



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Geneesmiddelen en waterkwaliteit

RIVM Briefrapport 2016-0111
C.T.A. Moermond et al.



**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Geneesmiddelen en waterkwaliteit

RIVM Briefrapport 2016-0111
C.T.A. Moermond et al.

Colofon

© RIVM 2016

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

C.T.A. Moermond (auteur), RIVM
C.E. Smit (auteur), RIVM
R.C. van Leerdam (auteur), RIVM
N.G.F.M. van der Aa (auteur), RIVM
M.H.M.M. Montforts (auteur), RIVM

Contact:
Caroline Moermond
Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten
caroline.moermond@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van IenM, in het kader van de opdracht 'Kennisbasis Drinkwater' M/300007

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Geneesmiddelen en waterkwaliteit

Geneesmiddelen zijn waardevol voor de volksgezondheid. De laatste jaren is steeds meer bekend geworden over de effecten van geneesmiddelgebruik op het milieu. In Nederland zijn risico's voor het watermilieu te verwachten. De drinkwaterkwaliteit is momenteel echter niet in het geding, maar in de toekomst kan de kwaliteit van de drinkwaterbronnen door vergrijzing (meer medicijngebruik) en klimaatverandering (langdurige lage waterstanden) onder druk komen te staan. Het RIVM heeft de feiten over geneesmiddelen in het milieu samengevat en van een inhoudelijke interpretatie voorzien.

Geneesmiddelresten komen na gebruik via het toilet en de rioolwaterzuiveringsinstallaties in het oppervlaktewater terecht. Deze zuivering haalt niet alle resten van geneesmiddelen uit het water, waardoor resten op het oppervlaktewater worden geloosd. Er zijn ongeveer 2000 werkzame stoffen op de markt. Waterbeheerders hebben van circa 80 werkzame stoffen geïnventariseerd of ze daadwerkelijk in het oppervlaktewater voorkomen. Van die 80 stoffen zijn er 5 in hogere concentraties aangetroffen dan de concentratiegrens die veilig is voor waterorganismen. Dit betreft diclofenac (pijnstiller), azythromycine, clarithromycine en sulfamethoxazol (antibiotica) en carbamazepine (een anti-epilepticum). Restanten van geneesmiddelen voor mensen en voor dieren zijn ook in het grondwater gemeten.

Naar schatting wordt in Nederland per jaar minstens 140 ton geneesmiddelresten via de rioolwaterzuivering op het oppervlaktewater geloosd. De hoeveelheid geneesmiddelen is beduidend meer dan de hoeveelheid gewasbeschermingsmiddelen die in het oppervlaktewater terechtkomen (17 ton), waarvoor veel normoverschrijdingen worden waargenomen. Geneesmiddelen zijn, net als gewasbeschermingsmiddelen, biologisch actieve stoffen. Omdat, ondanks de beperkte gegevens, ook van een aantal geneesmiddelen bekend is dat de veilige concentratie wordt overschreden, is er aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelen in het milieu.

Mogelijke effecten van geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld gedragsverandering, weefschade en effecten op de voortplanting van waterorganismen waardoor het ecosysteem als geheel verstoord kan raken. De omvang van het milieurisico kan niet precies in kaart worden gebracht omdat slechts van een fractie van de werkzame stoffen gegevens over hoeveelheden en effecten in het milieu bekend zijn. Of geneesmiddelen momenteel daadwerkelijk verantwoordelijk zijn voor schade aan het ecosysteem in het water is dus niet duidelijk. Dit wordt niet actief gemonitord. Ook veel andere factoren, zoals het waterpeil, stromingen of de aanwezigheid van andere microverontreinigingen en voedingsstoffen, bepalen of dieren en planten ergens goed kunnen gedijen. Bij de milieubeoordeling van de waterkwaliteit wordt geen rekening gehouden met de opeenstapeling van geneesmiddelresten.

Kernwoorden: geneesmiddelen, waterkwaliteit, drinkwater, oppervlaktewater, milieu, risico

Synopsis

Pharmaceuticals and water quality

Pharmaceuticals are valuable for public health. In recent years, more information about the effects of the use of pharmaceuticals on water quality, has become available. In the Netherlands, risks for aquatic life may be expected. Drinking water quality is not at stake, but in the future the quality of drinking water sources may be under pressure due to an aging population (increase in emissions) and climate change (lower water levels in rivers). RIVM collected facts and figures about pharmaceuticals in the environment and provided these along with an interpretation.

After their use, pharmaceuticals end up in the sewage system via the toilet. Sewage treatment plants purify the water, but do not remove all pharmaceutical residues. Thus, effluent with pharmaceutical residues is discharged into surface waters. About 2000 different active substances are in use. Water managers identified about 80 pharmaceutical active substances and researched their presence in surface waters. Of those 80 substances, five were found in higher concentrations than the safe concentration for water organisms. These five are diclofenac (pain killer), azithromycin, clarithromycin and sulfamethoxazole (antibiotics), and carbamazepine (an anti-epileptic). Human and veterinary pharmaceutical residues are also found in groundwater.

Roughly estimated, at least 140 tonnes of pharmaceuticals are discharged by sewage treatment plants into surface waters every year in the Netherlands. This is considerably higher than the level of plant protection products that end up in surface water (17 tonnes). Environmental quality standards for plant protection products are often exceeded. Like plant protection products, pharmaceuticals are biologically active substances. Despite a lack of data for many pharmaceuticals, for some it is already known that safe concentrations are exceeded. This indicates a cause for concern for the environment.

The possible effects of pharmaceuticals include behavioral changes, tissue damage and effects on reproduction of water organisms, as a result of which the ecosystem as a whole may be disrupted. The extent of the risk to the environment cannot be determined accurately, since data on environmental loads and effects are only available for a fraction of pharmaceutical active substances. Whether pharmaceuticals are actually currently responsible for damaged ecosystems in the Netherlands is not clear. This is not actively monitored. Many other factors, such as water level, currents and the presence of other micro pollutants and nutrients, may determine whether animals and plants flourish. Currently, the environmental assessment of water quality does not take potential mixture effects into account.

Keywords: pharmaceuticals, water quality, drinking water, surface water, environment, risk

Inhoudsopgave

Voorwoord — 9

Samenvatting: Geneesmiddelen en waterkwaliteit — 11

- 1 Hoe komen geneesmiddelen in het Nederlandse milieu en waar komen ze voor? — 13**
 - 1.1 Hoe komen geneesmiddelen in het water terecht? — 13
 - 1.2 Wat zijn de emissies van geneesmiddelen? — 15
 - 1.2.1 Schattingen van gebruik en emissies van humane geneesmiddelen — 15
 - 1.2.2 Geschatte emissies van diergeneesmiddelen — 17
 - 1.3 Wat is de huidige stand van zaken met betrekking tot zuivering van geneesmiddelen uit afvalwater? — 19
 - 1.3.1 Fysisch-chemische eigenschappen van geneesmiddelen en de invloed daarvan op de zuivering — 19
 - 1.3.2 Verwijderingsrendement — 19
 - 1.3.3 Andere organische microverontreinigingen in het afvalwater — 20
 - 1.4 Zijn geneesmiddelen in het Nederlandse watermilieu aanwezig? — 20
 - 1.4.1 Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in effluent en oppervlaktewater — 21
 - 1.4.2 Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in grondwater — 23
 - 1.4.3 Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in drinkwater — 25
- 2 Waar is de blootstelling het hoogst? — 27**
 - 2.1 Oppervlaktewater — 27
 - 2.1.1 Water in de buurt van rioolwaterzuiveringsinstallaties — 27
 - 2.1.2 Grote rivieren — 28
 - 2.1.3 Kleinere sloten en water nabij landbouwgebieden — 29
 - 2.2 Grondwater — 29
 - 2.3 Zuiveringsslib uit de rioolwaterzuiveringsinstallatie — 29
 - 2.4 Bodem — 29
 - 2.5 Mest (weide) — 30
- 3 Risico's van geneesmiddelen voor het milieu — 31**
 - 3.1 Hoe worden ecotoxicologische risico's beoordeeld? — 31
 - 3.1.1 Wat is een risico? — 31
 - 3.1.2 Veilige concentratie voor het ecosysteem — 31
 - 3.1.3 Risico: effecten in relatie tot blootstelling — 32
 - 3.1.4 Risicogrenzen en normen — 33
 - 3.2 Wat is er bekend over effecten van geneesmiddelen op het waterecosysteem? — 34
 - 3.2.1 Beschikbaarheid van effectgegevens van geneesmiddelen — 34
 - 3.2.2 Mogelijke effecten van humane geneesmiddelen — 36
 - 3.2.3 Mogelijke effecten van diergeneesmiddelen op het ecosysteem — 37
 - 3.3 Komen deze effecten ook in Nederland voor? — 39
 - 3.3.1 Risicoschatting van geneesmiddelen — 39
 - 3.3.2 Geneesmiddelen met een risico voor het watersysteem — 41
 - 3.3.3 Speciale casus — 42
 - 3.3.4 Zijn de voorspelde risico's in het veld te zien? — 44
 - 3.4 Is er een specifieke risicobeoordeling voor geneesmiddelen? — 45
 - 3.4.1 Toelatingsbeoordeling van ecotoxicologische effecten — 45

3.4.2	Specifieke werkingsmechanismes — 45
3.4.3	Gedrag — 47
3.5	Wat is het effect van mengseltoxiciteit? — 47
4	Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen — 49
4.1	Is drinkwater veilig? — 49
4.1.1	Normen, richtlijnen voor de kwaliteit van drinkwaterbronnen — 49
4.1.2	Kwaliteit van de bronnen van drinkwater m.b.t. geneesmiddelen — 49
4.1.3	Normen voor drinkwater — 50
4.1.4	Geneesmiddelen in drinkwater — 51
4.1.5	Kwaliteitsborging van drinkwater — 52
4.2	Hoe effectief is de drinkwaterzuivering? — 52
4.3	Hoe zit het met mengseltoxiciteit in drinkwater en met nieuwe stoffen? — 54
4.3.1	Nieuwe stoffen en onzekere risico's — 54
4.3.2	Mengseltoxiciteit — 55
4.4	Hoe reageren consumenten op de aanwezigheid van geneesmiddelen in drinkwater? — 56
5	Hoe verhouden de risico's van geneesmiddelen zich tot risico's van andere stoffen? — 59
5.1	Aanwezigheid van gegevens — 59
5.2	Zijn de emissies van geneesmiddelen hoger dan die van andere stofgroepen? — 59
5.3	Hoe verhouden de risico's voor het milieu zich tot risico's van andere stoffen? — 62
6	Vindt er afstemming plaats tussen de registratie en de milieukwaliteitsregelgeving? — 63
6.1	Europees — 63
6.1.1	Toelatingsregelgeving — 63
6.1.2	Waterkwaliteitsregelgeving — 64
6.1.3	De Europese Watchlist — 64
6.1.4	Koppeling toelatingsregelgeving en waterkwaliteitsregelgeving — 65
6.2	Nationaal — 66
6.2.1	Regelgeving — 66
6.2.2	Monitoring — 66
7	Wat zijn de toekomstige ontwikkelingen? — 67
7.1	Welke ontwikkelingen kunnen ervoor zorgen dat de emissies van geneesmiddelen toenemen? — 67
7.2	Welke nieuwe technieken zijn er om geneesmiddelen uit afvalwater te zuiveren? — 68
8	Literatuur — 69
	Bijlage 1: Huidige en innovatieve zuiveringstechnieken — 79
	Bijlage 2. Verwijderingspercentages in RWZIs — 85
	Bijlage 3. Meetgegevens en risicoquotiënten voor geneesmiddelen in effluent en oppervlaktewater — 86

Voorwoord

Voor u ligt de rapportage 'Geneesmiddelen en waterkwaliteit'. Dit product is voortgekomen uit het plan van aanpak van de Vewin en de Unie van Waterschappen¹, en is gefinancierd door het ministerie van IenM.

In het kader van deze opdracht worden twee producten geleverd: een achtergronddocument (dit document) en een samenvatting in brochurevorm.

Het RIVM heeft de bekende feiten over geneesmiddelen en milieu samengevat en van een inhoudelijke interpretatie voorzien ten behoeve van beleidsmakers en verschillende stakeholders (van ziekenhuizen en verzekeraars tot waterbedrijven).

Om deze duiding te kunnen geven, is gebruik gemaakt van een aantal recente overzichten. Het huidige rapport brengt deze gegevens samen, maar bevat geen volledig overzicht van alle mogelijke (primaire) gegevensbronnen.

