In 2003 hebben RIZA, Kiwa, RIWA en RIVM gezamenlijk onderzoek naar het voorkomen van geneesmiddelen in drinkwater, proceswater, oppervlaktewater en afvalwater gepubliceerd (Mons *et al.*, 2003; Schrap *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003, Sacher en Stoks, 2003). Daarnaast is er onderzoek verricht naar het voorkomen van diergeneesmiddelen (en hormonen) in veeteeltgebieden (Montforts *et al.*, 2007).

### 2) AANDACHT STAKEHOLDERS

De bevindingen vormden aanleiding voor het instellen van een interdepartementale werkgroep 'Emissiereductie (dier)geneesmiddelen', met vertegenwoordiging uit de ministeries van VROM, V&W en VWS, RIZA, RIWA, VEWIN en RIVM<sup>12</sup>. De werkgroep rapporteert aan het Landelijk Bestuurlijk Overleg Water (LBOW) en heeft als doelstelling 'het minimaliseren van de milieubelasting als gevolg van het gebruik van (dier)geneesmiddelen'.

In 2005 heeft de werkgroep een ketenanalyse laten uitvoeren waarin onder andere mogelijke emissiereducerende maatregelen zijn geïnventariseerd (Derksen en Roorda, 2005). Vervolgens is de haalbaarheid van de meest kansrijke maatregelen verder uitgewerkt voor humane geneesmiddelen (Roorda en Derksen, 2006) en diergeneesmiddelen (Snijdelaar *et al.*, 2006). De resultaten vormden input voor een door de werkgroep voorbereide beleidsbrief. De staatssecretaris heeft in februari 2007 deze beleidsbrief (VROM, 2007) naar de Tweede Kamer verstuurd, waarin voorgenomen en reeds gestarte acties ten behoeve van de emissiereductie zijn uitgewerkt. Er zijn acties gericht op de stimulering van milieuvriendelijke geneesmiddelen (Green Pharmacy) en op doelmatig gebruik van geneesmiddelen (elektronisch patiëntendossier). Deze acties hebben positieve milieueffecten op de lange termijn. Daarnaast zijn er acties die zich richten op onderzoek naar emissies van geneesmiddelen uit diverse bronnen en op onderzoek naar end-of pipe zuiveringstechnieken voor de verwijdering van geneesmiddelen. Hoewel ze nog in de kinderschoenen staan voor toepassing op (stedelijk) afvalwater, blijken er technieken voorhanden te zijn die uitvoerbaar zijn en milieuwinst kunnen behalen, ook al op de middellange termijn, als dus de voortgangsrapportage aan de Tweede Kamer in 2009 (Tweede Kamer, 2009).

<sup>12</sup> De werkgroep is op dit moment slapend.

### 3) AANVULLENDE STUDIES / INVULLEN KENNISLACUNES

Er zijn op drie vlakken studies uitgevoerd om kennislacunes in te vullen:

- Studies naar de bijdrage van ziekenhuizen, zorginstellingen en woonwijken (STOWA, 2009a; STOWA 2011c). Deze studies hebben kentallen opgeleverd waarmee de relatieve bijdrage uitgerekend kan worden. In een tweetal gebiedstudies (STOWA, 2011b; Ter Laak en Hofman, 2012) zijn deze kentallen gebruikt om hotspots te bepalen.
- Studies naar aanvullende zuiveringstechnieken, onder andere actief kool, oxidatietechnieken, filtratietechnieken (STOWA, 2010b; 2009b, c; 2007b, c; 2006; Grontmij | AquaSense, 2007).
- Studies naar nieuwe sanitatieconcepten, onder andere nieuwe sanitatie, urinescheiding en Pharmafilter (een totaalconcept voor afval en afvalwaterverwerking in ziekenhuizen). Voor een projectenoverzicht zie <http://nieuwesanitatie.stowa.nl>.

