

# **Medicijnresten in de waterketen en risico's voor vissen**

# Statuspagina

Titel	Medicijnresten in de waterketen en risico's voor vissen.
Opdrachtgever	Sportvisserij Nederland Postbus 162 3720 AD BILTHOVEN
Telefoon	030-605 84 00
Telefax	030-603 98 74
E-mail	info@sportvisserijnederland.nl
Homepage	www.sportvisserijnederland.nl
Auteur	W.A.M. van Emmerik
Redactie	T. Prins
E-mailadres	emmerik@sportvisserijnederland.nl
Aantal pagina's	38
Trefwoorden	geneesmiddelen, medicijnresten, aquatisch ecosysteem, vissen, ecologie, drinkwater
Versie	definitief
Projectnummer	KI201403
Datum	14 november 2014

Bibliografische referentie: W.A.M. van Emmerik, 2014. Medicijnresten in de waterketen en risico's voor vissen. Sportvisserij Nederland, Bilthoven.

© **Sportvisserij Nederland, Bilthoven**

Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Sportvisserij Nederland is niet aansprakelijk voor gevolgschade, alsmede schade welke voortvloeit uit toepassing van de resultaten van werkzaamheden of andere gegevens verkregen van Sportvisserij Nederland.

## Samenvatting

Geneesmiddelen zijn stoffen die ontwikkeld zijn voor een specifieke werking in het lichaam. Een deel ervan wordt echter door het lichaam uitgescheiden en komt via het riool in de rioolwaterzuivering terecht. Hier wordt een deel van de geneesmiddelen afgebroken, de rest komt in het oppervlaktewater en in sommige gevallen ook in het grond- en drinkwater.

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd naar aanleiding van de vraag wat bekend is over de aanwezigheid van medicijnresten in de waterketen en de risico's voor vissen. Tevens is bekeken wat bekend is over de risico's voor andere waterorganismen en de mens.

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat een groot aantal geneesmiddelen wordt aangetroffen in de waterketen. Aan slechts een klein deel van de toegepaste middelen is toxiciteitsonderzoek gedaan. Aquatische organismen waaronder vissen worden chronisch blootgesteld aan stoffen in het water.

Uit laboratoriumonderzoek komt naar voren dat een aantal geneesmiddelen bij chronische blootstelling zelfs in lage concentraties toxische effecten hebben op vissen zoals weefselschade, verstoring van het gedrag en negatieve effecten op de voortplanting.

In risicobeoordelingen wordt aan de hand van berekeningen een inschatting gemaakt van risico's. Uit risicobeoordelingen blijkt dat voorspelde/berekende concentraties van een aantal geneesmiddelen in het water in dezelfde orde van grootte zijn als de concentraties die volgens de berekeningen toxisch zijn bij chronische blootstelling van bepaalde aquatische organismen. Dit betekent dat er risico's zijn voor het aquatisch milieu.

In de waterketen wordt een groot aantal verschillende geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) aangetroffen. Deze mengsels van stoffen hebben vaak een hogere toxiciteit dan individuele stoffen.

Er is slechts heel beperkt onderzoek gedaan naar de effecten van mengsels van stoffen. Een recent internationaal onderzoek heeft echter laten zien dat mengsels van stoffen in concentraties ter hoogte van de voorgestelde veiligheidsnormen voor deze stoffen negatieve effecten (bijvoorbeeld misvormingen en sterfte) hebben op onder andere visembryo's.

Over mogelijke ophoping in de voedselketen is weinig bekend.

Wanneer chronische blootstelling en mengseleffecten worden meegenomen kan geconcludeerd worden dat medicijnresten in de waterketen reële risico's opleveren voor waterorganismen waaronder vis.

In het drinkwater zijn de concentraties geneesmiddelen dusdanig laag dat er voor de consumptie niet direct zorgen zijn.

Over de risico's van medicijnresten voor de mens via visconsumptie is weinig informatie beschikbaar. Het beschikbare onderzoek geeft aan dat het risico van de onderzochte afzonderlijke geneesmiddelen zeer laag is. Van mengsels is niets bekend. Voor wat betreft de consumptie van kweekvis zijn er wel zorgen over antibioticaresistentie die kan optreden door antibioticagebruik in de visteelt in met name Azië.

Er zijn in Nederland en Europa nog geen ecotoxicologische normen beschikbaar om de aanwezigheid van geneesmiddelen in de waterketen te beoordelen. Er

wordt tot nu toe gewerkt met op het voorzorgsprincipe gebaseerde signaleringswaarden en streefwaarden, die regelmatig worden overschreden. Er zijn nog geen geneesmiddelen op de lijst van prioritaire stoffen opgenomen. Wel zijn in 2013 door de Europese Unie drie geneesmiddelen (diclofenac en twee hormonen die gebruikt worden voor de pil) op een watch list geplaatst. In Nederland zijn de middelen carbamazepine (een anti-epilepticum), metoprolol (een bètablokker), metformine (een antidiabeticum) en amidotrizoïnezuur (een röntgencontrastmiddel) op een Nederlandse watch list geplaatst. Voor drie ervan is kort geleden een conceptnorm afgeleid.

De aanpak van medicijnresten is niet eenvoudig. Maatregelen bij ziekenhuizen lijken in eerste instantie nuttig, maar pakken maar een klein deel van de geneesmiddelen aan want het grootste aandeel komt uit de woonwijken. De rioolwaterzuivering (RWZI) is ook een mogelijk aangrijpingspunt om geneesmiddelen te verwijderen met behulp van nieuwe technieken en extra zuiveringsstappen. Dit is echter erg duur en bovendien werken deze maatregelen niet voor de vele microverontreinigingen die niet in de RWZI terecht komen. Een aanpak bij de drinkwaterzuivering is ook een optie, maar drinkwater is nog niet echt een probleem. En uiteraard lost deze aanpak de eventuele effecten op waterorganismen niet op.

Naast de genoemde technische maatregelen is een bronaanpak van belang zoals het minder produceren en voorschrijven van milieubelastende geneesmiddelen, niet teveel voorschrijven / minder weggooien en een goede regeling voor de inzameling van oude medicijnen. Omdat veel medicijnresten in de Nederlandse wateren uit het buitenland komen is een internationale aanpak van belang. En omdat er over de effecten van veel geneesmiddelen en mengsels nog maar weinig bekend is zal ook aanvullend onderzoek en monitoring nodig zijn.

Hoewel al meer dan tien jaar duidelijk is dat het risico van continue blootstelling aan geneesmiddelen niet verwaarloosbaar is, zijn de besluitvorming en aanpak steeds uitgesteld vanwege kosten en gebrek aan politieke daadkracht. Omdat er reële risico's zijn voor het aquatisch ecosysteem verdient deze problematiek meer aandacht.

# Inhoudsopgave

Samenvatting .....	3
1 Inleiding.....	6
1.1 Aanleiding.....	6
1.2 Toelichting .....	6
1.3 Vraagstelling .....	6
1.4 Werkwijze en afbakening .....	7
1.5 Leeswijzer.....	7
2 Medicijnresten in de waterketen: drinkwater en milieu .....	8
3 Opname en effecten van medicijnresten in vissen en het aquatisch ecosysteem .....	14
4 Humane visconsumptie en geneesmiddelen .....	19
5 Beleid ten aanzien van geneesmiddelen in water .....	20
5.1 Europese Unie .....	20
5.2 Nederland .....	20
6 Conclusies en discussie .....	24
Verklarende woordenlijst.....	26
Geraadpleegde literatuur.....	28
Bijlagen .....	32

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Aanleiding voor dit literatuuronderzoek vormt een aantal recente artikelen waarin wordt aangegeven dat recent onderzoek heeft laten zien dat het meevalt met de risico's van de geneesmiddelen in het drinkwater (o.a. Van der Oost *et al.*, 2013; Houtman *et al.*, 2014).

Een vraag die daarbij is gerezen is wat de risico's zijn voor het aquatisch ecosysteem en specifiek voor vissen die continu worden blootgesteld aan medicijnresten in het oppervlaktewater. Naar aanleiding van deze vraag is door Sportvisserij Nederland een beknopt literatuuronderzoek uitgevoerd.

## 1.2 Toelichting

Van pijnstiller tot zware medicatie voor levensbedreigende ziektes, bijna ieder mens gebruikt wel eens geneesmiddelen en door onder meer de bevolkingsgroei en vergrijzing neemt het gebruik steeds meer toe.

Geneesmiddelen zijn biologisch actieve stoffen die ontwikkeld zijn voor een specifieke werking in het lichaam. Een deel van de geneesmiddelen verlaat echter het lichaam via de ontlasting en de urine (30-90%; BIO Intelligence Service, 2013). Via het afvalwater van huishoudens, zorginstellingen en ziekenhuizen belanden geneesmiddelen in de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI) waar de meeste geneesmiddelen maar ten dele worden afgebroken. Vervolgens bereiken ze het oppervlaktewater en in sommige gevallen ook het grond- en drinkwater. Medicijnen zijn ervoor gemaakt om biologisch actief te zijn, in tegenstelling tot veel andere microverontreinigingen. Omdat receptoren, enzymen en bepaalde organen in sommige aquatische organismen, zoals vissen, vergelijkbaar zijn met die in het menselijk lichaam, kunnen geneesmiddelen ook effecten veroorzaken bij deze organismen (Fent *et al.*, 2006). De effecten kunnen worden vergroot omdat deze organismen hun hele leven of een groot deel ervan worden blootgesteld aan deze stoffen.

In Nederland worden ongeveer 850 geneesmiddelen (dat wil zeggen actieve stoffen) gebruikt (RIZA/RIWA, 2001). Een selectie van tientallen geneesmiddelen en röntgencontrastmiddelen wordt geanalyseerd in het milieu. Een gedeelte hiervan wordt daadwerkelijk aangetroffen. Daarnaast zijn er mogelijk nog residuen van andere geneesmiddelen aanwezig die niet geanalyseerd worden of waarvan de concentratie onder de detectiegrens ligt (Ter Laak *et al.*, 2013).

## 1.3 Vraagstelling

### Onderzoeksvragen

1. Wat is bekend over de aanwezigheid van medicijnresten in het oppervlakte- en drinkwater?
2. Wat is bekend over effecten van medicijnresten in het oppervlaktewater op het aquatische ecosysteem en in het bijzonder op vissen?
3. Wat is bekend over mogelijke risico's van menselijke consumptie van vis die is blootgesteld aan medicijnresten?
4. Hoe staat het met beleid en maatregelen ten aanzien van geneesmiddelen in Nederland en Europa?

## **1.4 Werkwijze en afbakening**

### **Werkwijze**

Dit rapport is gebaseerd op een beknopt literatuuronderzoek. Hiervoor is op Internet naar relevante Nederlandse rapporten en informatie gezocht met behulp van Google. Daarnaast is naar recente wetenschappelijke artikelen op het onderwerp gezocht met combinaties van onder andere de trefwoorden 'pharmaceutical(s)', 'fish', 'effect(s)', 'risk(s)' and 'fish consumption' op ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts) en Google Scholar.

### **Afbakening**

- Voor wat betreft het type stoffen is het onderzoek toegespitst op humane geneesmiddelen (hierbij worden ook hormonen in 'de pil' en röntgen-contrastmiddelen gerekend).
- De meeste aandacht is uitgegaan naar geneesmiddelen in het oppervlaktewater. Daarnaast komen geneesmiddelen in drinkwater aan bod. Grondwater is buiten beschouwing gelaten.