De teksten zijn gericht op een feitelijke duiding van de gegevens over de aanwezigheid van humane en diergeneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater, en drinkwater en wat dit betekent voor mens en milieu. Hierbij gaat het vooral om de vraag of aangetroffen concentraties hoger zijn dan de veilige concentraties voor het ecosysteem in oppervlaktewater en wat mogelijke risico's zijn voor de mens via drinkwater (met grond- en oppervlaktewater als bron). De bodem wordt niet meegenomen en ook antimicrobiële resistentie wordt niet behandeld. Ook wordt geen 'maatschappelijke kosten/baten analyse' uitgevoerd, en geen beleidsmatige analyse gemaakt van maatregelen die in de geneesmiddelenketen (van ontwikkeling tot en met zuivering) genomen kunnen worden. Ten opzichte van de ketenaanpak Medicijnresten in water gaat deze duiding slechts over de fase afval & zuivering.

De teksten richten zich op lezers met minder inhoudelijke achtergrondkennis. De tekst is opgebouwd uit verschillende vragen, die beantwoord worden met een samenvattende tekst in een kader, en uitleg daaronder.

¹ <https://www.uvw.nl/publicatie/plan-van-aanpak-geneesmiddelen-in-waterketen/>

Samenvatting: Geneesmiddelen en waterkwaliteit

Resten van humane geneesmiddelen komen na zuivering van afvalwater in rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZIs) in het oppervlaktewater. Deze zuivering haalt niet alle stoffen uit het water. De totale emissie van resten van geneesmiddelen op het oppervlaktewater wordt geschat op minimaal 140 ton per jaar in Nederland. Resten van geneesmiddelen zijn continu aanwezig in het effluent in concentraties tot 10 microgram per liter. De concentraties in oppervlaktewater zijn gemiddeld lager dan 1 microgram per liter, en gemeten concentraties in grondwater en drinkwater liggen in de range van minder dan 0,05 tot 0,1 microgram per liter.

De concentraties van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater worden bepaald door het aandeel van RWZI-effluent (ook van andere RWZIs bovenstrooms) en de menging daarvan met het ontvangende water. De concentraties zijn hoog bij lozingspunten van RWZIs en vooral bij lozingen van grote RWZIs op kleine regionale wateren met beperkte doorstroming. Sloten langs akkers ontvangen diergeneesmiddelen die uitspoelen uit de bodem.

In kleine wateren, die door rioolwatereffluent worden gevoed, zijn de concentraties aan geneesmiddelen waarschijnlijk hoger dan in de grote rivieren. De aanwezigheid van geneesmiddelen in deze kleine wateren is vooral relevant voor aquatische ecosystemen. De aanwezigheid van resten van geneesmiddelen in de grote rivieren is van belang voor drinkwaterwinning uit oppervlaktewater.

Een veilige concentratie is een concentratiegrens waaronder geen sprake is van onaanvaardbare effecten. Deze maat is gebaseerd op de gevoeligheid van een ecosysteem voor langdurige blootstelling aan een specifieke stof. Er is sprake van een risico voor het milieu als de veilige concentratie overschreden wordt. Slechts een fractie van de mogelijk aanwezige geneesmiddelen is ooit gemonitord in oppervlaktewater. Toch is van een aantal stoffen bekend dat de veilige concentratie overschreden wordt. Dit leidt mogelijk tot effecten op het ecosysteem. Dit betreft diclofenac (pijnstillers), clarithromycine, azythromycine en sulfamethoxazol (antibiotica) en carbamazepine (een anti-epilepticum).

Door een gebrek aan voldoende goede monitoringsgegevens voor (dier)geneesmiddelen in oppervlaktewater is het niet mogelijk om een totaalbeeld van de ecologische schade te geven. Daarbij speelt ook mee dat in het oppervlaktewater steeds een cocktail van stoffen aanwezig is. De beoordeling van de waterkwaliteit houdt nog geen rekening met mengseltoxiciteit van deze cocktail van stoffen.

De concentratie van geneesmiddelen in drinkwater is momenteel zo laag dat het drinkwater veilig gedronken kan worden, ook als met mengseltoxiciteit rekening wordt gehouden. De analysemethoden worden steeds nauwkeuriger. Hierdoor kan de aanwezigheid van geneesmiddelen en andere stoffen in steeds lagere gehalten aangetoond worden. Een drinkwaterzuivering die bestaat uit een combinatie van

technieken levert de grootste verwijdering van geneesmiddelen op uit oppervlaktewater. Voor de zuivering van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding wordt al een gecombineerde zuivering toegepast. Bij grondwaterzuivering ten behoeve van drinkwaterbereiding is dit meestal niet nodig. Monitoringsdata van grondwater zijn echter schaars.

De bekendheid van consumenten met de aanwezigheid van geneesmiddelen in het drinkwater is beperkt. Toch is er bij consumenten ook bezorgdheid over de kwaliteit van het (drink)water, anderzijds hebben consumenten vertrouwen in waterzuivering en regelgeving.

In vergelijking met andere stofgroepen als gewasbeschermingsmiddelen en industriële chemicaliën valt op dat de beschikbaarheid van gegevens over geneesmiddelen (zowel verbruik van de middelen, monitoring van concentraties van de stoffen of hun afbraakproducten in het milieu als gegevens over de schadelijke effecten van die stoffen) beperkt is. De emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater is minimaal 140 ton per jaar. De emissie naar water van gewasbeschermingsmiddelen ongeveer 17 ton, en van industriële chemicaliën ongeveer 1600 ton. De trend in de emissies verschilt: terwijl die van industriële chemicaliën en van gewasbeschermingsmiddelen dalen, zal de emissie van geneesmiddelen toenemen. Geneesmiddelen zijn, net als gewasbeschermingsmiddelen, biologisch actieve stoffen. Omdat, ondanks de beperkte gegevens, ook van een aantal geneesmiddelen bekend is dat de veilige concentratie wordt overschreden, is er aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelen in het milieu.

Wanneer in het veld effecten op een ecosysteem worden aangetroffen, kan daaruit echter niet specifiek afgeleid worden welke stof(fen) hieraan bijdragen. Ook andere factoren als de belasting met nutriënten en de fysieke inrichting spelen hierbij een rol.

Bij de registratie van (dier)geneesmiddelen wordt het risico voor het milieu beoordeeld. Deze beoordeling is niet afgestemd met de aanpak die onder de waterkwaliteitsregelgeving is gekozen, en de uitwisseling van gegevens tussen beide kaders is niet geregeld. Het is niet zeker dat alle relevante effecten op het milieu worden beoordeeld. Dit komt enerzijds omdat niet altijd duidelijk is waar deze specifiek werkende stoffen op aangrijpen. Anderzijds kunnen niet alle relevante effecten met de bestaande testengemeten worden.

De verwachting is dat het gebruik van geneesmiddelen toeneemt en dat daarmee de emissie van geneesmiddelen naar het milieu ook toeneemt. In combinatie met langdurige lage waterstanden als gevolg van grotere fluctuaties in de afvoer van de grote rivieren door klimaatverandering, is het mogelijk dat in de toekomst vaker veilige concentraties voor het ecosysteem worden overschreden. Ook kan het oppervlaktewater in dit scenario dan (tijdelijk) ongeschikt worden voor drinkwaterbereiding.

1 Hoe komen geneesmiddelen in het Nederlandse milieu en waar komen ze voor?

1.1 Hoe komen geneesmiddelen in het water terecht?

De blootstelling aan mengsels van stoffen die in het milieu voorkomen, is relevant voor zowel het milieu als de volksgezondheid. De risicobeoordeling vindt momenteel plaats op basis van individuele stoffen. Gecombineerde blootstelling aan een mengsel van stoffen kan grotere negatieve effecten veroorzaken, zeker als deze stoffen een vergelijkbare werking hebben.

Resten van humane geneesmiddelen² komen vooral vanuit woonwijken, zorginstellingen en ziekenhuizen met de urine en ontlasting in het afvalwater terecht.

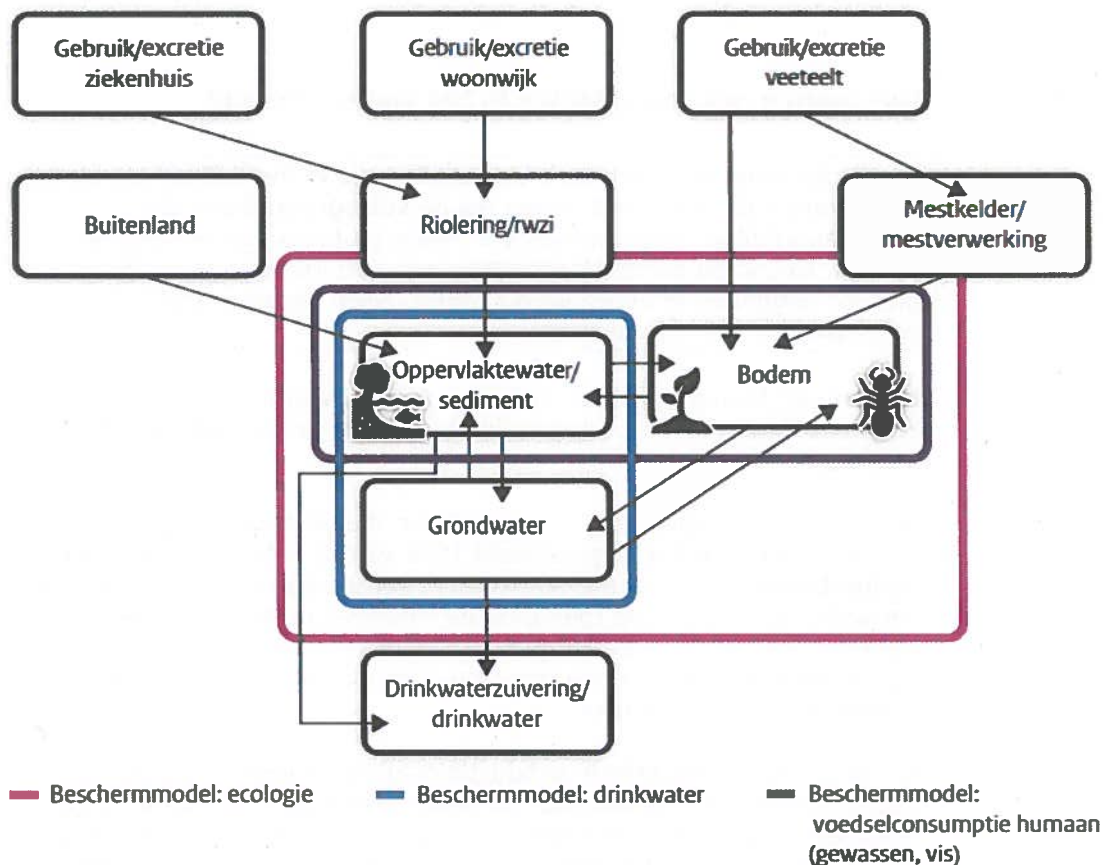
De vracht (hoeveelheid) geneesmiddelen die uit ziekenhuizen en zorginstellingen komt is gemiddeld 10% van de totale vracht richting de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI) (Vergouwen et al., 2011b). De verwachting is dat in de toekomst de relatieve bijdrage vanuit ziekenhuizen en zorginstellingen aan deze vracht zal afnemen, aangezien patiënten na een operatie sneller naar huis gaan, en ouderen steeds langer thuis wonen.

Er zijn in Nederland enkele productielocaties van geneesmiddelen. Bedrijven lozen het afvalwater na behandeling op het gemeentelijk rioolstelsel, dat wordt afgevoerd naar een RWZI. Waterbeheerders zien toe op de lozingsvergunning. Gegevens over vrachten uit deze locaties naar het water zijn niet bekend.

Het afvalwater wordt via een rioleringsstelsel verzameld en getransporteerd naar een RWZI (Figuur 1). Daar wordt het biologisch (met behulp van bacteriën) behandeld en na behandeling wordt het effluent (gezuiverd afvalwater) geloosd op het oppervlaktewater. RWZIs zijn ontworpen om zwevend stof, opgeloste organische stof, stikstof en fosfaat te verwijderen, maar niet om (resten van) geneesmiddelen te zuiveren. Sommige geneesmiddelen worden goed uit het afvalwater gezuiverd, andere vrijwel niet. Het zuiveringsslib wordt in Nederland grotendeels verbrand, vaak nadat het eerst ontwaterd en vergist is om energie terug te winnen. De vracht geneesmiddelen die via overstorten direct op het oppervlaktewater geloosd wordt bedraagt minder dan 1% van de totaalvracht die aankomt op een RWZI (Vergouwen et al.,

² In het kader van deze duiding verwijst de term (dier)geneesmiddel niet zozeer naar het product dat verkrijgbaar is bij apotheek of drogist, maar naar de resten van werkzame stof (actieve ingrediënt) die in het milieu terechtkomen. Metabolieten, die vanuit (dier)geneesmiddelen kunnen gevormd worden in het lichaam of in het milieu, maken ook deel uit van het begrip 'resten van (dier)geneesmiddelen'. Wanneer in dit rapport de term geneesmiddel wordt gebruikt, worden hiermee dus de resten van de actieve stof en de mogelijke metabolieten bedoeld.