### 4) BELEIDSUITWERKING / VOORBEREIDING

De resultaten van de acties uit de beleidsbrief, en de aanvullende studies, zijn aanleiding geweest voor het Ministerie van Infrastructuur en Milieu (I & M) om verder te laten onderzoeken waar en op welke wijze in de afvalwaterketen zuivering van afvalwater kan plaatsvinden, met als doel de belasting van het watermilieu door humane geneesmiddelen te verlagen. Tevens is een verkenning uitgevoerd hoe deze maatregelen gefinancierd kunnen worden. De rapportage is afgerond (Grontmij, 2011a) en vormt input voor een beleidsbrief die de tweede helft 2012 aan de Tweede Kamer zal worden aangeboden.

## BIJLAGE 2

# MILIEUBEOORDELING BIJ TOELATING VAN GENEESMIDDELEN

In Directive 2001/83/EC (EC, 2001), gewijzigd in Directive 2004/27/EC (EC, 2004) is vastgelegd dat alleen geneesmiddelen die zijn geregistreerd en toegelaten mogen worden gebruikt. Deze registratie kan zowel centraal voor heel Europa worden geregeld bij de European Medicines Agency (EMA) of decentraal per land. In Nederland is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verantwoordelijk voor het beschikbare geneesmiddelenpakket.

Bij de registratieprocedure moet ook een milieurisicobeoordeling worden aangeleverd. De wijze waarop deze risicobeoordeling moet worden uitgevoerd is vastgelegd in de EMEA note for guidance - milieubeoordeling humane geneesmiddelen (EMEA, 2006a; gewijzigd in EMEA, 2006b). De eerste stap van de risicobeoordeling bestaat uit worst case berekening van de milieuconcentratie, die vergeleken wordt met een drempelwaarde (0.01µg/L). Deze drempelwaarde is niet wetenschappelijk onderbouwd en zou eigenlijk lager moeten liggen (Montforts, 2005; Schmitt *et al.*, 2010). Als de drempelwaarde wordt overschreden, of als effecten op de reproductie verwacht worden bij lagere concentraties (bijvoorbeeld door hormoonverstorende eigenschappen), is een uitgebreidere risicobeoordeling fase 2 nodig. In deze fase wordt de voorspelde milieuconcentratie verfijnd, en vergeleken met Predicted No Effect Concentrations. Een eventueel milieurisico mag echter geen grond vormen voor het weigeren van de toelating. Dit in verband met het grote belang van geneesmiddelen voor de volksgezondheid. Ook is er nadat een geneesmiddel op de markt is toegelaten geen verplichting om het voorkomen en de effecten in het milieu te monitoren (Montforts *et al.*, 2006).

Er is voor gepleit om de gegevens uit de milieubeoordeling bij registratie openbaar te maken (Montforts & Keessen, 2008). De European Medicines Agency (EMA) heeft recent toegestemd dat, na EU-brede registratie en autorisatie van een geneesmiddel, een tabel met alle resultaten (eindpunten) van het milieudeel van het registratie dossier zal worden opgenomen in het EPAR, het European Public Assessment Report dat wordt gepubliceerd op de EMA website ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen kan voor in Nederland geregistreerde en geautoriseerde geneesmiddelen een samenvatting van milieustudies openbaar maken in de Geneesmiddeleninformatiebank op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). In het voorjaar van 2012 waren milieudata echter nog niet openbaar te vinden op beide sites (van der Aa *et al.*, 2011b).

BIJLAGE 3

# ATC-HOOFDGROEPEN

ATC-code (volgens [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)), omschrijving hoofdgroep (eerste letter)

- A Spijsverteringsstelsel en metabolisme
- B Bloed en bloedvormende organen
- C Cardiovasculair systeem
- D Dermatologica
- G Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen
- H Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en geslachtshormonen
- J Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
- L Antineoplasie en immunomodulerende stoffen
- M Spier- en skeletstelsel
- N Zenuwstelsel
- P Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents
- Q Veterinaire geneesmiddelen
- R Ademhalingssysteem
- S Sensorische organen
- V Varia