## **1.5 Leeswijzer**

In paragraaf 2 wordt een samenvatting gegeven van een aantal relevante recente rapporten en artikelen over de aanwezigheid en toxiciteit van geneesmiddelen in de waterketen in Nederland.

Paragraaf 3 gaat in op toxische effecten van een aantal geneesmiddelen op vissen (wetenschappelijke literatuur).

In paragraaf 4 wordt kort ingegaan op de risico's van visconsumptie.

In paragraaf 5 komt het beleid in Europa en Nederland aan de orde.

Paragraaf 6 sluit af met een beantwoording van de onderzoeksvragen en een discussie.

Aansluitend is een verklarende woordenlijst opgenomen.

In de bijlagen is informatie over de toxiciteit van geneesmiddelen voor vissen en de gangbare concentraties van een aantal geneesmiddelen in een aantal Nederlandse oppervlaktewateren opgenomen.

## 2

### Medicijnresten in de waterketen: drinkwater en milieu

In deze paragraaf is een samenvatting opgenomen van een aantal rapporten en artikelen over geneesmiddelen in de waterketen in Nederland.

#### **Kools *et al.*, 2008 (STOWA rapport)- Verkenning geneesmiddelen en toxiciteit effluent RWZI's**

In dit rapport wordt een onderzoek beschreven naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in RWZI effluent (het door de RWZI gezuiverde afvalwater), toxiciteit, de effecten van antibiotica en de mate van hormoonverstorende activiteit. RWZI effluent bevat een mengsel van een zeer groot aantal microverontreinigingen, waar geneesmiddelen en hormonen een onderdeel van vormen.

Van vijf RWZI's in Nederland is het effluent onderzocht op 40 geneesmiddelen. Er zijn 26 geneesmiddelen aangetroffen, de hoogste concentraties betroffen bètablokkers.

Er zijn bioassays uitgevoerd met het RWZI effluent met bacteriën, algen en watervlooien. Bij twee van de vijf RWZI's werden ernstige effecten aangetoond. In drie van de vijf RWZI's is een aanzienlijke oestrogene activiteit (hormoonverstoring) van het effluent gemeten. Bij drie van de vijf RWZI's was de antibiotica-activiteit van het effluent hoog (er zijn geen proeven met vis gedaan). Er worden geen acute effecten van effluent op waterorganismen verwacht, de mogelijke risico's van langdurige blootstelling zijn onbekend.

#### **Rademaker & De Lange, 2009 (artikel H<sub>2</sub>O)- De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu**

In deze literatuurstudie zijn de effecten en risico's van vijf humane geneesmiddelen op het aquatisch milieu onderzocht.

Er wordt een vergelijking gemaakt van aangetroffen concentraties in het Nederlandse oppervlaktewater en wat bekend is over de laagste (chronische) effectconcentratie van vijf geneesmiddelen. De laagste effectconcentraties van carbamazepine (anti-epilepticum) en diclofenac (ontstekingsremmer /pijnstiller) op vis liggen volgens de auteurs dicht bij de gemiddelde waterconcentraties (zie Bijlage II), waardoor de kans op milieuschade c.q. schade bij vissen groot is. Uit internationale risicobeoordelingen is gebleken dat carbamazepine, erythromycine en sulfamethoxazol (antibioticum) een risico vormen voor het aquatisch milieu.

Er is dan nog geen rekening gehouden met mengseltoxiciteit en afbraakproducten. Antibiotica in het oppervlaktewater kunnen bijdragen aan antibioticaresistentie van bacteriën die in het water voorkomen.

#### *Toxiciteit van diclofenac*

Sinds de introductie van diclofenac als diergeneesmiddel in het Indische subcontinent in de jaren negentig van de vorige eeuw, is gebleken dat dit middel zeer schadelijk is voor gieren (o.a. Oaks *et al.*, 2004). Wanneer de gieren de kadavers van vee eten worden ze vergiftigd door het opgehoopte medicijn in het vee en sterven ze aan nierfalen, een bekend bijverschijnsel van diclofenac. De populatie gieren in het gebied was in 2008 al met meer dan 99% afgenomen. Dit is een duidelijk voorbeeld dat (soms onverwachte) blootstelling aan medicijnen tot ernstige ecotoxicologische verschijnselen kan leiden.

#### *Geneesmiddelen in de waterketen in Limburg*

Dit onderzoek is uitgevoerd door KWR (Watercycle Research Institute) in opdracht van de Limburgse Waterketenpartners en met ondersteuning van de STOWA



(Stichting Toegepast Wateronderzoek). Onderstaand wordt een puntsgewijze samenvatting gegeven van twee artikelen in H<sub>2</sub>O en twee achterliggende rapporten.

***Antibiotica-resistentie***

Antibiotica doden ziekteverwekkende bacteriën. Na gebruik van antibiotica komen resten in het (water)milieu terecht. Hier zijn de concentraties van de werkzame stoffen echter veel lager. Bij blootstelling aan deze lage concentraties gaan de bacteriën niet dood, maar kunnen ze juist resistentie opbouwen. Doordat deze resistentie is opgeslagen in het genetisch materiaal kunnen bacteriën deze ook aan elkaar overdragen.

Als mensen geïnfecteerd worden met antibioticaresistente bacteriën is de infectie moeilijk (of niet) te bestrijden.

**Ter Laak *et al.*, 2013 (rapport) en Hofman *et al.*, 2013A (H<sub>2</sub>O artikel).  
Over voorkomen, herkomst en effect van geneesmiddelen**

- De belangrijkste emissies van geneesmiddelen vinden diffuus plaats, namelijk in de woonwijken (80-90%). Na gebruik komen ze via riool en RWZI's in het oppervlaktewater terecht;
- de hoogste concentraties in de Maas en zijbeken die werden aangetroffen waren die van metformine, een antidiabeticum, en het afbraakproduct hiervan (guanylurea). Deze vormden 70% van de totale vracht van de gemeten geneesmiddelen (er werden 45 geneesmiddelen en 17 afbraakproducten gemeten (zie ook Bijlage II);
- er zijn grote verschillen tussen de gemeten concentraties bij lage of hoge afvoer;
- de waterkwaliteit in het Lateraalkanaal bij Heel wordt bij normale afvoer in de Maas voor 80-90% bepaald door vrachten geneesmiddelen uit het buitenland;
- de generieke streefwaarde (voorzorgswaarde) voor drinkwater voor individuele geneesmiddelen is 0,1 µg/l (Donau-, Maas- en Rijnmemorandum) en 0,01 µg/l (10 ng/l) voor gentoxische stoffen en steroïde hormonen;
- de concentraties geneesmiddelen in het oppervlaktewater in Nederland liggen grotendeels in de range van 0,01 tot 1 µg/l met uitschieters tot 10 µg/l (concentraties in RWZI effluent kunnen hoger zijn);
- de aangetroffen concentraties van een groot deel van de gemeten geneesmiddelen overschrijden de streefwaarden met soms een factor 10 tot 100;
- bij de huidige drinkwaterzuivering wordt 95% van de totale hoeveelheid geneesmiddelen verwijderd. Hierdoor worden slechts incidenteel sporen van geneesmiddelen in het drinkwater aangetroffen;
- in het oppervlaktewater kunnen de gemeten concentraties wel effecten hebben op het aquatische leven.

NB. de concentraties in deze Limburgse beken zijn een factor 10 hoger dan doorgaans in de Nederlandse oppervlaktewateren.

**Hofman *et al.*, 2013C (rapport) en Hofman *et al.*, 2013B (H<sub>2</sub>O artikel).  
Over terugdringen van geneesmiddelen in de waterketen**

- Onderscheid maken tussen drinkwater (volksgezondheid) en oppervlaktewater (ecologie);
- bronmaatregelen – vervuiling aanpakken bij de bron - dit is een langdurig proces en kan niet op korte termijn een oplossing bieden voor de belasting van het oppervlaktewater en de drinkwatervoorziening;
- brede aanpak - om de oppervlaktewaterkwaliteit in het stroomgebied van de Maas te verbeteren en te zorgen voor schone drinkwaterbronnen is een grootschalige internationale aanpak nodig – ook iets voor de lange termijn;
- aanpak lokale waterkwaliteit door RWZI beïnvloede beken – individuele maatregelen op RWZI's kunnen wel op korte termijn - kan regionaal/lokaal tot

verbetering van de oppervlaktewaterkwaliteit leiden, maar heeft weinig effect op de waterkwaliteit van de Maas en de drinkwaterproductie;

- aanpassing drinkwaterzuivering – aanpassing van de inname en/of zuivering kan op korte termijn gerealiseerd worden, waardoor drinkwaterkwaliteit gegarandeerd blijft. Ondertussen kan onderzoek worden gedaan naar de ernst van de effecten van geneesmiddelen in het watersysteem en andere maatregelen.

**Van der Hoek et al., 2013 (Artikel tijdschrift voor geneeskunde).  
Geneesmiddelen in de watercyclus**

In dit artikel worden de bronnen en routes van geneesmiddelen in de watercyclus beschreven, wat de mogelijke effecten hiervan op mens en milieu zijn en wat hieraan gedaan kan worden vanuit de medische hoek.

In een paragraaf over risico's van geneesmiddelen voor het watermilieu wordt gesteld dat de concentraties van geneesmiddelen in het oppervlaktewater (veel) lager zijn dan die waarbij toxische effecten zijn aangetoond in acute bioassays. Daarom wordt vooral gekeken naar chronische effecten van langdurige blootstelling aan relatief lage concentraties. Er wordt verwezen naar studies waar weefselbeschadiging is gebleken bij een aantal vissoorten (deze worden behandeld in paragraaf 3).

Oestrogene stoffen die de hormoonhuishouding verstoren kunnen feminiserende effecten bij mannelijke vissen veroorzaken. Een voorbeeld is 17 $\alpha$  ethynylestradiol, het actieve bestanddeel uit 'de pil'. Deze stoffen zijn vaak in zeer lage concentraties in het water aanwezig en zijn niet met chemische analyses (beneden de detectiegrens), maar wel met bioassays aantoonbaar.

Ook wordt ingegaan op humane gezondheidskundige aspecten. Negatieve effecten van geneesmiddelen in drinkwater op de volksgezondheid zijn zeer onwaarschijnlijk. De concentratie van de geneesmiddelen in drinkwater ligt ten minste een factor 1000 onder de minimale therapeutische dosis.

Wel wordt aandacht gevraagd voor het langetermijneffect van de blootstelling en het effect van mengsels van stoffen. Daarbij wordt gewezen op kwetsbare bevolkingsgroepen zoals kinderen, zwangere vrouwen en patiënten met een verlaagde weerstand (denk aan antibioticaresistentie).

**Van der Aa et al., 2011A (RIVM rapport). Assessment of potential risks of 11 pharmaceuticals for the environment. Using environmental information from public databases.**

In dit rapport is aan de hand van informatie die beschikbaar is in openbare overheidsdatabases een risicobeoordeling gemaakt van een aantal geneesmiddelen.

De risicobeoordeling is gebaseerd op de het quotiënt tussen de (voorspelde) concentratie in het milieu (PECs – predicted environment concentrations) en de (voorspelde) concentratie waarbij (net) geen effect optreedt bij de verschillende taxonomische groepen (PNEC's – predicted no effect concentrations). Wanneer de PEC/PNEC ratio voor een stof hoger is dan 1, is het risico voor het milieu hoog, wanneer de ratio lager is dan 1 is het risico laag.

Uit dit databaseonderzoek komt naar voren dat voor het antibioticum amoxicilline en het anticonceptiemiddel ethynylestradiol de PEC/PNEC ratio hoger is dan 1 (zie Tabel 2.1). Dit betekent dat risico's voor het zoetwaterecosysteem verwacht kunnen worden als gevolg van het gebruik van gebruik van deze geneesmiddelen.