2011a). Door klimaatverandering neemt het aantal piekbuien dat tot overstorten kan leiden toe (PBL, 2012).



Figuur 1. Routes geneesmiddelen naar oppervlaktewater en grondwater.

Een modelstudie met een viertal geneesmiddelen liet zien dat bij de drinkwaterinnamepunten langs de Maas zowel de buitenlandse aanvoer als emissies vanuit Nederlandse RWZIs van belang zijn voor de waterkwaliteit. De bijdrage aan de vracht aan geneesmiddelen vanuit het buitenland blijkt sterk te verschillen per stof, rivier, en de hoeveelheid water die door de rivieren wordt aangevoerd (Van der Aa et al., 2015b).

Diergeneesmiddelen die in de veehouderij worden gebruikt, komen via mest in de bodem terecht. Dit gebeurt als dieren in de wei lopen of bij het uitrijden van mest uit de stal. Planten en dieren in en op de bodem komen zo in aanraking met resten van diergeneesmiddelen. De resten van diergeneesmiddelen in de bodem kunnen af- en uitspoelen naar oppervlaktewater en grondwater, beide bronnen voor de bereiding van drinkwater. Ook zijn lozingen van diergeneesmiddelen vanuit mestverwerkingsinstallaties een mogelijk probleem voor de waterkwaliteit. Er is een gebrek aan concrete meetgegevens, waardoor niet duidelijk is of dit ook werkelijk een groot probleem is (Lahr et al., 2014; Vissers et al., 2014). Onlangs is de huidige kennis en de kennisleemten op het gebied van afvalwaterlozingen afkomstig van mestverwerkingsinstallaties vastgelegd in een achtergronddocument

(van Voorthuizen et al., 2016). Een ander punt van aandacht is de emissie vanuit viskwekerijen en de siervisteelt (Postma en Rijs, 2005). Vanuit het oppervlaktewater komen resten van geneesmiddelen in het grondwater terecht. Diergeneesmiddelen kunnen via uitspoeling uit de bodem in het grondwater komen. Als resten van geneesmiddelen eenmaal in het grondwater aanwezig zijn, zijn ze daar voor langere tijd aanwezig.

1.2 Wat zijn de emissies van geneesmiddelen?

Het totale gebruik van geneesmiddelen, met iets meer dan 2000 verschillende actieve stoffen, wordt geschat op ongeveer 3,5 miljoen kilogram per jaar. Op basis van de nu bekende gegevens schatten we dat er jaarlijks in Nederland hiervan minimaal 140 ton werkzame stof via de riolering in het oppervlaktewater terecht komt. Omdat hiervoor maar een kleine selectie van stoffen gebruikt kon worden, is dit een voorzichtige schatting.

Het gebruik van antibiotica als diergeneesmiddel is circa 200 ton per jaar. Antibiotica vormen het overgrote deel van het verbruik aan diergeneesmiddelen. Een deel van deze vracht zal via de mest de bodem bereiken. Een fractie daarvan spoelt uit naar het oppervlaktewater of grondwater. Deze fractie hangt af van zeer veel factoren (specifiek voor de stof, het doeldier, en het lokale milieu) en is hier niet verder berekend.

1.2.1 *Schattingen van gebruik en emissies van humane geneesmiddelen*

In Nederland zijn iets meer dan 2000 actieve stoffen in humane geneesmiddelen toegelaten en iets minder dan 900 in diergeneesmiddelen; gedeeltelijk overlappen deze stoffen elkaar.³

De BOGIN, de koepelorganisatie van producenten van patentvrije geneesmiddelen, schat het totale gebruik van humane geneesmiddelen op 3,3 miljoen kilogram in 2012 en 3,5 miljoen kilogram in 2013 en 2014⁴. Deze cijfers hebben betrekking op de werkzame stoffen en zijn exclusief het gebruik van röntgencontrastmiddelen⁵.

In een studie van het Reitsma et al. (2013) blijkt dat een derde van de gebruikers wel eens geneesmiddelen overhoudt. Meestal worden deze ingeleverd of weggegooid in de prullenbak. Uit deze studie blijkt dat 2% van de respondenten wel eens geneesmiddelen door het toilet spoelt.

Vergouwen et al. (2011a) schatten met enig voorbehoud dat er jaarlijks 32 ton werkzame stof van een selectie van 20-30 middelen, op de RWZIs wordt geloosd. Hiervan komt 11 ton per jaar in het effluent terecht. Deze waarden zijn exclusief röntgencontrastmiddelen en het veel gebruikte antidiabeticum metformine. Daarnaast komt volgens hun schatting jaarlijks 33 ton humane geneesmiddelen (65 ton inclusief

³ Jasper-Hugo Brouwers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, persoonlijke mededeling

⁴ Opgave van Dhr Favié van de BOGIN (de belangenorganisatie van Biosimilars en generieke geneesmiddelenfabrikanten).

⁵ Gegevens over individuele producten zijn aanwezig bij de SFK, Farminform, of de GIP-databank. Niet al deze gegevens zijn vrij toegankelijk, en niet direct gebaseerd op de kilogrammen werkzame stof. Voor het doel van deze rapportage (orde van grootte) is een groter detailniveau niet nagestreefd.

röntgencontrastmiddelen) via de Rijn ons land binnen. Deze schattingen zijn echter voor een beperkte set van 20-30 geneesmiddelen, en gebaseerd op meetgegevens waarvan door de auteurs zelf al wordt aangemerkt dat van een aantal stoffen (zoals metformine) de gehalten alleen semi-kwantitatief bepaald konden worden (Vergouwen et al., 2011b).

De schattingen in Vergouwen et al. (2011a) zijn redelijk vergelijkbaar met die van de Emissieregistratie (ER)⁶, die gebaseerd zijn op meetgegevens van 14 geneesmiddelen⁷. De ER schat de emissie van deze middelen op het riool in 2012 en 2013 op ruim 81 ton. Hiervan is bijna 51 ton toe te schrijven aan metformine en ruim 30 ton aan de andere 13 stoffen. De uiteindelijke emissie naar water wordt door de ER geschat op bijna 17 ton (zie Tabel 1). In de tabel zijn ook de gebruiksgegevens opgenomen uit de GIP databank⁸. De GIP databank bevat de verstrekte hoeveelheden recept plichtige geneesmiddelen.

Tabel 1. Gebruik en emissies van 14 geneesmiddelen⁷ op basis van gegevens uit de GIP-databank⁸ en emissies volgens Emissieregistratie⁶. Gebruik en emissie in ton [1000 kg].

Jaar	Gebruik (GIP databank) [ton]	Emissie naar het riool [ton]	Emissie naar water [ton]	Emissiefractie [% van gebruik]
2012	102	31	17	4
2013	100	31	17	4

Bij tabel 1 moet worden aangetekend dat de onzekerheid van deze gegevens vrij groot is; de GIP databank bevat bijvoorbeeld alleen de op recept verkochte hoeveelheid van deze 14 geneesmiddelen. Dit is vooral van belang voor ontstekingsremmende pijnstillers zoals ibuprofen, diclofenac en naproxen die ook bij de drogist te verkrijgen zijn. De cijfers van de emissieregistratie zijn gebaseerd op een beperkt aantal metingen en schattingen van metabolisme in de mens en geschatte verwijderingsrendementen in de RWZI. Het verschil tussen het gebruik volgens de GIP databank en de emissie naar het riool kan voor een deel verklaard worden doordat geneesmiddelen in de patiënt worden omgezet⁹. Hierdoor is de totale hoeveelheid werkzame stof die via urine of ontlasting naar het riool verdwijnt kleiner dan wat er wordt geslikt. De mate van omzetting verschilt per geneesmiddel en varieert tussen 0 en 100%.

Een illustratief voorbeeld is de stof metformine, die veelvuldig wordt aangetroffen in RWZIs en oppervlaktewater (zie bijlage 3). Volgens de GIP databank is de verkoop rond de 150 miljoen doses van 2 gram, en is het totale gebruik (bij volledige therapietrouw) dus 300 ton. Metformine breekt vrijwel niet af in het menselijk lichaam¹⁰. Toch wordt

⁶ www.emissieregistratie.nl

⁷ Carbamazepine, Bezafibraat, Diclofenac, Sotalol, Ibuprofen, Gabapentine, Oxazepam, Azithromycine, Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Levetiracetam, Naproxen, Metoprolol, Metformine

⁸ www.gipdatabank.nl. Gegevens over voorschriften zijn gecombineerd met informatie over de hoogte van de 'defined daily dose' van de WHO (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) om tot een tonnage te komen.

⁹ Oxazepam wordt bijvoorbeeld ook uitgescheiden als metabool van 4 andere benzodiazepines. Daarvoor is niet gecorrigeerd in deze getallen.

¹⁰ <http://www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank>

door de Emissieregistratie de emissie op het riool geschat op 51 ton, ongeveer een zesde van wat er wordt gebruikt. De emissie naar het oppervlaktewater wordt vervolgens op 5,3 ton geschat. Oosterhuis et al. (2013) meten een emissie op het riool die ongeveer 60% (77% na correctie (ter Laak en Baken, 2014)) is van wat verwacht mag worden op basis van het verbruik, en meten een verwijdering van 55-99% in de RWZI, rekening houdend met variabiliteit in de mate van omzetting (Ter Laak en Baken, 2014). Oosterhuis et al. (2013) meten echter ook een hoge concentratie aan guanylurea, een afbraakproduct. Dit voorbeeld illustreert de bandbreedte van de schattingen: de 55 tot 99% verwijdering resulteert voor de jaarlijkse consumptie van 300 ton uiteindelijk in een vracht metformine met een bandbreedte van 2 tot 104 ton per jaar naar het oppervlaktewater.

De gemiddelde emissiefractie (4%) van de 14 geneesmiddelen uit de Emissieregistratie kan gebruikt worden om een zeer grove schatting van de totale emissies van geneesmiddelen te maken. Als wordt aangenomen dat de verdeling van emissiefractie van alle geneesmiddelen vergelijkbaar is met die van deze 14 stoffen, dan is (met een gebruik van 3,5 miljoen kg per jaar en een emissiefractie naar water van 4%), de totale emissie van humane geneesmiddelen naar oppervlaktewater ongeveer 140 ton. Dit is dan nog exclusief röntgencontrastmiddelen, en exclusief afbraakproducten. De onzekerheden in de emissieschattingen zijn echter groot. Wanneer men metformine niet meeneemt in de berekeningen, is de gemiddelde emissiefractie niet 4, maar 11%, en de geschatte vracht niet 140, maar 370 ton. Gezien de variabiliteit van de data schatten we dat de emissie van 140 ton een minimale emissie is die in werkelijkheid ook een veelvoud hiervan zou kunnen zijn. Wanneer een betere schatting gewenst is, is het onvermijdelijk om voor alle 2000 actieve ingrediënten zowel het verbruik, als de (bandbreedte in) omzetting in het lichaam, als het verwijderingsrendement in de RWZI te bepalen.

1.2.2 *Geschatte emissies van diergeneesmiddelen*

Momenteel wordt door het CLM een onderzoek uitgevoerd naar diergeneesmiddelen en risico's voor waterkwaliteit¹¹. Binnen dit project is geprobeerd gegevens over het gebruik van diergeneesmiddelen te verkrijgen. Dit bleek echter vrijwel niet mogelijk.

Gegevens over het gebruik van antibiotica in de veehouderij worden gerapporteerd door het MARAN (MARAN, 2015) en de Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa, 2016). In 2015 werd 206 ton antibiotica gebruikt in de veehouderij. Sinds 2009 is het gebruik van antibiotica met 58,4% afgenomen. De meest voorkomende antibiotica in de veehouderij zijn tetracyclines, sulfonamiden en betalactam antibiotica. Voor huisdieren is ongeveer 4 ton verkocht (SDa, 2016).

Bij gebrek aan Nederlandse emissiegegevens over andere soorten diergeneesmiddelen dan antibiotica, kan een indicatie worden verkregen aan de hand van gegevens uit de EU. De UBA (Bergmann et al., 2011)

¹¹ <http://www.clm.nl/news/328/73/CLM-start-onderzoek-diergeneesmiddelen-en-risico-s-voor-waterkwaliteit>

rapporteert voor Duitsland over 2003 het verbruik van antibiotica enerzijds, en andere groepen zoals de antiparasitica, hormonen, ontstekingsremmers, en hartritmemiddelen anderzijds. Het verbruik van de andere groepen tezamen bedroeg in totaal ca 7,5% van het verbruik van antibiotica. Kools et al. (2008) berekenen voor de EU dat het verbruik van andere groepen circa 12% is van het verbruik van antibiotica. Het is duidelijk dat ook in Nederland de antibiotica de hoofdmoot vormen.