## BIJLAGE 4

## MONITORINGSRESULTATEN (RANGES)

Stof	Beschrijving	n	Concentratie range ( $\mu\text{g/L}$ )	Referenties
<i>Amidotrizoïnezuur / diatrizaat (Röntgen contrastmiddel)</i>				
	rwzi effluent	8	<0,05 - 0,100	Grontmij AquaSense, 2008a
	oppervlaktewater: grote rivieren	171	0,02 - 0,75	ter Laak and Hofman, in prep., REWAB database 2010***, RIWA database 2011*****
	oppervlaktewater: regionaal	24	<0,01 - 0,44	ter Laak and Hofman, in prep., Grontmij AquaSense, 2008a
	grondwater en oeverfiltraat	5	<0,01	De Jongh et al. 2012
	drinkwater	52	<0.01 - 0,09	REWAB database 2010
<i>Carbamazepine (anti-epilepticum)</i>				
	rwzi effluent	46	0,23 - 1,5****	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; STOWA, 2006; Schrap et al. 200; STOWA, 2011b
	oppervlaktewater: grote rivieren	246	<0,005 - 0,3	ter Laak and Hofman, in prep., Versteegh et al. 2007, RIWA database 2011*****
	oppervlaktewater: regionaal	36	0,01 - 0,54	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; ter Laak and Hofman, in prep.
	grondwater en oeverfiltraat	29	0,01 - 0,083	De Jongh et al. 2012, Versteegh et al., 2007
	drinkwater	42	<0,01 - 0,025	Versteegh et al., 2007
<i>Diclofenac (pijnstiller)</i>				
	rwzi effluent	60	<0,01 - 0,89	Schrap et al., 2003; STOWA, 2006; STOWA, 2009; STOWA, 2011a; STOWA, 2011b; Grontmij AquaSense, 2007; Grontmij AquaSense, 2008a,
	oppervlaktewater: grote rivieren	232	<0,0004 - 0,18	ter Laak and Hofman, in prep. Versteegh et al. 2007***, REWAB database 2010*** RIWA database 2011*****
	oppervlaktewater: regionaal	54	<0,01 - 0,70	Schrap et al., 2003; STOWA, 2011a; ter Laak and Hofman, in prep. Grontmij AquaSense, 2008a
	grondwater en oeverfiltraat	155	<0,01 - 0,012	REWAB database 2010, De Jongh et al. 2012, Versteegh et al. 2007
	drinkwater	155	<0,01** - 0,018	REWAB database 2010, Versteegh et al. 2007
<i>Metformine (anti-diabeticum)</i>				
	rwzi effluent	34	0,71 - 27,5	STOWA, 2011a; STOWA, 2011b; unpublished results waterschap Regge & Dinkel, 2011
	oppervlaktewater: grote rivieren	43	0,07 - 4,2	ter Laak and Hofman, in prep. RIWA database 2011*****
	oppervlaktewater: regionaal	32	0,4 - 6,4	STOWA, 2011a, ter Laak and Hofman, in prep.
	grondwater en oeverfiltraat	13	<0,05	Unpublished results, KWR
	drinkwater	6	<0,05	Unpublished results, KWR



*Metoprolol (β-blocker)*

rwzi effluent	46	0,32 - 3,2	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; STOWA, 2006; Schrap et al., 2003; STOWA, 2011b
oppervlaktewater: grote rivieren	196	<0,005 - 0,29	ter Laak and Hofman, in prep. Versteegh et al. 2007****, REWAB database 2010****, RIWA database 2011*****
oppervlaktewater: regionaal	36	<0,01 - 1,2*	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; ter Laak and Hofman, in prep.
grondwater en oeverfiltraat	29	<0,01	De Jongh et al. 2012, Versteegh et al., 2007
drinkwater	91	<0,06 - 0,026	REWAB database 2010, Versteegh et al. 2007

*Sulfamethoxazol (antibioticum)*

rwzi effluent	46	<0,01 - 0,35	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; STOWA, 2006; Schrap et al., 2003; STOWA, 2011b
oppervlaktewater: grote rivieren	306	<0,004 - 0,16	ter Laak and Hofman, in prep., Versteeg et al. 2007****, REWAB database 2010****, RIWA database 2011*****
oppervlaktewater: regionaal	36	0,01 - 0,20*	STOWA, 2011a; Grontmij AquaSense, 2008a; ter Laak and Hofman, in prep.
grondwater en oeverfiltraat	56	<0,01 - 0,014	Versteeg et al. 2007
drinkwater	90	<0,01 - 0,025	REWAB database 2010, Versteeg et al. 2007

\* Ook gehalten onder de detectielimiet aangetroffen, waarbij de detectielimiet hoger was dan de aangegeven waarde.