**Tabel 2.1**      **Vergelijking van PEC / concept PNEC (bron: Van der Aa *et al.*, 2011A). Voor codeïne, ibuprofen en valproaat kon geen PNEC worden afgeleid omdat er te weinig gegevens beschikbaar zijn.**

Substance	Pharmaceutical group	PEC <sub>surfacewater</sub> (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC ratio
Amoxicilline	Antiinfective / Antibiotics	1.25E+00	0.078	16.03
Carbamazepine	Antiepileptics	7.23E-02	170	0.0004
Codeine	Analgesics	1.45E-02	-	-
Diclofenac (total)	Antirheumatics	7.88E-02	31	0.0025
Ethinylestradiol (total)	Sex hormones	4.65E-04	0.0001	4.65 *
Fluoxetine (as hydrochloride)	Antidepressants/ Antipsychotics	9.19E-04	1.12	0.0008
Furosemide	Antihypertensive	2.93E-01	320000	0.000001
Ibuprofen	Antirheumatics	6.86E-01	-	-
Irbesartan	Antihypertensive	1.87E-02	≥ 700	≥ 0.000028
Metformin hydrochloride	Antidiabetic	1.73E+01	≥ 240	≥ 0.072
Ofloxacin (total)	Antiinfective / Antibiotics	1.23E-02	0.026	0.47
Paracetamol	Analgesics	3.48E-01	9.2	0.038
Sulfamethoxazole	Antiinfective / Antibiotics	5.13E-02	0.59	0.087
Trimethoprim	Antiinfective / Antibiotics	7.34E-02	16	0.0046
Valproate	Antiepileptics	4.81E-02	-	-
Valsartan	Antihypertensive	1.51E-01	90	0.0017

\* for ethinylestradiol a maximum permissible concentration (MPC) of 0.000016 µg/L was determined in the Netherlands. Using this concentration instead of the PNEC, results in a ratio of 29.

Er zijn PNEC's afgeleid voor elf geneesmiddelen (zie Tabel 2.1). Hiervoor is gebruik gemaakt van acute en chronische toxiciteitsgegevens van verschillende taxonomische groepen uit Zweedse databases; in de openbare Nederlandse en Europese databases was (nog) geen informatie over deze geneesmiddelen beschikbaar.

Afhankelijk van de hoeveelheid beschikbare ecotoxicologische data – acuut en chronisch over verschillende taxonomische/trofische groepen – wordt de waarde van de gevoeligste groep nog vermenigvuldigd met een veiligheidsfactor om de PNEC te bepalen – de assessment factor – hoe minder data voor handen zijn hoe groter deze assessmentfactor (10-10.000).

PEC's zijn berekend met behulp van onder meer data van het aantal patiënten dat een bepaald geneesmiddel gebruikt, de gebruikte dosis van een geneesmiddel, de hoeveelheid geneesmiddel die wordt uitgescheiden en de hoeveelheid afvalwater die geproduceerd wordt.

#### **Derksen & Ter Laak, 2013 (STOWA rapport). Humane geneesmiddelen in de waterketen**

De STOWA en KWR hebben in 2013 een rapport uitgebracht dat een samenhangend overzicht geeft van de actuele kennis op het gebied van humane geneesmiddelen in de waterketen.

- Geneesmiddelen vormen maar een klein deel (vracht <10%; red.: dit zegt overigens niets over hoeveel effect dit aandeel van de vracht heeft) van de microverontreinigingen in het oppervlaktewater (voorbeelden van andere microverontreinigingen zijn weekmakers, brandvertragers, conserveringsmiddelen, geurstoffen, biociden en UV-filters).
- Het grootste aandeel van de geneesmiddelen in de RWZI is afkomstig van de inwoners en tot 15% uit ziekenhuizen en andere zorginstellingen.
- Om humane geneesmiddelen aan te pakken lijkt de RWZI een voor de hand liggend aangrijpingspunt. Nu wordt ongeveer 65% van de totaalvracht

(percentage varieert sterk per middel) van deze stoffen door de RWZI verwijderd, de rest wordt met het effluent (het gezuiverde water) geloosd op het oppervlaktewater.

- Met andere zuiveringstechnieken en extra zuiveringsstappen kan dit (sterk) verbeterd worden. Als deze worden toegepast in alle RWZI's kan dit de kosten van waterzuivering met (maximaal) 77% doen stijgen.
- Mogelijke aanvullende zuiveringsstappen zijn actiefkoolfiltratie en geavanceerde oxidatieve technieken.
- Niet alle microverontreinigingen zijn even goed aan te pakken via de RWZI's, omdat deze niet via de afvalwaterstromen in het milieu komen (bijvoorbeeld veterinaire geneesmiddelen en gewasbeschermingsmiddelen).
- Het is nodig een prioritering van stoffen te maken die meer aandacht verdienen op grond van blootstelling en toxiciteit.
- De humane risico's van aangetroffen concentraties van individuele geneesmiddelen in drinkwater worden gering geacht. Omdat het om complexe mengsels van stoffen gaat, zijn effecten echter moeilijk in te schatten.
- Mengsels van geneesmiddelen zijn vaak voorspelbaar op basis van concentratie additie – dat wil zeggen dat de effecten opgeteld kunnen worden. Soms vinden ook andere interacties plaats zoals versterking van de effecten van afzonderlijke middelen.
- Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat de effecten van mengsels al optreden bij concentraties die 100 tot 1000 keer lager liggen dan van de individuele geneesmiddelen.
- Als de chronische, specifieke en mengseffecten worden meegenomen worden risico's in afvalwater en oppervlaktewater als reëel ingeschat.

#### *Bronmaatregelen*

- Minder milieubelastende geneesmiddelen produceren en voorschrijven;
- Minder geneesmiddelen voorschrijven, minder weggooien;
- Aangezien een aanzienlijk aandeel van de geneesmiddelen / microverontreinigingen uit het buitenland naar Nederland komt is een internationale aanpak nodig.

#### *Weinig bekend over:*

- het voorkomen en de risico's van chemische afbraakproducten van geneesmiddelen;
- de effecten van complexe mengsels van stoffen in het water, zoals deze vaak voorkomen.

#### *Toetsingskader*

- Er is nog geen officieel toetsingskader (ecotoxicologische normen) om het voorkomen van geneesmiddelen in de waterketen te beoordelen. Er wordt gewerkt met generieke signaleringswaarden (1,0 µg/l voor alle antropogene stoffen) en streefwaarden (0,1 µg/l voor alle milieuvreemde stoffen die niet genotoxisch of hormoonverstorend zijn) gedefinieerd. Deze zijn voor alle stoffen gelijk en zijn gebaseerd op het voorzorgsprincipe maar hebben geen toxicologische basis. Deze waarden worden regelmatig overschreden. Dit betekent trouwens niet direct dat er een risico is. Er is een ruime marge tussen de voor de mens afgeleide voorlopige gezondheidkundige grenswaarden en de concentraties van de gemeten en aangetroffen stoffen in drinkwaterbronnen. Deze gezondheidkundige grenswaarden worden afgeleid van de TDI (tolerable daily intake) of andere informatie over middelen zoals de effectieve therapeutische dosis, waarbij onzekerheidsfactoren worden toegepast.
- Een toetsingskader maakt het beter mogelijk om het voorkomen en de risico's van geneesmiddelen in de waterketen te duiden. Afleiding van normen is nodig, maar dit kost tijd. Op korte termijn zijn er alternatieven zoals streefwaarden, PNECs (predicted no effect concentrations) of biologische effectmetingen (bioassays).

- Er zijn door het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) voor elf geneesmiddelen PNECs afgeleid (Van der Aa *et al.*, 2011A, zie Tabel 2.1).
- Andere Europese landen: Zwitserland heeft conceptnormen voor dertien geneesmiddelen. In de deelstaat Nordrhein-Westfalen (Duitsland) zijn richtwaarden opgesteld voor 23 geneesmiddelen. Sommige waarden hebben een ecotoxicologische basis. Andere zijn preventieve voorzorgwaarden.

**Houtman et al., 2014**

Twee jaar lang zijn elke vier weken de geneesmiddelen gemonitord in drie drinkwaterbedrijven in Nederland. Een selectie van 42 middelen is gemonitord, deze zijn geselecteerd op consumptievolume, toxiciteit en representativiteit voor de meest relevante groepen medicijnen. Gezondheidsrisico's zijn berekend aan de hand van gemeten concentraties en therapeutische doses. Het risico bij levenslange blootstelling aan geneesmiddelen via drinkwater werd als extreem laag berekend en het risico op negatieve gezondheidseffecten bleek verwaarloosbaar. Ook wanneer werd rekening gehouden met concentratie additie voor mengsels werd dit bevestigd.

**Moermond, 2014 (RIVM rapport). Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid.**

Dit rapport over de afleiding van conceptnormen voor drie geneesmiddelen komt aan de orde in 5.2.

# 3

## Opname en effecten van medicijnresten in vissen en het aquatisch ecosysteem

In deze paragraaf worden korte samenvattingen gegeven van een aantal wetenschappelijke artikelen, dat handelt over de opname, accumulatie en effecten van geneesmiddelen en hun afbraakproducten in vis en andere aquatische organismen.

### **Opname en accumulatie van geneesmiddelen in vis**

#### **Brooks et al., 2005**

Dit onderzoek is uitgevoerd in Texas, in de VS. In weefsel van vissen in een door effluent gedomineerde beek bleken meetbare concentraties fluoxetine en sertraline en hun afbraakproducten aanwezig te zijn. De weefsels die onderzocht werden waren lever, hersenen en zijfiletweefsel. De concentraties lagen in alle weefsels boven de 0,1 ng/gram weefsel. De soorten die zijn onderzocht waren karper (*Cyprinus carpio*), Kanaalmeerval (*Ictalurus punctatus*), black crappie (*Pomoxis nigromaculatus*) en bluegill (*Lepomis macrochirus*).

#### **Kallio et al., 2010**

De opname en stofwisseling van diclofenac is onderzocht door het blootstellen van regenboogforel (*Oncorhynchus mykiss*) via de buikholte of aan water met 1,7 µg diclofenac/l. Diclofenac en de afbraakproducten ervan bleken in de gal te worden geaccumuleerd met een bioconcentratiefactor 320-950. Deze bevindingen suggereren dat bij vissen die stroomafwaarts van een RWZI leven en chronisch worden blootgesteld aan diclofenac, dit geneesmiddel en zijn metabolieten kunnen ophopen in de gal.

#### **Ramirez et al., 2009**

Dit artikel betreft een landelijke studie in de VS naar de mogelijke ophoping van geneesmiddelen en verzorgingsproducten in visweefsel. In vissen uit effluent-gedomineerde rivieren bleken norfluoxetine (een afbraakproduct van fluoxetine), sertraline, diphenhydramine, diltiazem en carbamazepine in ng/gram range in filet aanwezig te zijn en fluoxetine en gemfibrozil (cholesterolverlager) in leverweefsel. Sertraline werd in hoge concentratie van 19 en 545 ng/g aangetroffen in respectievelijk filet en leverweefsel. Uit de resultaten komt naar voren dat de aanwezigheid van geneesmiddelen een relatie vertoont met de mate van zuivering van het afvalwater.

### **Effecten van afzonderlijke geneesmiddelen op vis**

#### **Triebskorn et al., 2004**

Triebskorn et al. onderzochten de effecten van diclofenac op regenboogforel. De vissen werden onder laboratoriumomstandigheden blootgesteld aan concentraties van 1, 5, 20, 100 en 500 µg/l. De LOEC (lowest observed effect concentrations) voor schade aan lever, nier en kieuwen was 1 µg/l.