In tegenstelling tot geneesmiddelen voor humaan gebruik, worden diergeneesmiddelen hoofdzakelijk niet op het riool of het oppervlaktewater geloosd. Mest met residuen van diergeneesmiddelen wordt op het land gebracht, waarna diergeneesmiddelen afspoelen naar oppervlaktewater of uitspoelen naar de het grondwater. Dit is van een groot aantal factoren afhankelijk, waaronder de fysisch-chemische eigenschappen van de geneesmiddelen. Niet alle diergeneesmiddelen spoelen uit naar oppervlaktewater of grondwater, een aantal bindt aan de bodem of wordt vrij snel afgebroken. Met de in de toelating gebruikte modellen kan de waterconcentratie op een gegeven tijd en plaats worden voorspeld, maar niet de totale vracht voor alle akkers in Nederland. Het is dus niet mogelijk om een kwantitatieve schatting te geven van de emissies van diergeneesmiddelen naar het watersysteem.

Over de emissies uit mestverwerking is nog weinig bekend, want er is een gebrek aan concrete monitoringsdata (Van Voorthuizen et al., 2016). In een screeningsstudie laten Lahr et al. (2014) zien dat in het permeaat van de vier onderzochte mestverwerkingsinstallaties, alle werkend met omgekeerde osmose, van de 40 onderzochte antibiotica alleen het antibioticum doxycycline werd gevonden. In het achtergronddocument over MVI-afvalwaterlozingen (van Voorthuizen et al., 2016) wordt omgekeerde osmose dan ook gezien als een goed in de praktijk toe te passen zuiveringstechnologie voor de behandeling van MVI-afvalwater, dat het risico op verspreiding in/door water van de zogenaamde voorzorg parameters (diergeneesmiddelen, antibiotica, pathogenen- en antibioticaresistentie) zo veel mogelijk wordt beperkt. Door het ontbreken van voldoende meetgegevens wordt wel voorgesteld om bij een aantal in werking zijnde MVI's, waar de zuiveringstechnieken klassiek biologische zuivering, membraanbioreactor of omgekeerde osmose worden toegepast, een beter beeld te verkrijgen van de effluentkwaliteit van het geloosde MVI-afvalwater.

1.3 **Wat is de huidige stand van zaken met betrekking tot zuivering van geneesmiddelen uit afvalwater?**

Humane geneesmiddelen komen via urine en ontlasting, als microverontreiniging, in het afvalwater terecht. In de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI) worden deze stoffen niet volledig verwijderd, waardoor ze in het milieu (oppervlaktewater, grondwater) terecht kunnen komen. De huidige RWZIs zijn gericht op het verwijderen of afbreken van organische stof en nutriënten, en niet specifiek op het verwijderen van microverontreinigingen. De eigenschappen van geneesmiddelen zijn zeer divers, waardoor hun verwijdering in een RWZI varieert van geen tot volledige verwijdering. Bij de zuivering kunnen ook afbraakproducten ontstaan die nog steeds een biologische werking kunnen hebben. Om geneesmiddelen en andere microverontreinigingen beter te verwijderen, zullen de huidige RWZIs moeten worden voorzien van vergaande zuiveringstechnieken.

1.3.1 *Fysisch-chemische eigenschappen van geneesmiddelen en de invloed daarvan op de zuivering*

De fysisch-chemische eigenschappen van een stof zijn bepalend voor de mate van verwijdering in een RWZI of een drinkwaterzuivering. De fysisch-chemische eigenschappen van geneesmiddelen zijn zeer divers. Geneesmiddelen zijn meestal organische stoffen, variërend van kleine eenvoudige moleculen tot grote complexe moleculen. De meeste middelen zijn in het water oplosbaar, maar enkele stoffen zijn redelijk oplosbaar in vet. Bovendien bevatten ze een breed scala aan actieve groepen waardoor ze in water neutraal, positief of negatief geladen kunnen zijn, maar ze kunnen zelfs ook twee tegengestelde ladingen op verschillende posities in het molecuul bevatten (Kümmerer, 2008). Dit brede spectrum van eigenschappen heeft tot gevolg dat hun verwijdering in een RWZI sterk kan verschillen.

Desondanks hebben geneesmiddelen ook een aantal vergelijkbare fysisch-chemische kenmerken. 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. Vanuit therapeutisch oogpunt is het ongewenst als geneesmiddelen in het lichaam snel afbreken, tenzij het juist de metabolieten zijn die het therapeutische effect veroorzaken. Deze stabiliteit kan er ook voor zorgen dat in de RWZI de afbraak van veel geneesmiddelen niet snel gaat.

1.3.2 *Verwijderingsrendement*

Verschillende veelgebruikte geneesmiddelen zoals pijnstillers, bètablokkers, anti-epileptiemiddelen, antibiotica, cholesterolregulators en röntgencontrastmiddelen komen voor in de $\mu\text{g/l}$ range in rioolwater en na zuivering ook nog in het effluent van RWZIs (zie 1.4). Metformine, dat wordt gebruikt bij diabetes, komt voor in concentraties boven de $100 \mu\text{g/l}$ in ruw stedelijk afvalwater en tot tientallen $\mu\text{g/l}$ in effluenten (Ter Laak et al., 2015).

Zonder extra maatregelen wordt bij een conventionele biologische afvalwaterzuivering gemiddeld ongeveer 65% van de vracht geneesmiddelen verwijderd. Dit percentage is gebaseerd op de gemeten

gehalten geneesmiddelen in influent en effluent van RWZI's (Vergouwen et al., 2011b; Derksen en Ter Laak, 2013). Het verwijderingsrendement kan per stof echter sterk variëren, van nagenoeg geen verwijdering tot volledige verwijdering, zoals ook het werk van Schrap et al. (2003) laat zien. Een tabel met verwijderingspercentages voor een aantal geneesmiddelen is opgenomen in Bijlage 2.

De laatste jaren komt er steeds meer aandacht voor het ontstaan van afbraakproducten van onder andere geneesmiddelen. De huidige biologische waterzuivering leidt niet tot complete verwijdering van stoffen maar produceert een breed scala aan afbraakproducten (Ternes, 2012) die nog steeds een biologische werking kunnen hebben. 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 (Vergouwen et al., 2011b).

1.3.3

Andere organische microverontreinigingen in het afvalwater

In het influent van RWZIs komen vanuit het stedelijk afvalwater naast humane geneesmiddelen ook allerlei andere organische microverontreinigingen voor zoals weekmakers, brandvertragers, 'personal care products', biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Evenals de geneesmiddelen worden deze andere microverontreinigingen afhankelijk van de stof in bepaalde mate in een RWZI verwijderd. In het effluent van een RWZI zijn de vrachten 'andere' microverontreinigingen vele malen groter (> 10 maal) dan de vrachten humane geneesmiddelen (Vergouwen et al., 2011a). Met een extra zuiveringsstap op een RWZI kunnen behalve humane geneesmiddelen ook deze andere microverontreinigingen grotendeels worden verwijderd (Vergouwen et al., 2011a; Mulder et al., 2015).

1.4

Zijn geneesmiddelen in het Nederlandse watermilieu aanwezig?

Uit diverse onderzoeken blijkt dat geneesmiddelen wijdverbreid voorkomen in de Nederlandse wateren. Er is slechts naar een fractie van de mogelijke werkzame stoffen gezocht, waardoor van veel geneesmiddelen niet bekend is in welke concentraties ze voorkomen. Doordat ze continu door de RWZI worden geloosd, is een groot aantal middelen ook continu in het water aanwezig. Diverse Nederlandse studies tonen de aanwezigheid van geneesmiddelen aan in effluenten van de rioolwaterzuivering (tot 10 µg/L) en het ontvangende oppervlaktewater (gemiddelde waardes tot 1 µg/L, met maximale waardes tot 10 µg/L). In grondwater worden minder geneesmiddelen aangetroffen en in lagere concentraties (range 0,01-0,1 µg/L). Geneesmiddelen worden ook aangetroffen in Nederlands drinkwater. Wanneer ze worden aangetroffen is dit meestal in concentraties beneden 0,05 µg/L.

1.4.1 *Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in effluent en oppervlaktewater*

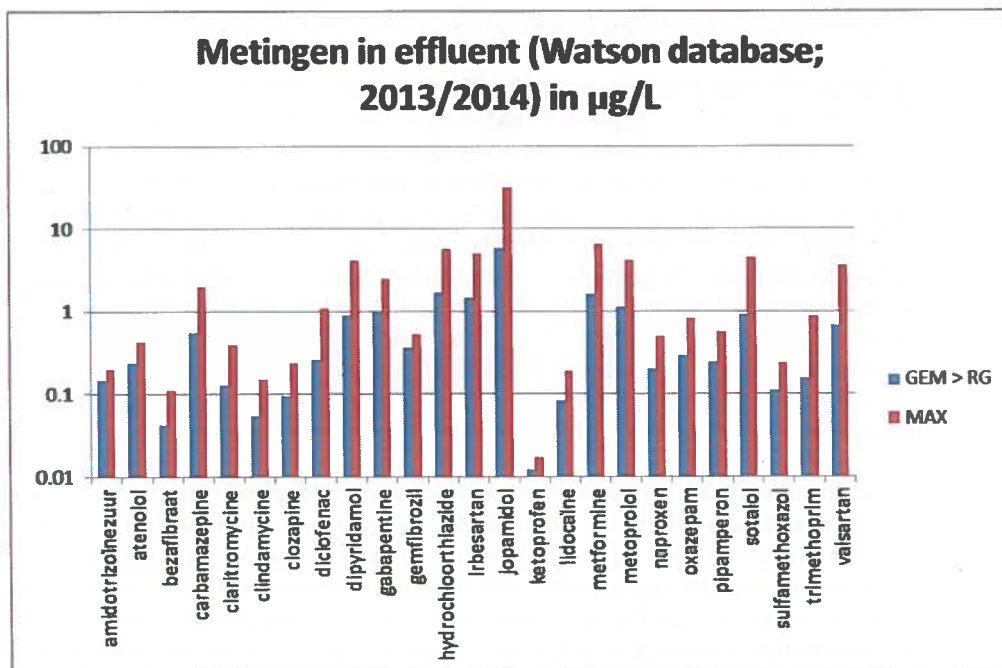
Geneesmiddelen worden aangetroffen in zowel effluent van de RWZI als in oppervlaktewater. Figuur 2 laat de gehalten van een aantal geneesmiddelen in effluent zien (Watson database¹²; data uit 2013 en 2014). In Figuur 3 staan de gehalten in het oppervlaktewater (Waterkwaliteitsportaal¹³; data uit 2014). In deze figuren staan alleen de geneesmiddelen waarvoor 3 of meer keer een concentratie boven de rapportagegrens¹⁴ is gemeten. De getalswaarden bij deze figuren zijn opgenomen in bijlage 3. Niet alle middelen zitten altijd in de analysepakketten; daarom zijn er ook verschillen tussen de twee datasets. Een aantal middelen wordt in het effluent in 100% van de gevallen aangetroffen (atenolol, carbamazepine, gabapentine, irbesartan, metformine, metoprolol, naproxen en sotalol).

Postma en Keijzers (2015) concluderen voor een aantal geneesmiddelen dat uit metingen blijkt dat deze stoffen in grotere wateren bijna altijd worden aangetroffen. Voor de kleinere regionale wateren is dat niet zo, maar als ze worden gevonden zijn de concentraties wel veel hoger dan in grote wateren. Dit hangt samen met het feit dat geneesmiddelen via de rioolwaterzuivering in het water terecht komen. Niet alle kleinere wateren staan onder de invloed van een rioolwaterzuivering en daarom worden de geneesmiddelen niet op alle plekken aangetroffen. De plekken waar ze wel worden gevonden zijn vaak in de buurt van een RWZI waar de concentraties nog niet sterk zijn verdund door het overige water. De grotere wateren fungeren als verzamelplaats voor de kleinere wateren en staan indirect altijd onder invloed van een of andere rioolwaterzuivering. Tegelijkertijd is de concentratie tegen de tijd dat de geneesmiddelen in de grote wateren komen, door verdunning en afbraak afgenomen.