\*\* Detectielimiet in REWAB database was af en toe 0,02 µg/L.

\*\*\* Betreft ingenomen water voor de productie van drinkwater uit het Maas- en Rijnstroomgebied.

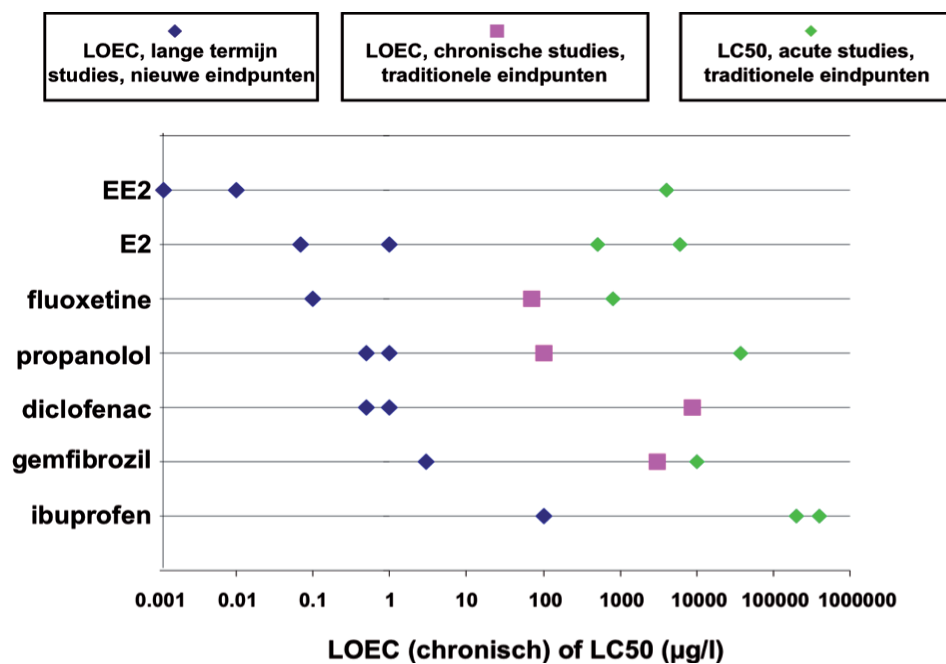
\*\*\*\* In STOWA (2011b) één uitschieter naar 13 µg/L.

\*\*\*\*\* Betreft water van stroomgebied Maas en Rijn en Drentse Aa nabij innamepunten voor drinkwater en op grens met België en met Duitsland

## BIJLAGE 5

# TRADITIONELE VEILIGHEIDSFACTOREN IN DE RISICOBEOORDELING BESCHERMEN ONVOLDOENDE BIJ GENEESMIDDELEN MET SPECIFIEKE EFFECTEN

FIGUUR 1 VERGELIJKING VAN EFFECTCONCENTRATIES VOOR ACUTE, CHRONISCHE EN SPECIFIEKE TOXICITEIT. LOEC = LOWEST OBSERVED EFFECT CONCENTRATIE, D.W.Z. DE LAAGSTE CONCENTRATIE WAARBIJ NOG EEN EFFECT GEMETEN WORDT. LC50 = DE LETHALE CONCENTRATIE WAARBIJ 50 PROCENT VAN DE PROEFDIEREN STERFT. UIT: BOXALL ET AL., (2008)



In de risicobeoordeling van stoffen is het wordt een risico-inschatting gemaakt op basis van een vergelijking tussen de concentratie enerzijds en de toxiciteit anderzijds. Deze risico-inschatting wordt uitgedrukt als de PEC / PNEC ratio. Daarbij is wordt de concentratie, de Predicted Environmental Concentration (PEC), gemeten of berekend. De toxiciteit wordt uitgedrukt als een Predicted No Effect Concentration (PNEC) die is afgeleid uit toxiciteitstesten in laboratoria. Een PEC / PNEC ratio groter dan 1 betekent dat er een risico is.