#### **Triebskorn et al., 2007**

Karper en forel werden in het laboratorium blootgesteld aan verschillende concentraties carbamazepine, clofibrat (cholesterolverlager), metoprolol en diclofenac. Er is gekeken naar effecten op lever, nier en kieuwen. Voor drie van de geteste stoffen (diclofenac, carbamazepine en metoprolol) is een LOEC gevonden in de range van concentraties zoals die in het milieu worden aangetroffen (1 µg/l).

**Hoeger et al., 2005**

Hoeger et al., onderzochten het effect van diclofenac op forellen. De vissen werden gedurende 1-3 weken blootgesteld aan verschillende concentraties diclofenac. Bij de laagste concentratie (0,5 µg/l – een concentratie die algemeen gevonden wordt in het milieu) is schade aan het lever-, kieuw- en nierweefsel waargenomen.

**Schwaiger et al., 2004**

Regenboogforellen werden voor een periode van 28 dagen blootgesteld aan 1-500 µg/l diclofenac. De LOEC voor schade aan nieren en kieuwen was 5 µg/l, in de lever, de milt en het spijsverteringskanaal werden geen effecten gevonden. Ook is bioaccumulatie van diclofenac gevonden in alle onderzochte organen. De auteurs geven aan dat kan worden aangenomen dat langdurige blootstelling zal leiden tot achteruitgang van de algehele conditie van de vis.

NB. Naar aanleiding van de twee laatst besproken artikelen (Hoeger et al., 2005 en Schwaiger et al., 2004): later zijn de gevonden effecten op het weefsel nogmaals door een panel van vier experts bekeken. Zij kwamen uit op een veel hogere NOEC (no observed effect concentration) voor diclofenac van 320 µg/l (Wolf et al., 2014). De laatstgenoemde studie (Wolf et al., 2014) is echter betaald door de farmaceutische industrie. Er is nog steeds discussie over deze kwestie.

**Vethaak et al., 2002**

In het LOES - onderzoek (Landelijk Onderzoek oEstrogene Stoffen) zijn oestrogene stoffen bijna overal in het Nederlandse watermilieu gevonden. Het gaat hierbij behalve om hormonen uit 'de pil' ook om andere stoffen die een hormoonverstorende werking kunnen hebben (geen geneesmiddelen). De stoffen zijn in de helft van de oppervlaktewatermonsters aangetroffen. Er werden lichte tot matige feminiserende effecten gevonden bij mannelijke vissen in de binnenwateren, vooral regionale wateren die blootstaan aan lozingen. In de Dommel zijn bij mannelijke brasems zeer hoge gehalten van het vrouwelijke eiwit vitellogenine in het bloedplasma aangetoond.

**Kidd et al., 2007**

Een 7 jaar durend experiment is uitgevoerd in een meer in Canada (whole-lake experiment in ELA-Experimental Lakes Area). Hier werd de dikkopelrits (*Pimephales promelas*) blootgesteld aan lage concentraties 17α-ethinylestradiol (5-6 ng/l). Dit had vervrouwelijking van de mannetjes tot gevolg door de productie vitellogenine, intersex mannetjes en verandering in de eiproductie bij vrouwtjes. Uiteindelijk leidde het tot een bijna ondergang van de populatie in het meer. Nadat de blootstelling was beëindigd herstelde de populatie zich langzaam weer. Uit dit onderzoek blijkt dat er ook effecten op populatieniveau kunnen optreden.

**Van den Brandhof & Montforts, 2010**

Er zijn Fish Embryo Toxicity tests (FET) uitgevoerd met 2 uur oude zebravis-embryo's (*Danio rerio*). Deze werden 24 tot 72 uur blootgesteld aan carbamazepine, diclofenac en metoprolol. Bij deze acute toxiciteitstest zijn effecten in de mg/l-range gevonden: groeistoornissen bij 1,5 mg/l diclofenac, 12,6 mg/l metoprolol en 30,6 mg/l carbamazepine. EC50 (72 uur)-waarden zijn vermeld in Bijlage I.

### **Zebravis**

De zebravis is een tropisch visje dat sinds de jaren negentig vaak gebruikt wordt als proefdier om medicijnen te testen en in toxiciteitsonderzoek. Er wordt gebruik gemaakt van embryo's om verschillende redenen.

Ten eerste vallen embryo's niet onder de proefdierwet. Daarnaast is het embryo van deze soort transparant en omdat het zich ontwikkelt buiten het lichaam van de moeder is het een ideaal model om te bestuderen. Binnen 48 uur na de bevruchting zijn de verschillende lichaamskenmerken te onderscheiden.

Bovendien is de zebravis klein van formaat en makkelijk in het laboratorium te kweken en heeft de soort een grote vruchtbaarheid.

### **Lister et al., 2009**

Het effect van ethinylestradiol (anticonceptiemiddel; 10 ng/l), fluoxetine (antidepressivum; 0,32-32 µg/l) en 1-50% effluent van een RWZI is getest op volwassen vrouwelijke zebravissen voor een periode van 7 dagen. 32 µg fluoxetine resulteerde in een daling van de eiproductie met een factor 4,5 en 50% effluent met een factor 2. Ethinylestradiol veroorzaakte een verlaagde productie van een aantal eiwitten.

### **Sebire et al., 2008**

Mannetjes van de driedoornige stekelbaars (*Gasterosteus aculeatus*) werden tijdens de voortplantingsperiode voor 20 dagen blootgesteld aan 0, 100, 500 en 1000 µg/l flutamide (anti-androgeen hormoon). Mannetjes van de driedoornige stekelbaars bouwen voor de voortplanting nesten van kleine plantendelen die aan elkaar worden gelijmd met spiggine, een androgeen afhankelijk lijmeiwit. Een concentratie van 100 µg/l flutamide remde het aantal gebouwde nesten en bij 500 en 1000 µg/l werden geen nesten geproduceerd. De spiggine-niveaus waren significant lager bij 500 en 1000 µg/l. Ook was er een effect op de baltsbewegingen van de mannetjes.

Het is niet bekend in welke concentraties flutamide in het milieu voorkomt, maar concentraties flutamide die zijn toegepast in dit experiment waren naar verwachting vele malen hoger.

### **Hedgspeth et al., 2014**

In deze studie zijn juveniele baarzen (*Perca fluviatilis*) blootgesteld aan sertraline (een antidepressivum). Dit bleek een negatief effect te hebben op het foerageren van de vissen (zowel bij lage als hoge voedseldichtheid). Dit effect kan gevolgen hebben op de stabiliteit van de predator-prooi-relaties en de structuur van de visgemeenschap.

### **Brodin et al., 2013**

Oxazepam veroorzaakt veranderingen in het gedrag en de voedselopnamesnelheid bij de baars in concentraties die volgens de auteurs ook worden aangetroffen in oppervlaktewateren die door effluent beïnvloed worden, 1,8 µg/l – dit gaat over Zweden. De concentraties in het Nederlandse oppervlaktewater liggen veel lager aldus Van der Aa et al. (2011B). De effecten zijn: toename van de activiteit, afname van de socialiteit en een hogere voedselopnamesnelheid.

### **Effecten van mengsels van geneesmiddelen (en andere micro-verontreinigingen)**

### **Pomati et al., 2007**

Levercellijnen van de zebravis werden blootgesteld aan een mix van 13 geneesmiddelen in lage concentraties (zoals ze in het milieu worden aangetroffen) en zijn 72 uur gevolgd. Er werden effecten waargenomen op het metabolisme en de regulatie van de celcyclus en de productie van hormoongerelateerde eiwitten.



**Carvalho et al., 2014**

De effecten van twee verschillende mengsels van geneesmiddelen, bestrijdingsmiddelen, zware metalen, PAK's, een oppervlak-actieve stof en een weekmaker werden getest in 35 verschillende bioassays. De toegepaste concentraties lagen op het niveau van de voorgestelde veiligheidsnormen voor deze stoffen (AA-EQS ofwel Annual Average – Environmental Quality Standard) en 10x zo hoog.

In de mengsels waren de geneesmiddelen diclofenac, carbamazepine, sulfamethoxazol en 17 $\beta$ -estradiol aanwezig. Onder de bioassays waren een Fish Embryo Toxicity (FET)-test met zebravissen, een oestrogene activiteitsassay voor zebravisembryo's (EASZY) en een aantal testen op celniveau met cellen van stekelbaars en zalm.

Er zijn verschillende negatieve effecten gevonden van de mengsels van stoffen in AA-EQS-concentraties op onder andere vissen (zoals sterfte en misvormingen). Dit toont aan dat de voorgestelde veiligheidsnormen AA-EQS niet altijd voldoende bescherming bieden wanneer mengsels van verschillende stoffen aanwezig zijn.

**Effecten van afbraakproducten**

Ook omzettingsproducten of metabolieten van geneesmiddelen kunnen bijdragen aan de mengseltoxiciteit. Als voorbeeld kan worden genoemd een metaboliet van carbamazepine (carbamazepine-10,11-epoxide) dat nog 50-100% van de werking van de oorspronkelijke stof heeft (Rademaker & De Lange, 2009).

Van de afbraakproducten van naproxen (een ontstekingsremmende pijnstiller) en diclofenac is bekend dat de afbraakproducten licht toxischer zijn dan het medicijn zelf. Sommige afbraakproducten zijn mutageen en genotoxisch zoals bij ranitidine (een maagzuurremming) en gemfibrozil (een cholesterolverlager) (refs. in Derksen & Ter Laak, 2013). Er is nog weinig bekend over de effecten van afbraakproducten van geneesmiddelen.

De Jongh et al. (2012) hebben ook gekeken naar een aantal algemene geneesmiddelen en hun afbraakproducten. Op grond van modellen komen zij tot de conclusie dat geen negatieve effecten van de onderzochte stoffen (ook niet als de concentraties van de afzonderlijke stoffen werd opgeteld) verwacht worden voor wat betreft het drinkwater. Zij geven aan dat de afbraakproducten van geneesmiddelen ook gemonitord zouden moeten worden.

**Effecten van mengsels op andere aquatische organismen**

**Cleuvers, 2004 (in Rademaker & De Lange, 2009).**

Een mengsel van de twee geneesmiddelen diclofenac en ibuprofen (die op zichzelf een lage acute toxiciteit hebben) heeft een hogere toxiciteit dan de som van de toxiciteit van de afzonderlijke geneesmiddelen. Dit onderzoek is uitgevoerd met watervlooien en algen.

**Escher et al., 2006**

De bètablokkers metoprolol, propranolol en atenolol die op zichzelf een lage toxiciteit hebben werken additief (de effecten tellen op). Dit is getest bij gist en groene algen. Vooral bij groene algen hebben deze stoffen een non target-effect (niet bedoeld effect) – de fotosynthese-efficiëntie gaat achteruit.