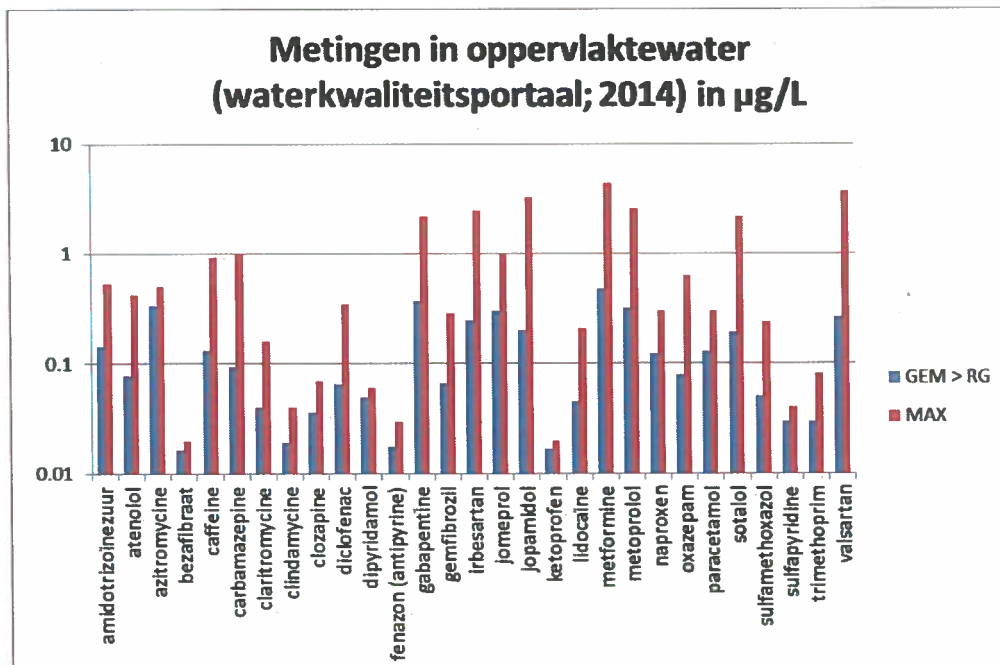
¹² www.emissieregistratie.nl

¹³ www.waterkwaliteitsportaal.nl

¹⁴ De rapportagegrens is de concentratie van een stof in water die met de huidige analysetechnieken betrouwbaar kan worden aangetoond



Figuur 2. Metingen in effluent; alleen de geneesmiddelen die 3 of meer keer zijn aangetroffen zijn meegenomen. Het gemiddelde is berekend over alle metingen boven de rapportagegrens (RG) in alle monsterpunten.



Figuur 3. Metingen in oppervlaktewater; alleen de geneesmiddelen die 3 of meer keer zijn aangetroffen zijn meegenomen. Het gemiddelde is berekend over alle metingen boven de rapportagegrens (RG) in alle monsterpunten.

Geneesmiddelen voor humaan gebruik worden vrijwel continu door de RWZI geloosd op het ontvangende oppervlaktewater. Dat zorgt voor een continue aanwezigheid ('pseudo-persistentie') van een groot aantal verschillende middelen. Niet alle geneesmiddelen die gebruikt worden, worden bij milieumetingen geanalyseerd, en hetzelfde geldt voor de metabolieten of afbraakproducten van geneesmiddelen. Van deze middelen is het niet zeker of en in welke mate, ze in het milieu aanwezig zijn. Wel kan verwacht worden dat wanneer geneesmiddelen worden aangetroffen, ook andere geneesmiddelen in het water aanwezig zullen zijn.

Naar diergeneesmiddelen in het landelijk gebied is veel minder gezocht. In opdracht van Wakker Dier heeft het RIKILT in 2012 20 monsters van slootwater nabij akker- en veeteeltgebieden onderzocht¹⁵. In 30% van de gevallen was in deze sloten het antibioticum sulfamethoxazol aanwezig (10-50 ng/L), in 15% anhydro-erythromycine (10 ng/L), en in 1 monster oxytetracycline (50-100 ng/L). In geen van de monsters is lincomycine, ampicilline, trimethoprim, sulfadimidine, ceftiofur, doxycycline, penicilline V, tylosine, diclofenac, quinoxaline(-CA) of flumequine aangetoond. In een onderzoek in 2004-2005 werden flumequine, sulfadiazine, trimethoprim en tylosine aangetoond in enkele monsters slootwater, in gehalten van enkele tientallen nanogrammen per liter. In de waterbodems werden amoxicilline, flumequine, sulfadiazine en sulfamethoxazol aangetroffen. Alleen in de gebieden met varkenshouderijen werd consistent flumequine met enkele microgrammen per kilogram aangetoond (Montforts et al., 2007).

De ervaring met het verzamelen van meetgegevens over geneesmiddelen in oppervlaktewater heeft geleerd dat het van belang is kenmerken van meetpunten goed gedocumenteerd zijn en dat bij voorkeur een landelijk gecoördineerd meetpakket wordt gehanteerd.

1.4.2 *Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in grondwater*

De concentraties van geneesmiddelen in grondwater zijn lager dan in oppervlaktewater, vaak in de nanogrammen per liter range. Deze concentraties liggen dicht tegen de huidige detectielimieten van veel stoffen, die vaak tussen 10 en 50 ng/l liggen. Deze detectielimieten zijn de afgelopen jaren steeds lager geworden door verbeterde analysemethodes, waardoor steeds vaker geneesmiddelen in lage concentraties kunnen worden gemeten.

In 2005 en 2006 is het voorkomen van 22 geneesmiddelen in drinkwaterbronnen door het RIVM geïnventariseerd bij 22 drinkwaterproductielocaties (Versteegh et al., 2007). In de drinkwaterbronnen (oppervlaktewater, oevergrondwater en grondwater) zijn 16 van de 22 onderzochte stoffen aangetoond. Voor de meeste stoffen is de concentraties lager dan circa 50 ng/l. Zes stoffen zijn in geen enkel monster aangetoond.

In 2015 heeft de provincie Utrecht op 60 plekken geneesmiddelen in het ondiepe grondwater (tien meter diep) gemeten (Vissers en van Gelderen, 2016). De meetpunten bevonden zich in het landelijk gebied,

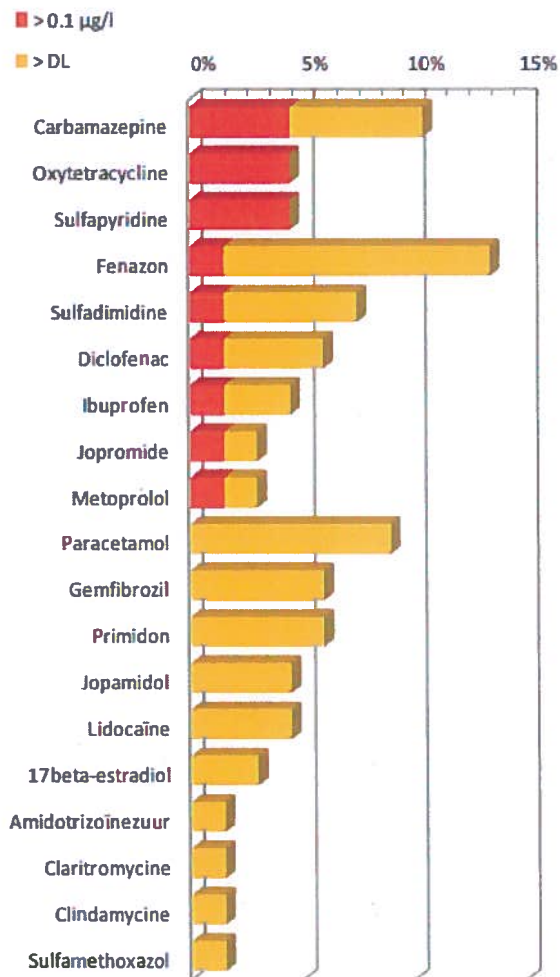
¹⁵ http://www.wakkerdier.nl/uploads/media_items/antibiotica-in-slootwater-rikilt-0575.original.pdf

nabij lozingspunten van RWZIs, in de steden Utrecht en Amersfoort en op risicolocaties van drinkwaterbedrijven. Er is gezocht naar bijna 100 vooral humane geneesmiddelen. Hiervan zijn er 27 aangetroffen, waarvan 9 met een concentratie hoger dan 0,1 µg/l (Figuur 4). Het vaakst aangetroffen zijn het anti-epilepticum carbamazepine en de pijnstillers fenazon en paracetamol. Het betreft enerzijds mobiele en slecht afbreekbare geneesmiddelen (bijvoorbeeld carbamazepine) en in andere gevallen de meest gebruikte middelen (pijnstillers). In grondwater nabij lozingspunten van RWZIs worden de meeste stoffen en de gemiddeld hoogste concentraties gevonden. In een deel van deze grondwatermonsters zijn de concentraties zo hoog dat het oppervlaktewater nabij het effluentlozingspunt vrijwel onverdund de belangrijkste bron voor het grondwater moet zijn. Op veel andere locaties is oppervlaktewaterinfiltratie de meest waarschijnlijke bron. In het stedelijk gebied lijken lekkende riolen soms op beperkte schaal een bron te zijn voor geneesmiddelen in ondiep grondwater (Vissers en Van Gelderen, 2016).

De provincies werken aan een rapportage (gepland voor 2017) waarin zij de situatie van het grondwater in beeld brengen, onder andere met betrekking tot geneesmiddelen. Het algemene beeld is dat carbamazepine, fenazon, paracetamol en estradiol (ook een natuurlijk hormoon) het meest frequent (>4% van de metingen) gemeten worden¹⁶.

Behalve bovenstaande studies, zijn ons geen studies bekend waarin specifiek gezocht is naar de aanwezigheid van diergeneesmiddelen in het Nederlands grondwater.

¹⁶ Dit onderzoek is in uitvoering. Persoonlijke mededeling J. Claessens RIVM, september 2016



Figuur 4. Aangetroffen geneesmiddelen in het grondwater van Utrecht (percentage van 60 monsters). Geel = aangetroffen, rood = gehalte hoger dan 0,1 µg/l (uit Vissers en Van Gelderen, 2016).

1.4.3 Aangetroffen concentraties van geneesmiddelen in drinkwater
 Geneesmiddelen worden sporadisch ook in het drinkwater aangetroffen. Hier wordt verder op ingegaan in paragraaf 4.1.

2 Waar is de blootstelling het hoogst?

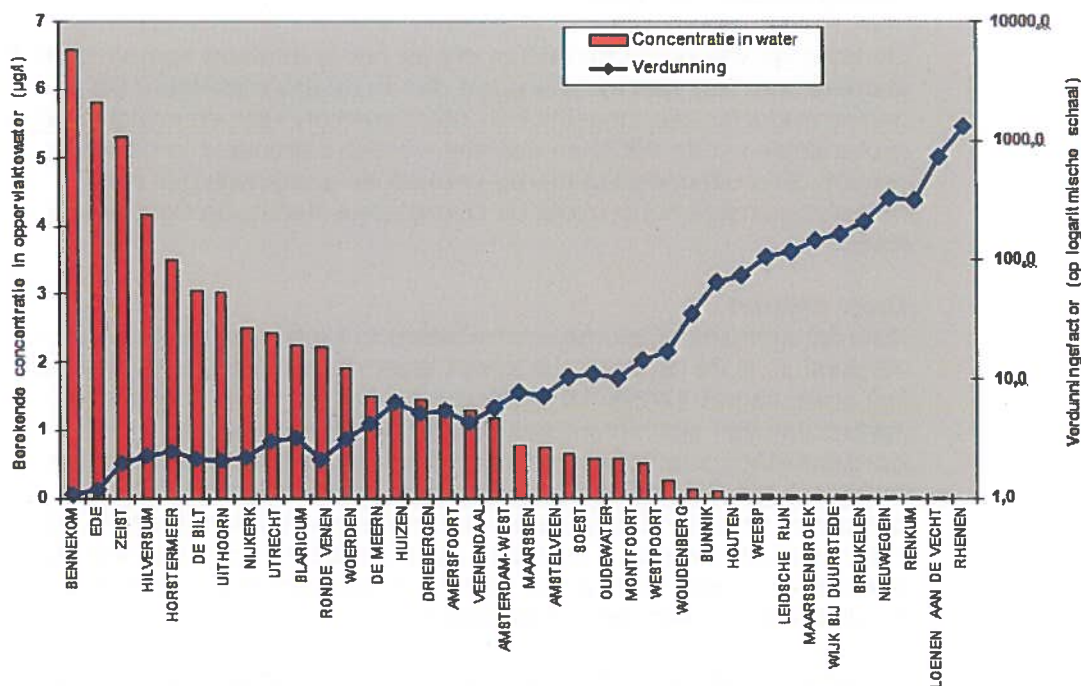
De concentraties van humane geneesmiddelen in oppervlaktewateren worden bepaald door het aandeel van RWZI-effluent en de menging daarvan met het ontvangende water. De concentraties zijn hoog bij lozingspunten van RWZIs en vooral bij lozingen van grote RWZIs op kleine regionale wateren met beperkte doorstroming. Sloten langs akkers ontvangen diergeneesmiddelen die uitspoelen uit de bodem.