Het gebruikelijk om daarbij veiligheidsfactoren te gebruiken om te corrigeren voor onzekerheden. Correctiefactoren variëren van 10 tot 1000, gebaseerd op:

- Acuut/chronisch ratio = 10
- Verschillen tussen soorten = 10
- Verschil laboratorium en veld = 10

Voor specifiek werkende stoffen zoals geneesmiddelen of hormonen bieden deze correctiefactoren niet altijd voldoende bescherming (Boxall *et al.*, 2008; Ankley *et al.* 2005.; Cunningham *et al.*, 2006). In figuur 1 worden voor enkele geneesmiddelen acute, chronische en specifieke effecten aangegeven. In de figuur staan ter illustratie ook de hormonen ethinyloestradiol (EE2, 'de pil') en oestradiol (E2). Het verschil tussen acute sterfte en specifieke effecten (zoals hormoonverstoring, gedrag of activiteit) is voor alle gepresenteerde geneesmiddelen groter dan 1000, en voor fluoxetine en propranolol zelfs veel groter.

## BIJLAGE 6

# CONCEPTNORMEN EN PNEC-WAARDEN

## OPPERVLAKTEWATER

### CONCEPTNORM DICLOFENAC EN ETHINYLOESTRADIOL IN DE KADER RICHTLIJN WATER

Op 31 januari 2012 is de herziene lijst met KRW prioritaire stoffen gepubliceerd, zie <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/12/88> en [http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib\\_pri\\_substances.htm#prop\\_2011\\_docs](http://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/lib_pri_substances.htm#prop_2011_docs).

Hierin staat het voorstel om twee geneesmiddelen op te nemen als prioritaire stof, namelijk het pijnstillende middel diclofenac en 17 alfa ethinyloestradiol, het actieve bestanddeel uit de anticonceptiepil<sup>13</sup>.

De voorgestelde norm (AA-EQS) is 0,1 µg/L voor diclofenac en 0,035 ng/L voor ethinyloestradiol. Deze norm geldt voor het jaargemiddelde in binnenlands oppervlaktewater, dat wil zeggen rivieren, meren en gerelateerde kunstmatige of sterk veranderde waterlichamen. Voor andere oppervlaktewateren (d.w.z. marine wateren) is voorgestelde norm voor diclofenac tien keer lager, dat wil zeggen 0,01 µg/L, en voor ethinyloestradiol vijf keer lager, dat wil zeggen 0,007 ng/L.

De normen zijn afgeleid volgens de systematiek in het Europese Technical Guidance Document (TGD-EQS, 2011), waarbij rekening is gehouden met specifieke effecten (nierschade bij diclofenac, hormonale werking bij ethinyloestradiol).

Als alles volgens planning verloopt, moet aan deze norm voldaan worden in 2021, vanaf het tweede stroomgebiedsbeheersplan. In speciale gevallen zijn echter uitzonderingen mogelijk.

### VOORLOPIGE PNEC WAARDEN

Door van der Aa *et al.* (2011c) zijn voor 11 geneesmiddelen voorlopige Predicted No Effect Concentrations afgeleid. Deze middelen zijn diclofenac, metformine, paracetamol, amoxicilline, irbesartan, carbamazepine, fluoxetine, furosemide, ofloxacin, sulfamethoxazol, trimethoprim en valsartan. De PNECs zijn gebaseerd op data uit het Zweedse SECIS systeem (zie onder 'Zweedse PNEC waarden'). In de afleiding is per taxonomische groep de laagste waarde genomen, met toepassing van de correctiefactoren uit ECHA (2008). Deze correctiefactoren worden ook gebruikt voor REACH (industriële stoffen), biociden en Europese normstelling binnen de Kader Richtlijn Water.