**Ophoping geneesmiddelen in de voedselketen**

Tot op heden is er weinig bekend over ophoping van geneesmiddelen in de voedselketen. Van vetoplosbare medicijnen is bekend dat ze kunnen ophopen in het vetweefsel van dieren, waardoor bioaccumulatie in de voedselketen kan plaatsvinden. Ethinylestradiol zou in dat opzicht mogelijk een probleem kunnen vormen in predatoren die zich hoger in de voedselketen bevinden (BIO

Intelligence Service, 2013). Veel geneesmiddelen zijn echter geen vetoplosbare stoffen waardoor de bestaande bioaccumulatiemodellen niet toepasbaar zijn. Verder is het zeer complex moeilijk inschattingen te maken van mogelijke ophoping in de voedselketen te maken omdat er sprake is van een mix veel verschillende middelen, gebrek aan kennis over het gedrag van deze middelen en hun afbraakstoffen, verschillende bronnen van blootstelling en effecten op verschillende taxonomische groepen (BIO Intelligence Service, 2013)

## 4

### Humane visconsumptie en geneesmiddelen

Over de risico's van medicijnresten in het water voor de mens via visconsumptie is heel weinig informatie beschikbaar. De artikelen die over dit onderwerp beschikbaar zijn, laten zien dat het risico van de onderzochte afzonderlijke geneesmiddelen zeer laag is. Over mengsels van geneesmiddelen (met andere microverontreinigingen) in relatie tot visconsumptie is geen informatie gevonden.

#### **Kumar & Xagorarakis, 2010**

Onderzoek in de Verenigde Staten heeft voor de geneesmiddelen meprobamaat (angstremmer), carbamazepine en fenytoïne (anti-epilepticum) een inschatting (model) gemaakt van het risico bij dagelijkse visconsumptie van ca. 20 mg per persoon. De uitkomst was dat het risico van deze geneesmiddelen (afzonderlijk) verwaarloosbaar was. De auteurs geven aan dat onderzoek naar de effecten van mengsels dringend noodzakelijk is.

#### **Cunningham et al., 2009**

Voor een aantal van 44 geneesmiddelen is de impact op de humane gezondheid geschat en zijn ADI's (aanvaardbare dagelijkse inname) afgeleid. Deze zijn vervolgens gebruikt om de PNECs te bepalen en deze zijn vergeleken met de PECs. Voor al deze geneesmiddelen was de PEC/PNEC ratio <1 wat een aanwijzing is dat deze stoffen (afzonderlijk) geen merkbaar risico vormen voor de humane gezondheid door drinkwater of visconsumptie.

#### **Geneesmiddelen aquacultuur**

Het feitelijk buiten de scope van dit literatuuronderzoek maar bij humane consumptie van in aquacultuur gekweekte vis bestaat ook nog de mogelijkheid van blootstelling aan residuen van diergeneesmiddelen. Het gaat dan om middelen die worden gebruikt in de aquacultuur en waarvan een deel kan worden achterblijven in de vis.

#### **VWA, 2009**

In 2009 heeft het bureau Risicobeoordeling van de Voedsel en Waren Autoriteit een onderzoek uitgevoerd naar de risico's van onder andere diergeneesmiddelen in kweekvis. Er is geconcludeerd dat de gevonden gehalten aan onderzochte stoffen dusdanig laag waren dat er geen risico voor de volksgezondheid kleefte aan de consumptie van kweekvis.

Bij aquacultuur worden vaak antibiotica gebruikt. Dit geldt met name voor vis die gekweekt wordt in Azië en in veel mindere mate voor die in Europa. Door het gebruik van antibiotica komen op de kweekvis bacteriën voor die resistent zijn tegen een of meer antibiotica. Dit kan een risico opleveren voor mensen, wanneer zij na consumptie van vis een infectie oplopen met deze bacteriën die niet behandeld kan worden met antibiotica. Het is niet duidelijk hoe groot dit risico is.

# 5

## Beleid ten aanzien van geneesmiddelen in water

### 5.1 Europese Unie

#### ***Geneesmiddelen nog niet op de lijst van prioritaire stoffen***

In 2013 hebben het Europese parlement, de Europese Commissie en de lidstaten een akkoord gesloten over uitbreiding van de Europese lijst van prioritaire stoffen. De lijst is uitgebreid met twaalf nieuwe stoffen, voornamelijk bestrijdingsmiddelen. Voor deze stoffen worden normen afgeleid waaraan lidstaten in 2027 moeten voldoen.

Het oorspronkelijke voorstel van de Commissie ging nog uit van vijftien nieuwe prioritaire stoffen, hiervan zijn er twaalf overgebleven (onder andere pesticiden, biociden, dioxines en PCB's). Er werd ook voorgesteld om voor drie geneesmiddelen (diclofenac en twee hormonen die worden gebruikt in de pil) op te nemen in de lijst van prioritaire stoffen. Voorgestelde norm voor oppervlaktewateren was voor diclofenac 0,1 µg/l, voor 17α-ethinylestradiol  $3,5 \times 10^{-5}$  µg/l en voor 17 β-estradiol  $4 \times 10^{-4}$  µg/l. Dit voorstel heeft het niet gehaald, maar wel is overeengekomen om deze stoffen op een zogenaamde 'watch list' te plaatsen. De Commissie moet binnen een jaar met een voorstel komen voor de hele watch list. Deze watch list omvat stoffen van opkomende zorg waarover nog maar weinig bekend is. Monitoring en onderzoek moeten uitwijzen of en in hoeverre deze stoffen op den duur wel in aanmerking komen voor plaatsing op de lijst van prioritaire stoffen.

Recent is ook een breed onderzoek naar de milieurisico's van geneesmiddelen uitgevoerd in opdracht van de Europese Commissie (Bio Intelligence Service, 2013). In het resulterende rapport wordt ingegaan op het gedrag van de middelen in het milieu, de mogelijke risico's voor ecosystemen en de mens en de onzekerheden daaromtrent. Er wordt een aantal mogelijke oplossingsrichtingen besproken zoals het versterken van de milieurisicobeoordelingen bij het op de markt brengen van geneesmiddelen (plus evaluatie) en het onderbrengen van de data in een centrale database. Doel is om voor eind 2015 een strategische benadering te ontwikkelen ten aanzien van de vervuiling van het water door farmaceutische stoffen.

### 5.2 Nederland

#### ***Beleidsbrief geneesmiddelen in drinkwater en milieu***

*Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu aan de Tweede Kamer dd. 25 juni 2013.*

In deze brief wordt de problematiek geschetst, ingegaan op de aanpak en worden de resultaten van al uitgevoerde acties besproken.

Kern van de aanpak is het nemen van brongerichte maatregelen. Deze richten zich op de eerste schakels in de keten, nl. ontwerp, productie, distributie en gebruik van geneesmiddelen. Vooral de ontwikkeling van andere geneesmiddelen is een langdurig proces. Daarom is het noodzakelijk om ook de afvalfasen aan te pakken. Hiervoor worden de mogelijkheden verkend voor de inzet van extra zuiveringsstappen. Er wordt in overleg met de betrokken partijen een prioritering gemaakt.

*Voorgestelde aanpak*

- een brongerichte aanpak gericht op de eerste stappen in de keten van geneesmiddelen;
- in overleg met betrokken partijen komen tot een gedeeld probleembesef en gevoel van urgentie en van daaruit de mogelijkheden te verkennen van doelmatige maatregelen gericht op geneesmiddelen en andere microverontreinigingen in de afvalfase;
- op basis van deze verkenning met betrokken partijen af te spreken binnen welke termijn en waar aanvullende zuivering van geneesmiddelen wordt ingezet;
- voor deze maatregelen ook aandacht te vragen in de internationale commissies voor de diverse stroomgebieden en binnen de Europese Unie.

De resultaten van eerder genomen maatregelen worden in een aparte bijlage besproken. Deze gaan onder meer over het stimuleren van doelmatig gebruik van humane geneesmiddelen (zoals terugdringen van antibioticagebruik) en de haalbaarheidsstudies naar de mogelijkheden voor reductie van de emissie vanuit zorginstellingen en ziekenhuizen.

***Tweede Kamer over geneesmiddelen en waterkwaliteit***

Eind januari 2014 is op initiatief van de vaste Kamercommissie voor Infrastructuur en Milieu een rondetafelgesprek over geneesmiddelen en waterkwaliteit gehouden. Hierbij waren vertegenwoordigers van de geneesmiddelensector, waterketenpartijen, wetenschap, onderzoek en innovatie aanwezig.

Tijdens de hoorzitting lieten Kamerleden van de vaste commissie voor Infrastructuur en Milieu zich informeren over de laatste stand van zaken in het dossier over de effecten van geneesmiddelen in het oppervlaktewater en de gevolgen daarvan voor de drinkwatervoorziening.

De Unie van Waterschappen (UvW) gaf aan dat er voor een aantal verontreinigingen al beleid gemaakt is, maar nog niet voor medicijnresten. Er zijn nog geen normen voor maar de waterschappen moeten er wel iets mee. De UvW verzocht het Rijk om het in de regio op te pakken met een (internationale) ketenaanpak. Er werd gepleit voor de oprichting van een fonds waarin de farmaceutische bedrijven geld zouden moeten storten om onder meer onderzoek op dit terrein te financieren.

De brancheorganisatie van farmaceutische bedrijven Nefarma vond dit vooralsnog geen goed idee en wijst er op dat medicijnresten slechts drie procent deel uitmaken van het totaal aan microverontreinigingen in het aquatisch milieu.

De VEWIN (Vereniging van Waterbedrijven in Nederland) uitte zorgen over de toenemende gehalten aan medicijnresten, waardoor de streefwaarden voor het oppervlaktewater als bron voor drinkwater in 25% van de bemonsteringen ruim overschreden worden. Geneesmiddelen vormen in verhouding tot andere verontreinigingen een relatief klein aandeel, maar voor andere stoffen is, in tegenstelling tot geneesmiddelen, al wel beleid gemaakt.

Vanuit drinkwaterbedrijf Vitens werd aangegeven dat medicijnresten inmiddels ook de toekomst van grondwaterbronnen in Nederland bedreigen. Op enkele locaties zijn de eerste sporen al aangetroffen en de verwachting is dat de aanwezigheid van deze stoffen alleen maar zal toenemen als gevolg van de vergrijzing en toenemend medicijngebruik. Een groot deel van het Nederlandse drinkwater is afkomstig van grondwater.

Vanuit het RIVM werd erop gewezen dat de volksgezondheidsrisico's vooralsnog verwaarloosbaar zijn maar dat dit voor de toekomst niet zeker is. Daarbij gaat het echter alleen om het effect van de afzonderlijke stoffen. Effecten van mengsels moeten beter onderzocht worden. Ook wordt aandacht gevraagd voor antibiotica-resistentie via het milieu. Het antibioticagebruik in de landbouw is trouwens

grofweg 10 keer zo hoog als voor de mens. Voor andere geneesmiddelen is het humaan gebruik groter.

Voor nieuwe geneesmiddelen vindt een milieubeoordeling plaats, voor veel bestaande middelen heeft deze nooit plaatsgevonden. De resultaten van de milieubeoordelingen zijn slecht toegankelijk. Hier zijn verbeteringen mogelijk/nodig.

Ook nieuwe ontwikkelingen kwamen aan de orde in het gesprek, zoals nieuwe sanitatie – gescheiden inzameling en behandeling van urine en feces (binnen de wijk) – en pharmafilter – een afvalverwerkings- en zuiveringssysteem voor het ziekenhuis.

Het gesprek wordt besloten met een aantal adviezen aan de Tweede Kamer om met de problematiek ten aanzien van geneesmiddelen verder te gaan.

### ***Beleidsnota Drinkwater***

In april 2014 is de Beleidsnota Drinkwater van het ministerie van Infrastructuur en Milieu gereedgekomen. Hierin staat dat de drinkwaterkwaliteit in Nederland zeer goed is en het consumentenvertrouwen hoog. De kostprijs van drinkwater is laag en de productie gebeurt efficiënt en milieubewust.

De kwaliteit van drinkwaterbronnen staat echter onder druk, onder meer door de vele stoffen die in de ondergrond terechtkomen waaronder ook geneesmiddelen. Dit vraagt om extra aandacht voor de bescherming van drinkwaterbronnen.