2.1 Oppervlaktewater

2.1.1

Water in de buurt van rioolwaterzuiveringsinstallaties

Humane geneesmiddelen komen via het effluent van de RWZIs in het oppervlaktewater terecht. Het is dus vooral dit ontvangende oppervlaktewater waar de hoogste concentraties humane geneesmiddelen verwacht mogen worden. Deze concentraties zijn langdurig aanwezig, hoewel ze onder invloed van de seizoenen en de afvoer van de RWZI wel iets in hoogte kunnen variëren. Pieklozingen van geneesmiddelen vinden via deze route vrijwel niet plaats. Het effluent van de RWZIs wordt verdund door het ontvangende water (het kanaal of de rivier waar de RWZI op loost). De mate waarin het water verdund wordt hangt af van de verhouding van de hoeveelheid RWZI-effluent en de hoeveelheid water in het ontvangende water. Deze verhouding is niet constant in de tijd, aangezien de hoeveelheid effluent en water ook in de tijd varieert. Gebiedsstudies over Gelderland en Utrecht (Figuur 9; Vissers et al., 2014 en Vergouwen et al., 2011c) laten



Figuur 9. Verdunningsfactoren en berekende concentraties geneesmiddelen in oppervlaktewater bij RWZIs in de provincie Utrecht (uit Vergouwen et al., 2011c).

zien dat er bij sommige RWZIs helemaal geen verdunning optreedt van het effluent, terwijl bij andere RWZIs op jaargemiddelde basis het effluent tot 70.000 keer verdund kan worden (Vissers et al., 2014). In de wateren waar het RWZI-effluent het minst wordt verdund en dus de invloed van de RWZIs het hoogst is, zullen ook de concentraties geneesmiddelen het grootst zijn. Dit wordt bevestigd door de gegevens van de gebiedsstudie Gelderland en Utrecht (Vissers et al., 2014 en Vergouwen et al., 2011c; zie ook figuur 9). Een modelstudie naar de invloed van Nederlandse RWZIs op waterlichamen met een natuurfunctie of drinkwaterfunctie laat zien dat bij laag water de invloed vanuit RWZIs verder reikt dan bij hoge afvoer, omdat water wordt ingelaten (Coppens et al., 2015). De waterkwaliteit van de wateren die RWZI effluent ontvangen, en waar de meeste effecten op ecologie te verwachten zijn, wordt wel projectmatig gemonitord door waterschappen. Routinematige monitoring gebeurt alleen voor KRW verplichte stoffen. Aandacht voor een uitgebreide set van geneesmiddelen in projectmatige monitoring van effecten van RWZI-effluenten op kleinere waterlichamen, in combinatie met gebiedsgerichte modellering is aan te bevelen. Op deze manier ontstaat er een ruimtelijk beeld, en ook een beeld in de tijd, van lozingspunten en stoffen met een relatief hoge invloed op de waterkwaliteit.

De kleinere wateren nabij RWZIs worden dus het meest beïnvloed door resten van geneesmiddelen voor humaan gebruik. De concentraties van een aantal geneesmiddelen overschrijden de veilige concentraties voor het milieu (zie 3.3). In de grote oppervlaktewateren zijn de risico's voor de humane gezondheid minder evident; de drinkwaterinnamepunten liggen meestal niet vlakbij RWZIs en ook zwemwater vindt men meestal niet bij RWZIs in de buurt.

De bijdrage van geneesmiddelen die uit het buitenland komen is bij de kleinere wateren veel minder groot dan in de grote rivieren. De geneesmiddelen die mogelijk een risico vormen voor de ecologie komen grotendeels via de RWZI en dus niet via het buitenland in dit water terecht. Een uitzondering hierop vormen de grensriviertjes met bovenstroomse RWZIs, zoals de Overijsselse Vecht, de Dommel en de Roer.

2.1.2

Grote rivieren

Doordat de hoeveelheid geneesmiddelen in grote rivieren vaak sterk verdund is, is de concentratie ervan lager dan in kleine wateren. Door het grote aantal RWZIs dat continu loost op de grote rivieren is er sprake van een permanente aanwezigheid van restanten geneesmiddelen in het oppervlaktewater. De concentraties van slecht biologisch afbreekbare geneesmiddelen, zoals van joodhoudende röntgencontrastmiddelen, nemen benedenstrooms van de rivier toe. Door seizoensinvloeden, versterkt door klimaatverandering, kan de hoeveelheid water in de grote rivieren echter periodiek sterk afnemen. Er vindt dan minder verdunning plaats.

De geneesmiddelen in de grote rivieren komen in meer of mindere mate vanuit het buitenland. Het rapport van Van der Aa et al. (2015b) laat zien dat de verhouding buitenland/Nederlandse oorsprong van geneesmiddelen in de grote rivieren sterk kan verschillen, afhankelijk

van gebruikspatronen en fysisch-chemische eigenschappen (afbreekbaarheid) van het geneesmiddel.

2.1.3

Kleinere sloten en water nabij landbouwgebieden

Water uit de grote rivieren en het IJsselmeer wordt gebruikt voor suppletie in polders in de zomer. Via deze route worden kleine wateren in de inlaatgebieden belast met geneesmiddelen.

Voor diergeneesmiddelen zijn de meest relevante watersystemen de kleine wateren in het landelijke gebied, waar mest wordt uitgereden. Diergeneesmiddelen kunnen via de bodem (afspoeling) in het oppervlaktewater terecht komen, maar ook via de dieren die in de wei lopen en in watersystemen plassen, poepen of waden (als het diergeneesmiddel op de huid is aangebracht). Lozingen van diergeneesmiddelen vanuit mestverwerkingsinstallaties op het oppervlaktewater zijn ook een mogelijke bron. De aanwezigheid van diergeneesmiddelen in sloten en agrarische gebieden wordt niet regulier gemonitord. Het algemene beeld is dat de diergeneesmiddelen minder frequent en in lagere concentraties voorkomen in het landelijke gebied dan dat humane geneesmiddelen buiten het landelijk gebied worden aangetroffen (Montforts et al., 2007).

2.2

Grondwater

Vanuit het oppervlaktewater kunnen geneesmiddelen in het grondwater terecht komen, meestal betreft dit dan humane geneesmiddelen. Diergeneesmiddelen kunnen via uitspoeling uit de bodem in het grondwater komen, als ze slecht binden aan bodem en sedimentdeeltjes. Als geneesmiddelen eenmaal in het grondwater aanwezig zijn, zijn ze daar voor langere tijd (jaren) aanwezig.

In Nederland worden overal geneesmiddelen in grondwater aangetroffen, zowel in gebieden die meer onder invloed staan van de mens als in gebieden met zandgronden waar de invloed van veeteelt op het grondwater het grootst is. Sommige geneesmiddelen, zoals sulfamethoxazol, worden zowel als humaan als diergeneesmiddel gebruikt. Het is dan ook niet mogelijk om, wanneer sulfamethoxazol in grondwater wordt aangetroffen, met zekerheid aan te geven waar het vandaan komt.

2.3

Zuiverings-slib uit de rioolwaterzuiveringsinstallatie

In Nederland wordt het zuiveringsslib uit de RWZI meestal verbrand, vaak nadat eerst digestie heeft plaatsgevonden om biogas te produceren. Via het slib komen er geen geneesmiddelen in het milieu terecht. Echter, door de waterbeheerders worden steeds meer technieken ontwikkeld om vanuit de afvalstromen nieuwe grondstoffen te maken. In de toekomst zouden deze technieken er wellicht voor kunnen zorgen dat geneesmiddelen uit afvalwater, slib of mest, via andere routes dan nu het geval is in het milieu kunnen komen (Derksen et al., 2015).

2.4

Bodem

Diergeneesmiddelen die in de veehouderij worden gebruikt, komen via mest in de bodem terecht. Dit gebeurt doordat dieren op de wei lopen of

door het uitrijden van mest uit de stal. Planten en dieren in en op de bodem komen zo in aanraking met stoffen uit diergeneesmiddelen.

Mest bevat één of meerdere soorten diergeneesmiddelen, maar dit betreft geen cocktail van honderden actieve ingrediënten zoals in oppervlaktewater. Het zijn vooral antibiotica of antiparasitaire middelen. Na het opbrengen van de mest breken de diergeneesmiddelen af, binden ze aan bodem, spoelen ze af naar oppervlaktewater (de sloten of kanalen langs de akkers/wei) of spoelen ze uit naar het grondwater. De verspreiding van antimicrobiële resistentie met de mest valt buiten het kader van dit rapport.

2.5 Mest (weide)

Weidedieren zoals koeien, paarden en schapen krijgen één of meerdere malen per jaar antiparasitaire middelen toegediend. Deze middelen worden opgebracht op de huid of per injectie gegeven, en vervolgens door de dieren uitgepoept. De mest van deze dieren kan nog weken tot maanden na behandeling giftig zijn voor mestfauna, zoals kevers en vliegen.

3 Risico's van geneesmiddelen voor het milieu

3.1 Hoe worden ecotoxicologische risico's beoordeeld?

De eigenschappen van een stof, in combinatie met de hoogte en de duur van de blootstelling, bepalen de ernst van de effecten van de stof voor een organisme of het ecosysteem. Bij lage concentraties zijn effecten, zoals een verandering van soorten in een ecosysteem, soms niet direct zichtbaar. Bij hoge concentraties kunnen ook zichtbare effecten optreden, zoals sterfte. Als de blootstelling van korte duur is en organismen zich voldoende kunnen herstellen, dan ondervindt het ecosysteem op de lange termijn geen schade.

Een veilige concentratie is een concentratiegrens waaronder geen sprake is van onaanvaardbare effecten, en is gebaseerd op de gevoeligheid van een ecosysteem voor langdurige blootstelling aan een specifieke stof.

Bij langdurige overschrijding van de veilige concentratie kunnen effecten optreden die in eerste instantie wellicht minder zichtbaar zijn, maar op de lange termijn het ecosysteem verstoren.

Een risico voor het milieu definiëren we als een overschrijding van de veilige concentratie.

3.1.1 *Wat is een risico?*

Het ecotoxicologische risico van een geneesmiddel hangt af van de giftigheid van de stof de hoeveelheid die in het ecosysteem aanwezig is, en de duur van de aanwezigheid. Een stof kan erg giftig en daardoor gevaarlijk zijn voor waterorganismen, maar het risico kan toch klein zijn als de blootstelling beperkt is. Een minder giftige stof waarvan veel aanwezig is, kan wel een risico geven. De duur van de blootstelling speelt ook een rol. Een kortdurende piek van hoge concentraties geeft andere effecten dan de langdurige aanwezigheid van lage concentraties. Om iets te kunnen zeggen over het risico van geneesmiddelen is het dus nodig om te weten bij welke concentraties effecten optreden, welke concentraties er daadwerkelijk in het water aanwezig zijn en hoe lang deze concentraties in het water aanwezig zijn. Hieronder leggen we uit hoe veilige concentraties worden afgeleid en op welke manier ze in combinatie met gegevens over de aanwezigheid van een stof iets kunnen zeggen over de risico's.

3.1.2 *Veilige concentratie voor het ecosysteem*

Effecten van stoffen op het ecosysteem kunnen worden voorspeld met behulp van laboratoriumstudies. Een basale effectbeoordeling voor watersystemen wordt gedaan met algen, watervlooien en vissen. In laboratoriumexperimenten wordt gekeken bij welke concentratie er effecten optreden op overleving, groei en voortplanting. Deze effecten bepalen de gezondheid en het overleven van de organismen, hun bijdrage aan een gezonde populatie en daarmee het functioneren van het ecosysteem. Een ecosysteem is echter meer dan een aquarium met algen, watervlooien of vissen en de vertaling van laboratoriumexperimenten naar de veldsituatie kent de nodige onzekerheid. Daarom worden veiligheidsfactoren toegepast om een veilige concentratie voor het ecosysteem te berekenen. De hoogte van

de factor is afhankelijk van de hoeveelheid gegevens, het aantal soorten waarvoor gegevens beschikbaar zijn, het soort experimenten én of een veilige concentratie voor langdurige blootstelling of voor piekblootstelling bepaald moet worden. Voor het bepalen van een veilige concentratie voor acute effecten door eenmalige lozingen volstaan kortdurende ecotoxiciteitstoetsen, maar de vertaling van dit soort acute toetsen naar lange termijn effecten is onzeker. Als er alleen kortdurende testen met alg, watervlo en vis aanwezig zijn, wordt daarom een hoge veiligheidsfactor toegepast voor het afleiden van een veilige concentratie voor langdurige (chronische) blootstelling. Naarmate er meer laboratoriumstudies met een langere testduur zijn, kan de veiligheidsfactor worden verlaagd.