De afgeleidde PNEC lopen sterk uiteen, van 0,026 µg/L voor het antibioticum ofloxacin tot 320000 µg/L voor het vochtafdrijvende middel furosemide.

### ZWEEDSE PNEC WAARDEN

In Zweden worden al gedurende geruime tijd ecotoxiciteitsgegevens van geneesmiddelen verzameld in het kader van het Swedish Environmental Classification and Information System (SECIS). Dit is een vrijwillig systeem dat wordt bijgehouden door de Swedish Association for

<sup>13</sup> Nieuw is ook de conceptnorm voor het natuurlijke vrouwelijke hormoon 17 beta oestradiol. Deze stof valt echter buiten het kader van deze kennismontage.

the Pharmaceutical Industry (LIF) en ondersteund door diverse belanghebbende uit de zorgsector (Ågerstrand and Rudén, 2010). De gegevens worden gebruikt voor risicobeoordelingen die te vinden zijn op <http://www.fass.se/LIF/miljo/miljoinfo.jsp>, klikken op 'Alfabetiskt på läkemedel' en dan op de stof of ATC-code. Er is milieuinformatie beschikbaar voor 2064 formuleringen. Hoeveel actieve stoffen dit zijn is niet eenvoudig te achterhalen.

### ZWITSERSE CONCEPTNORMEN

In Zwitserland loopt sinds 2006 het grootschalige project "Strategie MicroPoll", gericht op het terugdringen van microverontreinigingen in het afvalwater en oppervlaktewater ([www.bafu.ch](http://www.bafu.ch)). Binnen dit project zijn conceptnormen afgeleid voor diverse nieuwe stoffen, waaronder 13 geneesmiddelen, te weten atenolol, azithromycine, bezafibraat, carbamazepine, clarothromycine, diclofenac, erythromycine, ibuprofen, mefenaminezuur, metoprolol, naproxen, sulfamethoxazol en trimethoprim. (<http://www.oekotozentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/vorschlaege/index>). In de procedure zijn ook een aantal stoffen meegenomen waarvoor geconcludeerd is dat op dit moment nog geen normen afgeleid kunnen worden, te weten de joodhoudende röntgencontrastmiddelen diatrizoaat, iomeprol en iopamidol, iopromide, de bètablokker sotalol en 10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepine, een metabool van carbamazepine.

De afleiding is conform de methodiek die ook voor de prioritaire stoffen in de KRW wordt gebruikt, en heeft een ecotoxicologische basis, met gebruikmaking van veiligheidsfactoren. Doorvergiftigingsrisico's zijn niet meegenomen.

De waarden voor de maximale concentraties (MAC-EQS) liggen tussen de 0.09 µg/L voor azithromycine en 1100 µg/L voor trimethoprim, beiden antibiotica. De waarden voor de jaargemiddelden (AA-EQS) liggen tussen de 0,04 µg/L voor het antibioticum erythromycine en 150 µg/L voor de bètablokker atenolol.

### GENEESMIDDELEN – DUITSE NORMEN IN VOORBEREIDING

In Nordrhein-Westfalen (Duitsland) is in het verleden gewerkt aan richtwaarden voor geneesmiddelen in het oppervlaktewater. Deze richtwaarden zijn te vinden in het handboek voor monitoring van oppervlaktewater in Nordrhein-Westfalen: Leitfaden Monitoring Oberflächengewässer Teil D / Anlage 4

Stoffe: Umweltqualitätsnormen und Orientierungswerte ([http://wiki.flussgebiete.nrw.de/img\\_auth.php/f/f8/D4\\_Version1\\_Aug09\\_neu.pdf](http://wiki.flussgebiete.nrw.de/img_auth.php/f/f8/D4_Version1_Aug09_neu.pdf)). Voor zover bekend hebben deze richtwaarden (nog) geen officiële status.