Een van de punten is dat er meer kennis nodig is over de effecten van combinaties van stoffen en nieuwe bedreigingen, zoals antibioticaresistentie.

Voor de aanpak van geneesmiddelen wordt aangesloten bij de bovengenoemde Beleidsbrief geneesmiddelen in drinkwater en milieu van de staatssecretaris.

### ***Acties Tweede Kamer bescherming drinkwaterbronnen***

De Tweede Kamer heeft in juni 2014 twee moties aangenomen waarmee drinkwaterbronnen beter worden beschermd. Ten eerste krijgt drinkwater in de Structuurvisie Ondergrond die in 2015 verschijnt, de status van nationaal belang. Daarnaast wordt de juridische verankering van de bescherming van drinkwaterbronnen grondwater en oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwatervoorziening, geregeld. Hierdoor wordt een betere bescherming van drinkwaterbronnen mogelijk.

### ***Evaluatie drinkwaterwinningen***

Uit de Beleidsnota Drinkwater is naar voren gekomen dat snel extra maatregelen nodig zijn om de kwaliteit van drinkwaterbronnen veilig te stellen. Het RIVM heeft in het voorjaar van 2014 het evaluatierapport gebiedsdossiers drinkwaterwinningen gepubliceerd (Wuijts *et al.*, 2014). In het rapport is de kwaliteit van alle drinkwaterwinningen beoordeeld en in kaart gebracht welke maatregelen nodig zijn om de kwaliteit te behouden of te verbeteren. De resultaten zijn alarmerend. Uit de evaluatie blijkt dat voor 125 van de 215 winningen waarvoor een gebiedsdossier beschikbaar is, maatregelen nodig zijn. Daarvoor zijn ook uitvoeringsprogramma's opgesteld.

In de recent verschenen nota's worden diverse maatregelen genoemd om drinkwaterbronnen te beschermen. Aanpak van microverontreinigingen zoals restanten van geneesmiddelen wordt genoemd als één van de maatregelen.

### ***Voorstel normen***

In 2012 heeft het RIVM in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Milieu een voorstel om de lijst van specifieke verontreinigende stoffen te actualiseren (Smit & Wuijts, 2012). Daarbij zijn vier geneesmiddelen op de zogenaamde Nederlandse watch list geplaatst: carbamazepine, metoprolol, metformine en

amidotrizoïnezuur. Het advies was om deze stoffen uitgebreider te gaan meten in regionale wateren en voorlopige risicogrenzen af te leiden.

Recent is een voorstel gedaan voor waterkwaliteitsnormen voor deze middelen (Moermond, 2014; zie Tabel 5.1). Voor amidotrizoïnezuur kon geen norm worden afgeleid omdat niet voldoende benodigde gegevens beschikbaar waren.

De normvoorstellen zijn bedoeld om de risico's voor mens en milieu in te schatten en dienen als advieswaardes voor het ministerie van Infrastructuur en Milieu, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Om tot normen te komen zijn de effecten van een stof op vier 'routes' onderzocht: schade aan ecosystemen, doorvergiftiging naar visetende dieren, consumptie van vis door mensen en oppervlaktewater voor de drinkwaterproductie. De route met de strengste norm bepaalde de norm. Er is onderscheid gemaakt tussen normen voor chronische en acute blootstelling.

**Tabel 5.1 Afgeleide normen (voorstel) voor drie geneesmiddelen. AA-EQS = jaargemiddelde concentratie (chronisch), NC= te verwaarlozen concentratie, MAC-EQS = maximaal acceptabele concentratie (acuut), SRC<sub>eco</sub> = serieus risico concentratie voor ecosystemen, QS<sub>dw, hh</sub> = drinkwaternorm (bron: Moermond, 2014).**

Compound	Fresh or salt water	Quality standard (µg/L)				
		AA-EQS	NC	MAC-EQS	SRC <sub>eco</sub>	QS <sub>dw, hh</sub>
Carbamazepine	Fresh	0.50	0.005	1600	1430	54
	Salt	0.05	0.0005	160	1430	n.a.
Metoprolol	Fresh	62	0.62	760	12100	9.8
	Salt	6.2	0.062	76	12100	n.a.
Metformin	Fresh	780	7.8	780	n.d.	196
	Salt	78	0.78	78	n.d.	n.a.

n.a. = niet van toepassing, n.d. = niet bepaald door ontbreken van data

- De afleiding van normen voor geneesmiddelen (in het algemeen) wordt gehinderd doordat de resultaten van de originele onderzoeksrapporten niet toegankelijk zijn.
- In de grote rivieren worden de normen voor deze drie geneesmiddelen niet overschreden. In RWZI-effluenten wordt de AA-EQS voor carbamazepine regelmatig overschreden. In kleinere wateren die RWZI-effluenten ontvangen zou dit ook tot overschrijding van deze norm kunnen leiden.

## 6 Conclusies en discussie

(Aan de hand van de in de inleiding gestelde vragen)

*1. Wat is bekend over de aanwezigheid van medicijnresten in het oppervlakte- en drinkwater?*

Er wordt een groot aantal verschillende geneesmiddelen aangetroffen in het oppervlaktewater. De algemene (op het voorzorgsprincipe gebaseerde) signaleringswaarden en streefwaarden worden regelmatig overschreden. In het drinkwater zijn de concentraties geneesmiddelen volgens de literatuur dusdanig laag dat er voor de consumptie niet direct zorgen zijn. Door doorsijpelen naar het grondwater kan het op den duur wel een probleem worden.

*2. Wat is bekend over effecten van medicijnresten in het oppervlaktewater op het aquatische ecosysteem en in het bijzonder op vissen?*

Aan slechts een klein deel van de toegepaste geneesmiddelen is toxiciteits-onderzoek gedaan. In laboratoriumonderzoek bleek een aantal geneesmiddelen bij chronische blootstelling zelfs in lage concentraties toxische effecten te hebben op vissen zoals weefselschade, verstoring van het gedrag en negatieve effecten op de voortplanting. Chronische toxiciteit kan al optreden bij concentraties die veel lager liggen dan die bij acute toxiciteit.

Uit risicobeoordelingen komt naar voren dat de in het milieu voorspelde concentraties (PECs) van een aantal geneesmiddelen in de buurt liggen van Predicted No Effect Concentrations (PNECs) voor sommige aquatische organismen. Dit betekent dat er risico's zijn voor het aquatisch milieu.

Van veel middelen zijn geen of onvoldoende onderzoeksgegevens beschikbaar.

Mengsels van stoffen hebben vaak een hogere toxiciteit dan individuele stoffen. Er zijn aanwijzingen dat stoffen die in zeer lage of zelfs niet detecteerbare concentraties aanwezig zijn, kunnen bijdragen aan de totale toxiciteit van het mengsel. Er is echter nog maar weinig onderzoek naar mengsels van geneesmiddelen (met andere microverontreinigingen) in het water gedaan.

Een recent internationaal onderzoek heeft echter laten zien dat mengsels van stoffen in concentraties ter hoogte van de voorgestelde veiligheidsnormen voor deze stoffen negatieve effecten (bijvoorbeeld misvormingen en sterfte) hebben op onder andere visembryo's (Carvalho *et al.* 2014).

Wanneer chronische blootstelling en mengseleffecten worden meegenomen kan geconcludeerd worden dat medicijnresten in de waterketen reële risico's opleveren voor waterorganismen waaronder vis.

De afbraakproducten van geneesmiddelen kunnen ook bijdragen aan de toxiciteit, maar hier is nog weinig over bekend.

*3. Wat is bekend over mogelijke risico's van menselijke consumptie van vis die is blootgesteld aan medicijnresten?*

Over de risico's van medicijnresten voor de mens via visconsumptie is weinig informatie beschikbaar. Het beschikbare onderzoek geeft aan dat het risico van de onderzochte afzonderlijke geneesmiddelen zeer laag is. Over mengsels van geneesmiddelen (en andere microverontreinigingen) en afbraakproducten is geen informatie gevonden. Voor wat betreft de consumptie van kweekvis zijn er wel zorgen over antibioticaresistentie die kan optreden door antibioticagebruik in de visteelt in met name Azië.



*4. Hoe staat het met beleid en maatregelen ten aanzien van geneesmiddelen in Nederland en Europa?*

Tot nu toe zijn er in Nederland en Europa nog geen ecotoxicologische normen beschikbaar om de aanwezigheid van geneesmiddelen in de waterketen te beoordelen. Er wordt gewerkt met op het voorzorgsprincipe gebaseerde signaleringswaarden en streefwaarden; deze worden regelmatig overschreden. Er zijn nog geen geneesmiddelen op de lijst van prioritaire stoffen opgenomen. Wel zijn in 2013 door de Europese Unie drie geneesmiddelen (diclofenac en twee hormonen die gebruikt worden voor de pil) op een watch list geplaatst. In Nederland zijn de middelen carbamazepine, metoprolol, metformine en amidotrizoïnezuur op een Nederlandse watch list geplaatst. Voor drie hiervan is recent een conceptnorm afgeleid.

De aanpak van medicijnresten is lastig. Maatregelen bij ziekenhuizen lijken in eerste instantie nuttig, maar pakken maar een klein deel van de geneesmiddelen aan want het grootste deel komt uit de woonwijken. De RWZI is een ook voor de hand liggend aangrijpingspunt om de restanten van geneesmiddelen te verwijderen met behulp van nieuwe technieken en extra zuiveringsstappen (Derksen & Ter Laak, 2013; Peters, 2014). Het is echter erg duur om dit bij alle RWZI's door te voeren en bovendien werken deze maatregelen niet voor andere microverontreinigingen die niet in de RWZI terecht komen. De aanpak bij drinkwaterzuivering is ook een optie, maar drinkwater is nog niet echt een probleem. En uiteraard worden hiermee de eventuele effecten op waterorganismen niet opgelost.

Naast de genoemde technische maatregelen is een bronaanpak van belang: minder milieubelastende geneesmiddelen produceren en voorschrijven, niet teveel voorschrijven / minder weggooien en een goede regeling voor de inzameling van oude medicijnen. Omdat veel medicijnresten in de Nederlandse wateren uit het buitenland komen is een internationale aanpak van belang. En omdat er over de effecten van veel geneesmiddelen en mengsels nog maar weinig bekend is zal ook aanvullend onderzoek en monitoring nodig zijn.

Hoewel al meer dan tien jaar duidelijk is dat het risico van continue blootstelling aan geneesmiddelen niet verwaarloosbaar is, zijn de besluitvorming en aanpak steeds uitgesteld vanwege kosten en gebrek aan politieke daadkracht. Omdat er reële risico's zijn voor het aquatisch ecosysteem verdient deze problematiek meer aandacht.

===

**Dankwoord**

De auteur bedankt J.G.M. (Anja) Derksen voor het becommentariëren van het conceptdocument en het leveren van waardevolle suggesties ter verbetering.