Als er voldoende gegevens zijn van andere soorten dan vis, watervlo en alg kunnen er ook statistische methodes worden toegepast. Met de gevoeligheid van de geteste soorten wordt berekend bij welke concentratie ten hoogste 5% van alle soorten in een ecosysteem een effect ondervindt. Ook hier wordt een veiligheidsfactor toegepast om de vertaling van laboratorium naar veld te maken.

Een ecosysteem bestaat uit populaties van soorten die elkaar op allerlei manieren beïnvloeden. Effecten van stoffen kunnen op verschillende niveaus optreden en hoeven niet direct zichtbaar te zijn. Afname van één soort kan op termijn leiden tot effecten op andere soorten, bijvoorbeeld door voedselgebrek. Maar als een roofvis wegvalt, kan dit juist weer gunstig zijn voor de prooidieren. Een ecosysteem kent ook veerkracht: organismen die overleven kunnen zich voortplanten als de concentraties van een giftige stof voldoende zijn gedaald. Interacties tussen soorten en herstel zijn niet te vangen in laboratoriumtoetsen met een enkele soort. Daarom zijn er semi-veldstudies ontwikkeld, waarbij een model-ecosysteem met verschillende soorten onder min of meer natuurlijke omstandigheden wordt blootgesteld aan een stof. Deze studies worden vooral ingezet voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen, als men op basis van laboratoriumstudies vermoedt dat een toepassing een risico oplevert. De interpretatie van dit soort studies is echter zeer complex en is niet los te zien van het gebruik van een stof in de praktijk (EFSA, 2013).

3.1.3

Risico: effecten in relatie tot blootstelling

Zoals hierboven is aangegeven bepaalt uiteindelijk de hoogte en de duur van de blootstelling of er een risico is. Daarbij gaat het dus niet alleen om de hoogte van de concentratie, maar ook om de vraag hoe lang of hoe vaak een stof aanwezig is. Een kortdurende piek kan tot sterfte leiden, maar het effect op de populatie als geheel is beperkt als de overgebleven organismen zich weer snel kunnen voortplanten nadat de stof verdwenen is. Lage concentraties leiden niet direct tot sterfte, maar kunnen de populatie aantasten als de voortplanting langdurig wordt geremd. Voor geneesmiddelen zijn piekbelastingen meestal minder relevant, aangezien er een vrijwel continue lozing van geneesmiddelen vanuit de rioolwaterzuivering plaatsvindt.

Een analyse van mogelijke risico's wordt meestal gemaakt door gemeten gehalten in het water met veilige concentratie (zie 3.1.2) te vergelijken. Een risico betekent dat bij de gevonden concentraties een effect op het

ecosysteem niet is uit te sluiten (zie ook Vos et al., 2015). In principe is het mogelijk om veld-observaties te gebruiken om een indruk te krijgen of een effect daadwerkelijk optreedt. Bij acute vissterfte kan er meestal wel een direct verband worden gelegd met een lozing of calamiteit. Meer subtiele veranderingen, die op termijn tot effecten op een ecosysteemniveau kunnen leiden, zijn lastiger op te sporen. Die zijn van veel meer factoren afhankelijk, zoals het soort ecosysteem waarin de stof gemeten is, de organismen die in het systeem voorkomen, en mogelijke andere omstandigheden die zorgen voor stress in het systeem. Deze complexiteit maakt het meestal onmogelijk om een waargenomen verandering in soortensamenstelling eenduidig te koppelen aan een bepaalde stof, zeker wanneer verschillende mogelijk giftige stoffen in combinatie met elkaar voorkomen.

Om hier meer grip op te krijgen heeft de STOWA de methodiek van de ecologische sleutelfactoren (ESF) ontwikkeld (STOWA, 2014). Dit is een stapsgewijze benadering waarin systematisch de factoren worden geëvalueerd die een sleutelrol spelen in het functioneren van het ecosysteem. De mogelijke aanwezigheid van geneesmiddelen en andere giftige stoffen wordt in deze methodiek ook meegenomen.

3.1.4

Risicogrenzen en normen

Het principe van de vertaling van laboratoriumstudies naar een veilige concentratie voor het ecosysteem wordt algemeen toegepast in wettelijke kaders, beleid en onderzoek. De verschillende stoffenkaders hebben echter hun eigen benamingen en de precieze invulling kan net iets anders zijn. In het Nederlandse milieubeleid wordt ook de term 'risicogrens' gebruikt als aanduiding voor de veilige concentratie waarboven effecten worden verwacht. In Nederland geeft het woord 'norm' aan dat de risicogrens officieel is vastgesteld en een zekere beleidsmatige status heeft. Hieronder volgt een overzicht van de termen in een aantal stoffenkaders:

- Bij de beoordeling van industriële stoffen volgens Verordening (EG) nr. 1907/2006 (REACH) gebruikt men de 'Predicted No Effect Concentration', de PNEC. Er is een PNEC voor continue blootstelling, deze kan worden afgeleid op basis van acute en chronische studies. Er is ook een PNEC voor 'intermittent release'. Dat zijn lozingen die minder dan een keer per maand optreden en minder dan 24 uur duren. Deze PNEC wordt afgeleid op basis van kortdurende (acute) studies.
- De beoordeling van humane geneesmiddelen volgens Richtlijn 2001/83/EC gebruikt net als REACH een PNEC voor continue blootstelling. Vanwege de verwachte continue blootstelling van het ecosysteem via de rioolwaterzuivering kent men geen 'intermittent release'. De PNEC wordt bovendien alleen op basis van chronische ecotoxiciteitsstudies afgeleid, omdat deze een beter beeld geven van de effecten op lange termijn.
- Ook bij de beoordeling van diergeneesmiddelen wordt een PNEC voor langdurige blootstelling afgeleid, volgens de REACH methode. Anders dan bij de humane geneesmiddelen wordt hier de PNEC berekend aan de hand van resultaten van kortdurende studies, waarbij een hoge veiligheidsfactor wordt toegepast. Als de verwachte concentratie in het milieu hoger is dan deze PNEC, worden alsnog langdurige toxiciteitstesten uitgevoerd om de

PNEC voor chronische blootstelling betrouwbaarder te kunnen schatten.

- De toelatingsbeoordeling van biociden volgens Verordening (EU) nr. 528/2012 gebruikt dezelfde termen en methodiek als REACH.
- De Kaderrichtlijn water (2000/60/EG) kent twee typen waterkwaliteitsnormen: de jaargemiddelde waterkwaliteitsnorm (JG-MKN) voor langdurige blootstelling en de maximaal aanvaardbare concentratie (MAC-MKN) voor kortdurende concentratie pieken. De afleiding van de JG-MKN en MAC-MKN is inhoudelijk vergelijkbaar met die van de PNEC voor continue blootstelling en 'intermittent release' onder REACH. De aanduiding als 'norm' betekent in dit geval dat er juridische verplichtingen bestaan op het gebied van monitoring, toetsing en rapportage.
- De beoordeling van gewasbeschermingsmiddelen volgens Verordening (EU) nr. 1907/2009 gebruikt de term 'Regulatory Acceptable Concentration', de RAC. Er is een acute RAC die is gebaseerd op kortdurende studies en een chronische RAC op basis van langdurige experimenten. De RAC voor chronische effecten wordt ook gebruikt als een korte blootstelling tot effecten leidt die pas na verloop van tijd optreden of lang aanblijven.

3.2 Wat is er bekend over effecten van geneesmiddelen op het waterecosysteem?

Van veel geneesmiddelen en hun afbraakproducten zijn de effecten in het milieu onbekend. Van sommige geneesmiddelen kennen we de effecten wel.

Van hormonen is bekend dat ze in het milieu effect kunnen hebben op de voortplanting van vissen; pijnstillers kunnen weefselschade bij vissen veroorzaken, antibiotica beïnvloeden algen en cyanobacteriën, en antidepressiva veroorzaken gedragsveranderingen bij verschillende soorten organismen. Er zijn vrijwel geen normen voor (dier)geneesmiddelen beschikbaar. Sommige antibiotica, antidepressiva, en pijnstillers hebben in het laboratorium effecten op diverse waterorganismen (bijvoorbeeld algen, schelpdieren en watervlooien) bij concentraties die in het veld ook voorkomen. De lokale blootstelling kan dus leiden tot een slechte ecologische kwaliteit.

3.2.1 Beschikbaarheid van effectgegevens van geneesmiddelen

Officiële normen zijn maar voor weinig geneesmiddelen vastgesteld. Van de in totaal iets meer dan 2000 actieve ingrediënten van humane geneesmiddelen en iets minder dan 900 actieve ingrediënten van diergeneesmiddelen die op de markt zijn, is maar van een fractie een norm bekend. Ter illustratie staat in tabel 3 het aantal stoffen waarvan een norm beleidsmatig is vastgesteld, uitgesplitst naar functionele stofgroep. Deze normen zijn opgenomen op de website Risico's van Stoffen¹⁷. Deze website, waarin alle vastgestelde Nederlandse waterkwaliteitsnormen zijn opgenomen, bevat normen voor meer dan

¹⁷ <http://www.rivm.nl/rvs/>

3000 stoffen. Hieronder zijn maar 19 (dier)geneesmiddelen en voor een deel hiervan zijn de normen afgeleid met het oog op het gebruik van deze stoffen als gewasbeschermingsmiddel en/of biociden. Dit heeft voor een deel te maken met het feit dat normen vaak pas worden afgeleid als stoffen veel in het milieu worden aangetroffen. Er zijn geen normen voor geneesmiddelen opgenomen in de Regeling Monitoring Kaderrichtlijn Water, waardoor er voor deze stoffen geen monitorings- en rapportageverplichting bestaat, maar ook geen verplichting om een bepaalde concentratie te halen. Omdat consistente monitoringsdata voor de meeste geneesmiddelen ontbreken (zie 1.4.2), is er tot nog toe niet veel vraag naar normen geweest. Voor gewasbeschermingsmiddelen ligt dit anders en bestaat een lange traditie van metingen en normafleidingen. Voor industriële stoffen worden veel normen afgeleid in het kader van vergunningverlening. Nu de aandacht voor geneesmiddelen in het milieu toeneemt en meer meetgegevens beschikbaar komen, is er ook een toenemende vraag naar inzicht in risicogrenzen.

Onlangs zijn nog waterkwaliteitsnormen afgeleid voor carbamazepine, metformine, metoprolol (Moermond, 2014) om de resultaten van een landsbrede meetcampagne te kunnen toetsen. Voor amidotrizoïnezuur, een röntgencontrastmiddel, was het afleiden van een norm niet mogelijk omdat er te weinig ecotoxicologische gegevens zijn.

Tabel 3. Aantal stoffen met normen op risico's van stoffen-website

Gewasbeschermingsmiddelen	529 ^a
Biociden	100 ^a
(dier)geneesmiddelen	19 ^{b,c}
overige stoffen	> 3000

^a Momenteel zijn iets minder dan 500 verschillende werkzame stoffen als gewasbeschermingsmiddel of biocide toegelaten¹⁸.

^b Momenteel zijn ruim 2000 actieve stoffen als humaan geneesmiddel in Nederland geregistreerd, en iets minder dan 900 actieve stoffen als diergeneesmiddel.

^c Meerdere van deze geneesmiddelen zijn ook gewasbeschermingsmiddelen of biociden, zoals de antiparasitaire middelen die in de veehouderij worden gebruikt.

Het aantal vastgestelde waterkwaliteitsnormen is klein, maar ook onderliggende ecotoxicologische effectgegevens zijn beperkt beschikbaar. In de toelatingsbeoordeling van geneesmiddelen worden sinds 2006 weliswaar veilige concentraties (PNECs) voor het ecosysteem gebruikt, maar deze zijn vaak niet toegankelijk of moeilijk vindbaar. De toelatingsbeoordeling vindt plaats via verschillende procedures. Een middel kan centraal, door de Europese Medicijnen Agentschap (EMA) voor de hele EU beoordeeld worden. Een middel kan ook tegelijk voor een kleiner groepje lidstaten gedaan worden (decentraal), of in elk land apart (nationaal). Een aanvrager kan met een nationale toelating bij andere landen (separaat) vragen om een wederzijdse erkenning. Wanneer eindpunten uit de milieubeoordeling worden gepubliceerd, wordt dit gedaan via een product-gebaseerd 'Public Assessment Report' (PAR of PUAR) of 'European Public Assessment Report' (EPAR).