Er zijn in totaal voor 23 geneesmiddelen richtwaarden opgesteld: diverse pijnstillers, hart- en vaatmiddelen, het anti-epilepticum carbamazepine en het joodhoudende röntgencontrastmiddel iopamidol. De richtwaarden hebben verschillende achtergrond (voor details zie de normenlijst):

- Voor de meeste stoffen betreft het een preventieve voorzorgwaarde die op 0,1 µg/L is vastgesteld
- Voor zes stoffen is de richtwaarde gebaseerd op normen voor stroomgebiedspecifieke stoffen [Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA-O 10.03 II): Entwicklung von Qualitätsnormen zum Schutz aquatischer Biota in Oberflächengewässern für flussgebietsspezifische Stoffe (II)].
- Voor twee stoffen is de richtwaarde gebaseerd op een Predicted No Effect Concentration (PNEC) die is afgeleid binnen een groot onderzoek van het Bund/Länderausschuss für

Chemikaliensicherheit (BLAC) naar geneesmiddelen in 2003 [<http://www.blac.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>] Voor deze twee stoffen (carbamazepine en propranolol) is de norm dus gebaseerd op ecotoxicologische data. Voor carbamazepine is chronische toxiciteitsdata gebruikt, met een veiligheidsfactor van 10, voor propranolol is de norm gebaseerd op acute data met een veiligheidsfactor van 1000.

- Voor diclofenac is, ondanks een veel hogere PNEC-waarde, een preventieve waarde van 0,1 ug/L aangehouden vanwege de zeer hoge gevoeligheid van avifauna (vogels) voor diclofenac.
- Voor clofibrinezuur is een preventieve waarde van 10 ug/L aangehouden.

## BIJLAGE 7

# STREEFWAARDEN IN DRINKWATER EN DRINKWATERBRONNEN

## STREEFWAARDEN VOLGENS Q21 VOOR DRINKWATER

De drinkwatersector heeft binnen het BTO-project “Q21 Waterkwaliteit voor de 21ste eeuw” nieuwe streefwaarden geformuleerd: ethische grenzen om naartoe te werken die verder gaan dan de wet. Voorop staat dat milieuvreemde stoffen niet thuishoren in drinkwater, maar niet helemaal te voorkomen zijn. Daarom passen drinkwaterbedrijven in ieder geval het standstill principe toe: concentraties en toxische activiteiten mogen niet toenemen. Bovendien zijn streefwaarden ontwikkeld voor maximale concentraties milieuvreemde stoffen, afgeleid van veilige grenswaarden voor voedseladditieven en gebaseerd op de vooronderstelling dat maximaal 10% van de toxicologische belasting uit drinkwaterconsumptie mag komen. Drinkwater mag volgens deze streefwaarden maximaal 10 ng/L van een genotoxische stof of een steroïde hormoon, zoals vrouwelijke hormonen (oestrogenen) of glucocorticosteroiden, bevatten en 0,1 ug/L van de meeste andere stoffen zoals bijvoorbeeld geneesmiddelen. De concentratie van alle genotoxische stoffen en steroïde hormonen samen mag 50 ng/L niet overschrijden; voor andere stoffen geldt een maximale totale belasting van 1 ug/L. De streefwaarden komen meestal goed overeen met de huidige normen, maar zijn duidelijk strenger voor genotoxische stoffen.

Streefwaarden zijn vrijwillige ethische grenzen om naartoe te werken en gaan verder dan de wet. Vaak zijn ze nu nog niet haalbaar. Ze bieden waterbedrijven een leidraad voor onderzoek, inrichting van zuiveringen en lobby met overheden en in de waterketen en geven houvast als een nieuwe stof wordt ontdekt. Ligt de concentratie beneden de streefwaarde, dan is er geen reden tot zorg; ligt die boven de streefwaarde, dan zijn nader onderzoek en actie aangewezen. (Bron: <http://www.kwrwater.nl/page.asp?id=1806>)

## BIJLAGE 8

# BEREKENING VAN GRENSWAARDEN IN DRINKWATER EN DRINKWATERBRONNEN

Het uitgangspunt van een gezondheidkundige grenswaarde voor drinkwater is een veilige dagelijkse dosis (Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007; Schriks *et al.*, 2010). Deze dosis wordt een TDI (Tolerable Daily Intake) of een ADI (Acceptable Daily Intake) genoemd.