## Verklarende woordenlijst

AA-EQS	Annual Average –Environmental Quality Standard – jaargemiddelde volgens veiligheidsnorm
ADI	aanvaardbare dagelijkse inname
$\alpha$ -ethinylestradiol	oestrogeen, anticonceptiemiddel
Amidotrizoïnezuur / diatrizaat	röntgencontrastmiddel
Amoxicilline	antibioticum
Atenolol	bètablokker
$\beta$ -estradiol	oestrogeen
Carbamazepine	anti-epilepticum
Clofibraat	verlagen cholesterolgehalte
Codeïne	pijnstillert
Concentratie additie	het verschijnsel dat het effect van een mengsel van meerdere stoffen gelijk is aan de som van de effecten van de afzonderlijke stoffen
Diclofenac	ontstekingsremmer, pijnstillert
Diethylstilbestrol	oestrogeen
Diltiazem	middel ter verwijding bloedvaten
Diphenhydramine	anti-allergeen
EC50	concentratie voor 50% effect
effluent	het door de RWZI gezuiverde afvalwater
Erythromycine	antibioticum
Ethinylestradiol	oestrogeen, anticonceptiemiddel
Fenytoïne	anti-epilepticum
FET	fish embryo toxicity test
Fluoxetine	antidepressivum (Prozac), een selectieve serotonineheropnameremmer (of SSRI)
Flutamide	anti-androgeen (hormoon) - gaat de werking tegen van mannelijke geslachtshormonen
Furosemide	bloeddrukverlager
Gemfibrozil	cholesterolverlager
Genotoxisch	chemische stof of elektromagnetische straling die het DNA beschadigt en zo erfelijke veranderingen kan veroorzaken
Grenswaarde geneesmiddelen	generieke grens van 0,1 $\mu\text{g/l}$ - niet gebaseerd op een risico-evaluatie van de individuele stof voor de mens.
Guanylsurea	afbraakproduct van metformine
Ibuprofen	ontstekingsremmer
Irbesartan	bloeddrukverlager
Jopamidol	röntgencontrastmiddel
LC50	concentratie voor 50% sterfte
LOEC	(lowest observed effect concentration) de laagste concentratie van een stof aan waarbij (negatieve) effecten bij een bepaalde soort worden waargenomen
MAC-EQS	maximaal acceptabele concentratie (acuut)
Meprobamaat	angst remmend middel
Metformine	antidiabeticum
Metoprolol	bètablokker, bloeddrukverlager
$\mu\text{g/l}$	$10^{-6} \text{ g/l}$

Mutageen	chemische stof of elektromagnetische straling die het DNA beschadigt en zo erfelijke veranderingen kan veroorzaken
Naproxen	ontstekingsremmende pijnstiller
NC	te verwaarlozen concentratie
ng/l	10 <sup>-9</sup> g/l
NOEC	(no observed effect concentration) de hoogste concentratie van een stof aan waarbij geen (negatieve) effecten bij een bepaalde soort worden waargenomen
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs – ontstekingsremmende geneesmiddelen die niet behoren tot de groep van de corticosteroïden
Ofloxacin	antibioticum
Oxazepam	rustgevend en spierontspannend middel vermindert angstgevoelens
Paracetamol	pijnstiller
Paroxetine	antidepressivum (SSRI)
PEC	predicted environmental concentration
PEC/PNEC ratio	quotiënt van de berekende omgevingsconcentratie en de (voorspelde) concentratie waarbij geen effect optreedt. Is de PEC/PNEC ratio voor een stof hoger dan 1, dan is het risico voor het milieu hoog, is de ratio lager dan 1 dan is het risico laag
PNEC	predicted no effect concentration
Propranolol	bètablokker
QS <sub>dw, hh</sub>	drinkwaternorm
Ranitidine	maagzuurremmer
Sertraline	antidepressivum (SSRI)
Signaleringswaarde geneesmiddelen	generieke grens van 1 µg/l - niet gebaseerd op een risico-evaluatie van de individuele stof voor de mens.
SRC <sub>eco</sub>	serieus risico concentratie voor ecosystemen
SSRI	groep van selectieve serotonine heropnameremmers - verminderen angsten en verbeteren de stemming
Sulfamethoxazol	antibioticum
TDI	tolerable daily intake (ook wel ADI= acceptable daily intake) en staat voor veilige dagelijkse dosis
Valproaat	anti-epilepticum
Valsartan	bloeddrukverlager
Vitellogenine	een precursor (voorloper) eiwit van een aantal stoffen in de eidooier, dat in vrouwtjes van eileggende soorten, zoals vissen, voorkomt. In de aanwezigheid van hormoonverstorende stoffen kunnen mannelijke vissen dit eiwit ook gaan aanmaken.
WFD (Water Framework Directive)	Kaderrichtlijn Water (KRW)

## Geraadpleegde literatuur

- BIO Intelligence Service, 2013. Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers.
- Brodin, T., J. Fick, M. Jonsson & J. Klaminder, 2013. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*: 339 (6121): 814-815 (abstract).
- Brooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K.E., Johnson, R. D. and Lewis, R. J., 2005. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24: 464-469 (abstract).
- Carvalho, R.N., Arukwe, A., Ait-Aissa, S., Bado-Nilles, A., Balzamo S., Baun, A., Belkin, S., Blaha, L., Brion, F., Conti, D., Creusot, N., Essig Y., Ferrero, V.E., Flander-Putrlé, V., Fürhacker, M., Grillari-Voglauer, R., Hogstrand, C., Jonáš, A., Kharlyngdoh, J.B., Loos, R., Lundebye, A.K., Modig, C., Olsson, P.E., Pillai, S., Polak, N., Potalivo, M., Sanchez, W., Schifferli, A., Schirmer, K., Sforzini S., Stürzenbaum, S.R., Søfteland, L., Turk, V., Viarengo, A., Werner, I., Yagur-Kroll, S., Zouneková, R. & Lettieri T. 2014. Mixtures of chemical pollutants at European legislation safety concentrations: how safe are they? *Toxicological Sciences* 141(1):218-233.
- Cleuvers, M., 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59 (3): 309-315 (abstract).
- Cunningham, V.L., S.P. Binks, & M.J. Olson, 2009. Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53(1): 39-45.
- Derksen, A. & Ter Laak, T. 2013. Rapport Humane geneesmiddelen in de waterketen. STOWA-rapportnr 2013-06. STOWA/KWR.
- Belanyecz, H. & S. Behr, zd. Hazardous substances. Pharma-cocktails endanger our waterbodies. EAA (Europea Anglers Alliance)/ Österreichisches Kuratorium für Fischerei und Gewässerschutz, Oostenrijk.
- Europese Commissie, 2012. Voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging van Richtlijnen 2000/60/EG en 2008/105/EG betreffende prioritair stoffen op het gebied van het waterbeleid. COM(2011) 876 final.
- Fent, K., A.A. Weston & D. Caminada, 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Review. *Aquatic Toxicology* 76 (2006) 122-159.
- Hedgspeth, M.L., P. A. Nilsson & O. Berglund, 2014. Ecological implications of altered fish foraging after exposure to an antidepressant pharmaceutical. *Aquatic Toxicology* 151: 84-87 (abstract).
- Hoeger, B., B. Köllner, D.R. Dietrich & B. Hitzfeld, 2005. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). *Aquatic Toxicology* Volume 75 (1): 53-64 (abstract).
- Hofman, J., H. Huiting, R. Hofman-Caris, H. Tolkamp, T. ter Laak, 2013C. Geneesmiddelen in de Watercyclus in Limburg Fase 2: scenario's voor het terugdringen van geneesmiddelen in de watercyclus. KWR 2013.038.
- Hofman, J., H. Tolkamp, T. ter Laak, H. Huiting, R. Hofman-Caris & P. van Diepenbeek, 2013B. Terugdringen van geneesmiddelen in de waterketen van Limburg. H<sub>2</sub>O -Online/11 december 2013.
- Hofman, J. T. ter Laak, H. Tolkamp (KWR) & P. van Diepenbeek (WML), 2013A. Geneesmiddelen in de waterketen in Limburg: herkomst en effect. H<sub>2</sub>O -Online / 11 december 2013.
- Houtman, C.J., J. Kroesbergen, K. Lekkerkerker-Teunissen & J.P. van der Hoek, 2014. Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in

- Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. Science of The Total Environment 496: 54–62.
- IAWR, 2008. Donau, Maas- en Rijnmemorandum.
- Kidd, K.A., P.J. Blanchfield, K.H. Mills, V. P. Palace, R.E. Evans, J.M. Lazorchak & R.W. Flick, 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. Proceedings of the National Academy of Sciences 104 (21):8897–8901.
- Kools, S.A.E., E.J. Van den Brandhof, M.N. Mons, A.H. Hogenboom & J.G.M. Derksen, 2008. Verkenning geneesmiddelen en toxiciteit effluent RWZI's. Gecombineerd onderzoek, bioassays en chemie. STOWA rapport 2008-06.
- Kumar, A. & I. Xagorarakis, 2010. Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: An uncertainty analysis for meprobamate, carbamazepine, and phenytoin. Regulatory Toxicology and Pharmacology 57(2-3): 146-156.
- Kümmerer, K. (ed.), 2001. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. Springer.
- KWR, 2009. Drinkwaterkwaliteit Q21. Een horizon voor onderzoek en actie. BTO 2010-042.
- Lister, A., C. Regan, J. van Zwol & G. van der Kraak, 2009. Inhibition of egg production in zebrafish by fluoxetine and municipal effluents: A mechanistic evaluation. Aquatic Toxicology 95(4) 320–329 (abstract).
- Lüring, M., E. Sargent & I. Roessink, 2006. Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. Environmental Toxicology 21 (2): 172–180 (abstract).
- Ministerie van Infrastructuur en Milieu, 2014. Beleidsnota Drinkwater. Schoon drinkwater voor nu en later.
- Moermond, C.T.A., 2014. Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM Letter report 270006002/2014.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A. & Khan, A.A. 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. Nature 427(6975):630-633.
- Peters, S., 2014. Geneesmiddelen en ons water. Erin is makkelijk, eruit iets lastiger. H<sub>2</sub>O mei 2014.
- Pomati, F., C.J. Cotsapas, S. Castiglioni, E. Zuccatoc & D. Calamarid, 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.
- Rademaker, W. & M. de Lange, 2009. De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu. H<sub>2</sub>O 5-2009.
- Ramirez, A.J., Brain, R.A., Usenko, S., Mottaleb, M.A., O'Donnell, J.G., Stahl, L.L., Wathen, J.B., Snyder, B.D., Pitt, J.L., Perez-Hurtado, P., Dobbins, L.L., Brooks, B.W. & Chambliss, C.K., 2009. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: Results of a national pilot study in the united states. Environmental Toxicology and Chemistry 28(12): 2587 – 2597.
- RIWA/RIZA. 2001. Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van RIWA, Amsterdam en RIZA, Lelystad. RIZA-rapportnummer 2001.051
- Schwaiger, J., H. Ferling, U. Mallow, H. Wintermayr & R.D. Negele, 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout, Aquatic Toxicology 68(2): 141-150 (abstract).
- Sebire, M., Y. Allen, P. Bersuder & I. Katsiadaki, 2008. The model anti-androgen flutamide suppresses the expression of typical male stickleback reproductive behaviour. Aquatic Toxicology 90(1):37–47 (abstract).