Voor het berekenen van een TDI of ADI wordt als standaard een lichaamsgewicht van 60 of 70 kilo gehanteerd en een drinkwaterconsumptie van twee liter per dag. Verder wordt een allocatiefactor voor de blootstelling via het drinkwater van tien procent gehanteerd. Deze benadering verzekert dat de totale dagelijkse inname via alle mogelijke bronnen – naast drinkwater - de TDI niet overschrijdt.

Hieruit kan worden afgeleid dat:

Gezondheidskundige grenswaarde drinkwater =  $(TDI \times bw \times P)/C$

Waarbij:

TDI = tolerable daily intake

Bw = bodyweight (lichaamsgewicht), veelal 60 of 70 kg;

P = bijdrage drinkwater aan totale blootstelling

C = drinkwaterconsumptie, veelal 2 liter per dag.

Bij geneesmiddelen is een dergelijke waarde echter niet altijd beschikbaar. Als alternatief kan een Maximum Residue Limiet (MRL's) worden gebruikt (Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007), welke omgerekend kan worden naar een ADI of TDI. Als er ook geen MRL aanwezig is kan de minimale effectieve therapeutische dosis gebruikt worden met een veiligheidsfactor van 100 (Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007; WHO, 2011). Daarnaast kan voor metabolieten of omzettingsproducten van geneesmiddelen soms een voorlopige TDI of ADI afgeleid worden op basis van toxicologische literatuurgegevens bij proefdieren. Hierbij wordt ook een veiligheidsfactor van een factor 100 toegepast. Deze is opgebouwd uit een factor 10 voor variatie tussen proefdier en mens en een factor 10 om te corrigeren voor verschil in gevoeligheid binnen één soort.

Een voorbeeld van een geneesmiddel waarbij met gebruikmaking van de minimale effectieve therapeutische dosis een gezondheidkundige grenswaarde is afgeleid is fenazon (Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007). De minimale effectieve therapeutische dosering bedraagt 250 mg/dag. Hieruit kan een voorlopige ADI van  $250/100 = 2.5$  mg per persoon per dag afgeleid worden. De voorlopige gezondheidkundige grenswaarde bedraagt dan  $2.5 * 10\% / 2$  L water per persoon = 125 µg/L .



Het RIVM heeft via bovenstaande methoden toxicologische limietwaarden zijn afgeleid voor 29 geneesmiddelen inclusief röntgencontrastmiddelen (Versteegh *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2007; van der Aa *et al.*, 2011a). De waarden liggen tussen de 1 µg/L voor de bètablokker bisoprolol en 415 mg/L voor het joodhoudende röntgencontrastmiddel iopamidol. Tevens zijn door KWR voor nog voor 13 andere geneesmiddelen en hun omzettingsproducten voorlopige grenswaarden afgeleid (Schriks *et al.*, 2010; De Jongh *et al.*, 2012). De WHO geeft in haar rapport een overzicht van de internationale publicaties waarin deze methode voor risicobeoordeling van geneesmiddelen in drinkwater is toegepast (WHO, 2011).

## BIJLAGE 9

# VOORKEURSTECHNIEKEN VOOR VERWIJDERING VAN GENEESMIDDELEN BIJ RWZI'S (GRONTMIJ 2011)

Voorkeurstechnieken	Verwijderings-rendement	Energieverbruik	Afvalstroom
Actiefkoolfiltratie	70%	Laag	Aanwezig
Ozonisatie in combinatie met nageschakelde actiefkoolfiltratie	90%	Middel	Geen
Geavanceerde oxidatie (AOP) in combinatie met nageschakelde actiefkoolfiltratie	90%	Middel	Geen
Nanofiltratie in combinatie met nageschakelde actiefkoolfiltratie	95%	Hoog	Aanwezig