- Smit, C.E. & Wuijts, S. 2012. Specifieke verontreinigende en drinkwater relevante stoffen onder de Kaderrichtlijn Water. Selectie van potentieel relevante stoffen voor Nederland. RIVM, Bilthoven. Report number 601714022/2012.
- Ter Laak, T., H. Tolkamp & J. Hofman, 2013. in de Watercyclus in Limburg. Fase 1: Voorkomen, herkomst en ernst van geneesmiddelen in het watersysteem. KWR 2013.011.
- Ter Laak, T.L. M. van der Aa, C. J. Houtman, P. G. Stoks & A. P. van Wezel, 2010. Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine. *Environment International* 36(5): 403-409 (abstract).
- Triebskorn, R., Casper, H., Scheil, V. & Schwaiger, J., 2007. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387(4):1405-16. (abstract).
- Triebskorn, R., H. Casper, A. Heyd, R. Eikemper, H.-R Köhler & J. Schwaiger, 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*). *Aquatic Toxicology* 68(2): 151-166 (abstract).
- Van den Brandhof, E.-J. & M. Montforts, 2010. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 73(8): 1862-1866. (abstract).
- Van der Aa, N.G.F.M., P.L.A. van Vlaardingen, L.C. van Leeuwen & M. Post. 2011A. Assessment of potential risks of 11 pharmaceuticals for the environment. Using environmental information from public databases. RIVM Letter report 601711003.
- Van der Aa, M., E. Dijkman, E. Emke, R. Bijlsma, B. van de Ven, R. Helmus, P. de Voogt & F. Fernández, 2011B. Drugs en kalmeringsmiddelen in het oppervlaktewater. *H<sub>2</sub>O* 14/15: 4-6.
- Van der Hoek, J.P. (Waternet), J. van Alphen (Waternet), R. Kaas (bestuur AGV) & R. van der Oost (Waternet), 2013. Geneesmiddelen in de watercyclus. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 157:A5687.
- Van der Oost, R., J.P. van der Hoek, J. van Alphen & R. Kaas., 2013. Risico's van medicijnresten in de watercyclus. *Gevaren overdreven. Het Waterschap* 10, 2013.
- Vethaak A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen & J. Lahr, 2002. Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, Potency and Biological Effects. RIZA en RIKZ. RIZA/RIKZ-rapport 2002.001.
- VWA (Voedsel en Waren Autoriteit), 2009. Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling aan de minister van LNV en de minister van VWS. Advies inzake de risico's van gekweekte vis.
- Wolf, J.C., C. Ruehl-Fehlert, H. E. Segner, K. Weberd & J.F. Hardisty, 2014 Pathology working group review of histopathologic specimens from three laboratory studies of diclofenac in trout. *Aquatic Toxicology* 146: 127-136.
- Wuijts, S., J.J. Bogte, H.H.J. Dik, W.H.J. Verweij & N.G.F.M. van der Aa, 2014. Eindevaluatie gebiedsdossiers drinkwaterwinningen. RIVM Rapport 270005001 /2014.

#### **Geraadpleegde internetbronnen/websites**

- <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=EN> (Europese richtlijn m.b.t. prioritaire stoffen)
- <http://www.helpdeskwater.nl/actueel/@36070/brussels-akkoord/> d.d. 23 april 2013
- <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2013/06/25/geneesmiddelen-in-drinkwater-en-milieu.html> (brief van de minister van Infrastructuur en Milieu aan de Tweede Kamer).

<http://www.waterforum.net/> d.d. 03 februari 2014.

<http://www.kwrwater.nl/page.aspx?id=7596> (verslag workshop Geneesmiddelen en metabolieten in oppervlaktewater).

[http://www.rivm.nl/Onderwerpen/G/Geneesmiddelen\\_in\\_het\\_milieu/Welke\\_geneesmiddelen/Normen\\_voor\\_geneesmiddelen](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/G/Geneesmiddelen_in_het_milieu/Welke_geneesmiddelen/Normen_voor_geneesmiddelen)

<http://www.rijksoverheid.nl/nieuws/2014/09/01/proeflocatie-waterzuivering-ziekenhuis-primeur-voor-nederland.html>

## **Bijlagen**

Bijlage I	Overzichtstabel beschikbare toxiciteitsgegevens van geneesmiddelen voor vissen .....	33
Bijlage II	Concentraties geneesmiddelen in het oppervlaktewater .....	34



## Bijlage I      Overzichtstabel beschikbare toxiciteitsgegevens van geneesmiddelen voor vissen

stof	soort	concentratie (µg/l)	blootstelling	effect	bron
carbamazepine	karper	1	chronisch	nierschade	Triebkorn <i>et al.</i> , 2007 in Rademaker & De lange, 2009
diclofenac	forel	0,5	3 weken	nier- kieuw- en leverschade	Hoeger <i>et al.</i> , 2005 in Rademaker & De lange, 2009
diclofenac	regenboogforel	1	chronisch?	nier- kieuw- en leverschade	Triebkorn <i>et al.</i> , 2007 en Triebkorn <i>et al.</i> , 2004 in Rademaker & De lange, 2009
diclofenac	regenboogforel	5	4 weken	LOEC, nier- en kieuwschade	Schwaiger <i>et al.</i> , 2004
diclofenac	materiaal Hoeger <i>et al.</i> 2005 en Schwaiger <i>et al.</i> 2004	320	zie genoemde art.	NOEC	Wolf <i>et al.</i> , 2014
diethylstilbestrol	musketvisje	1000	acuut	48 uur LC <sub>50</sub>	Coats <i>et al.</i> , 1976*
ethinylestradiol	regenboogforel	1600	acuut	96 uur EC <sub>50</sub>	Schweinfurth <i>et al.</i> , 1996b*
ethinylestradiol	dikkopelrits	0,01	chronisch	28 dg voortplanting LOEC	Schweinfurth <i>et al.</i> , 1996*
ethinylestradiol	dikkopelrits	0,001	chronisch	9 mnd voortplanting	Länge <i>et al.</i> , 1997*
ethinylestradiol	dikkopelrits	0,004	chronisch	groeivertraging LOEC	Länge <i>et al.</i> , 1997*
ethinylestradiol	blankvoorn	0,001	chronisch	10dg plasma vit. NOEC (9,5 °C)	FWR, 1992*
ethinylestradiol	blankvoorn	0,001	chronisch	21dg plasma vitellogenine	FWR, 1992*
ethinylestradiol	regenboogforel	0,001	chronisch	10dg plasma vit. NOEC (9,5 °C)	FWR, 1992*
ethinylestradiol	regenboogforel	0,0003	chronisch	28wk plasma vit. LOEC (9,5 °C)	Sheahan <i>et al.</i> , 1994*
ethinylestradiol	regenboogforel	0,0001	chronisch	10dg plasma vit. LOEC/16,5 °C	Purdom <i>et al.</i> , 1994
ethinylestradiol	regenboogforel	0,002	chronisch	21dg spermaproductie LOEC	FWR, 1995*
ethinylestradiol	regenboogforel	0,002	chronisch	21dg spermaproductie	Jobling <i>et al.</i> , 1996*
17α-ethinylestradiol	dikkopelrits	0,005-0,006	chronisch	7 jr vervrouwelijking en intersex man, verminderde eiproductie, bijna uitroeiing	Kidd <i>et al.</i> , 2007
fluoxetineHCl	regenboogforel	2000	acuut	LC <sub>50</sub>	FDA-CDER, 1996*
fluoxetine	zebravis	32	7 dagen	daling van de eiproductie met een factor 4,5	Lister <i>et al.</i> , 2009
flutamide	driedoornige stekelbaars	100-1000	chronisch	20 dagen, spiggine productie, voortplanting	Sebire <i>et al.</i> , 2008
paroxetine HCl	zonnebaars	2000	acuut	LC <sub>50</sub>	FDA-CDER, 1996*
carbamazepine	embryos zebravis	86500	acuut	72h-EC50 waarde	Van den Brandhof & Montforts, 2010
diclofenac		5300			
metoprolol		31000			

\*refs in Kümmerer (2001)

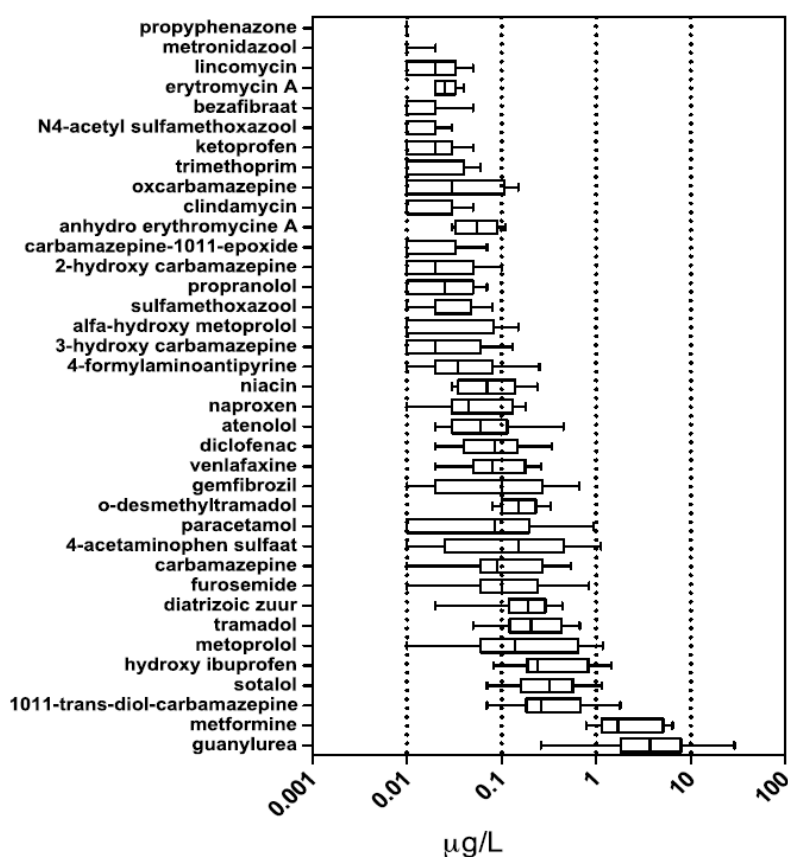
## Bijlage II Concentraties geneesmiddelen in het oppervlaktewater

Een aantal gemeten concentraties in het Nederlandse oppervlaktewater en laagste gemeten chronische effectconcentraties ( $\mu\text{g/l}$ ) van de geselecteerde geneesmiddelen (overgenomen van Rademaker & De Lange, 2009).

stof	totaal aantal monsters	aantal positieve monsters	fre- quentie (%)	hoogste concen- tratie	gemid- delde concen- tratie	laagst gemeten effectcon- centratie
sulfamethoxazol	133	109	82	0,11	0,028	6,0 <sup>15)</sup>
(anhydro)erytromycine	106	75	71	0,11	0,020	1,0 <sup>14)</sup>
carbamazepine	153	99	65	0,26	0,067	1,0 <sup>9),10)</sup>
diclofenac	172	85	49	0,70	0,033	0,5 <sup>12)</sup>
metoprolol	120	59	49	0,42	0,023	1,0 <sup>9)</sup>

Referenties: 15) Ferrari *et al.*, 2004; 14) Pomati *et al.*, 2004; 9) Triebkorn *et al.*, 2007; 10) Lüring *et al.*, 2005; 12) Hoeger *et al.*, 2005.

Concentratie (met weergave van minimum, maximum, mediaan en 25- en 75 percentiel) van in Maas en zijbeken aangetroffen geneesmiddelen en afbraakproducten (overgenomen van Hofman *et al.*, 2013A).



Concentraties (ranges) van een aantal geneesmiddelen in een aantal segmenten van de waterketen (overgenomen van Derksen & ter Laak, 2013)

Stof	Beschrijving	n	Concentratie range (µg/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 oeverfilteraat	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 oeverfilteraat	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 (pijnstillert)</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 oeverfilteraat	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 oeverfilteraat	13	<0,05	Unpublished results, KWR
	drinkwater	6	<0,05	Unpublished results, KWR

Stof	Beschrijving	n	Concentratie range (µg/L )	Referenties
<i>Metoprolol (β-blocker)</i>				
	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
<i>Sulfamethoxazol (antibioticum)</i>				
	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





**Sportvisserij Nederland**  
Postbus 162  
3720 AD Bilthoven