¹⁸ http://www.ctgb.nl/docs/default-source/jaarverslagen/jaarverslag-en-jaarrekening/ctgb_jaarverslag-2015-def-druk.pdf?sfvrsn=2

Afhankelijk van de procedure is het Europees medicijnagentschap (EMA) of een individuele lidstaat verantwoordelijk voor het ontsluiten van de gegevens uit de toelatingsbeoordeling. Niet alle lidstaten hebben makkelijk doorzoekbare websites, en ook niet alle lidstaten maken de milieu-informatie openbaar. Volgens het verdrag van Aarhus zou dat echter wel moeten (Montforts en Keessen, 2007). Voor industriële chemicaliën, voor biociden en gewasbeschermingsmiddelen zijn de ecotoxicologische effectgegevens wel toegankelijk via de Europese agentschappen ECHA en EFSA. In Nederland worden de (E)PARs voor humane geneesmiddelen gepubliceerd op de productpagina's in de geneesmiddeleninformatiebank van het CBG¹⁰. Voor diergeneesmiddelen heeft het ministerie van EZ onlangs besloten de milieu-eindpunten van nieuwe procedures waarvoor Nederland verantwoordelijk is, weer openbaar te maken. De vindbaarheid van de gegevens is vaak ook een probleem, het is niet altijd duidelijk bij welk van de producten met een bepaalde actieve stof een milieubeoordeling is uitgevoerd, en welke lidstaat de hierbij behorende (E)PAR heeft gepubliceerd.

Een aantal websites heeft milieugegevens over geneesmiddelen verzameld, zoals *fass.se* (met door fabrikanten geleverde gegevens uit de toelating) en *wikipharma.org* (binnen het Zweedse project *Mistrapharma* verzamelde gegevens uit publieke literatuur). Deze gegevens zijn vaak echter fragmentarisch, en niet voor alle aangetroffen geneesmiddelen beschikbaar.

3.2.2

Mogelijke effecten van humane geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen zeer divers zijn in hun fysisch-chemische karakteristieken, ook wanneer ze binnen dezelfde therapeutische klasse vallen. Het is daarom vaak lastig om over groepen geneesmiddelen algemene uitspraken te doen over specifieke effecten ze op het milieu hebben. Toch is over een aantal groepen wel in algemene zin bekend wat hun effecten op het milieu zijn. Een goed overzicht van effecten van geneesmiddelen op het milieu, in algemene zin, is te vinden in de rapporten van Derksen en Ter Laak (2013) en Derksen (2014) voor de STOWA. Ook in het rapport van BIO IS voor de Europese Commissie is een overzicht gegeven (Mudgal et al., 2013). In dit hoofdstuk wordt een aantal effecten in algemene zin beschreven; dit is geen uitgebreide review en het streven is dus ook niet om volledig te zijn. Een duiding van het risico voor de Nederlandse situatie, waarbij het risico de combinatie is van mogelijke effecten en blootstelling (aanwezigheid van geneesmiddelen) wordt in 3.3 gegeven.

Zoals in 3.2.1 aangegeven, zijn maar van een klein deel van de geneesmiddelen milieugegevens bekend of beschikbaar. Ook de effecten van metabolieten en afbraakproducten zijn meestal onbekend.

- Pijnstillers zoals diclofenac kunnen weefselschade bij vissen veroorzaken.
- Hormoonverstorende stoffen (zoals het actieve ingrediënt in de anticonceptiepil, 17 α -ethynylestradiol) kunnen ook bij waterdieren het hormoonstelsel verstoren. Dit gebeurt al bij zeer lage concentraties. In Frankrijk troffen onderzoekers 'vermannelijkte' vissen aan bij een lozingspunt van een farmaceutische fabriek (Sanchez et al., 2011). In Engeland werden 'vervrouwelijkte' vissen aangetroffen in water waar hormoonverstorende stoffen,

waaronder ethinylestradiol, aanwezig waren (Jobling et al., 2002). Ook in Nederland werd tijdens het LOES onderzoek (1999-2000), vooral in kleine regionale wateren, vervrouwelijking van vissen waargenomen (Vethaak et al., 2002). In het aanvullende onderzoek 'Oestrogene effecten in vissen in regionale wateren' werden deze LOES-bevindingen nogmaals bevestigd (Gerritsen et al., 2003). Experimenteel onderzoek in Canada gedurende 7 jaar liet zien dat wanneer een natuurlijk meertje continu werd blootgesteld aan 5-6 ng/L 17 α -ethinylestradiol, eerst seksuele veranderingen in vissen te zien waren, waarna uiteindelijk de populatie elrits (fathead minnow) vrijwel uitstierf (Kidd et al., 2007).

- Antibiotica krijgen vooral veel aandacht vanwege het ontstaan van antimicrobiële resistentie. Dit valt echter buiten de scope van dit rapport. Vaak zijn algen en cyanobacteriën gevoelig voor antibiotica, zoals ciprofloxacin en clarithromycin. Meer informatie over antibiotica en effecten van antibiotica kan gevonden worden op de site van het EU Pharnas project¹⁹.
- Röntgencontrastmiddelen worden door drinkwaterpartijen als ongewenst gezien in hun bronnen voor drinkwater. Voor de ecologie zijn röntgencontrastmiddelen over het algemeen geen probleem, de stoffen zijn redelijk inert en geven pas bij hogere concentraties effecten op organismen. Wel bestaat het gevaar dat deze stoffen ophopen in ecosystemen doordat ze slecht afbreken. Voor een recente inventarisatie van de milieuproblematiek rondom röntgencontrastmiddelen wordt verwezen naar een recent rapport van Haskoning (Evenblij et al., 2016).
- Cytostatica, de middelen die gebruikt worden voor chemotherapie, zijn zeer giftig. Al bij lage concentraties geven ze effecten op algen, maar deze concentraties lijken in het veld niet gemeten te worden. Meer informatie hierover kan worden gevonden op de website van het EU Cytothreat onderzoek²⁰.
- Antidepressiva zoals fluoxetine of het kalmeringsmiddel oxazepam kunnen gedragsveranderingen veroorzaken bij vissen en ongewervelde dieren. Mogelijk verstoren ze ook de zogenaamde 'infochemical' routes (van Donk et al., 2016). Dit kan het functioneren van het gehele ecosysteem beïnvloeden. Ook zijn effecten op voorplanting van mosselen en groei van amfibieën aangetoond. De effecten van antidepressiva op waterdieren kunnen optreden bij zeer lage, milieurelevante, concentraties.

3.2.3

Mogelijke effecten van diergeneesmiddelen op het ecosysteem

In het CLM onderzoek¹¹ wordt van de belangrijkste diergeneesmiddelen een overzicht gegeven van de te verwachten effecten. Zij concluderen dat van veel middelen de effect-gegevens onbekend zijn. Kools et al. (2008) hebben, gebaseerd op gebruik, therapeutische werking en fysisch-chemische eigenschappen, een prioritering gemaakt van de diergeneesmiddelen met mogelijke effecten op het milieu. De

¹⁹ <http://www.pharnas-eu.net/>

²⁰ <http://www.cytothreat.eu/index.php/scientific-publications>

belangrijkste groepen uit deze prioritering waren antibiotica en antiparasitaire middelen.

- Antibiotica zoals sulfamethoxazol en amoxicilline worden veel gebruikt. Op de bodem kunnen ze effect hebben op de daar aanwezige micro-organismen en planten. In het watersysteem kunnen ze algen en cyanobacteriën beïnvloeden.
- Antiparasitaire middelen, zoals cypermethrin en ivermectine, zijn al bij zeer lage gehalten giftig. Vaak zijn deze middelen ook op de markt als gewasbeschermingsmiddel of biocide (of zijn ze dat geweest). Ze werken goed tegen invertebrate parasieten waar de dieren last van hebben, maar zijn ook giftig voor invertebraten in het veld. Dit is aangetoond voor mestorganismen. In het water zijn deze middelen al bij hele lage concentraties giftig voor insecten en andere invertebraten.

De datasets met meetgegevens zijn ook doorzocht op de aanwezigheid van de door het CLM genoemde set diergeneesmiddelen¹¹. Van deze set is alleen trimethoprim drie of meer keer boven de detectielimiet aangetroffen. Trimethoprim is echter ook in gebruik als humaan geneesmiddel. De aanwezige concentratie in het milieu kan verklaard worden vanuit het humane gebruik en het is dus onduidelijk wat op de betreffende monsterpunten de bijdrage van de diergeneesmiddel gebruikte hoeveelheid is. Met de huidige gegevens is het verder niet mogelijk om een schatting te maken van de effecten van diergeneesmiddelen op het watermilieu.

Verder worden in de veehouderij ook hormonen gebruikt, o.a. voor de vruchtbaarheid van koeien en varkens. In gebieden met intensieve veehouderij is in 2004 en 2005 een verkennend onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van natuurlijke hormonen en diergeneesmiddelen in poldersloten en regionale oppervlaktewateren. Hiervoor zijn op verschillende locaties metingen uitgevoerd in water en waterbodem. De concentraties natuurlijke hormonen bedroegen soms tientallen nanogrammen per liter oppervlaktewater. Voor de waterbodem was dat enkele honderden nanogrammen per kilogram waterbodem. Op enkele locaties werden hogere gehalten aangetroffen. De gevangen brasems vertoonden echter geen hormoonverstoring (Montforts et al., 2007).

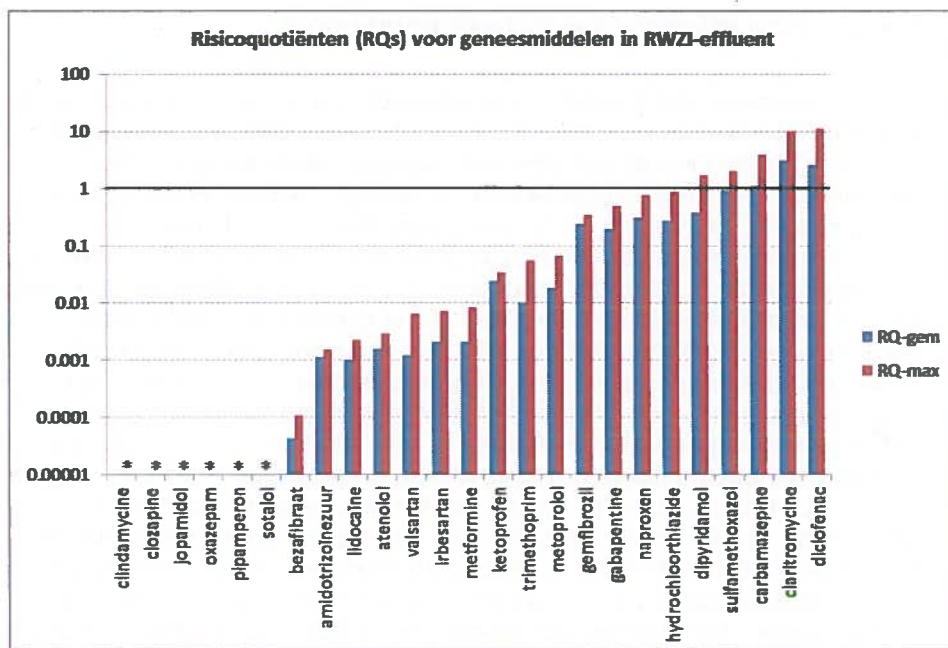
3.3 Komen deze effecten ook in Nederland voor?

Van de ongeveer 2000 actieve ingrediënten die worden gebruikt, wordt in Nederland slechts een klein deel in het oppervlaktewater gemonitord. Van deze stoffen wordt een deel ook daadwerkelijk aangetroffen, waarbij van enkele geneesmiddelen de veilige concentraties worden overschreden. Dit betreft diclofenac (pijnstiller), clarithromycine, azythromycine en sulfamethoxazol (antibiotica), en carbamazepine (een anti-epilepticum). De lokale blootstelling aan deze stoffen kan dus leiden tot een slechte ecologische kwaliteit. Er is echter geen onderzoek gedaan naar de daadwerkelijke effecten van norm overschrijdende blootstelling aan geneesmiddelen op ecosystemen in het veld. Een slechte ecologische kwaliteit in het veld is niet automatisch het gevolg van blootstelling aan geneesmiddelen. Wel kan een slechte ecologische kwaliteit tot gevolg hebben dat de effecten van geneesmiddelen worden versterkt. Het kan ook zijn dat de slechte ecologische kwaliteit het onmogelijk maakt om de effecten van geneesmiddelen in te schatten. Door een gebrek aan effectgegevens en monitoringsgegevens is voor veel geneesmiddelen nu niet duidelijk of de veilige concentraties worden overschreden. Van enkele stoffen die niet worden gemonitord is bekend dat ze mogelijk ook een risico vormen voor het watersysteem, zoals fluoxetine (antidepressivum) en ethinylestradiol ('de pil').

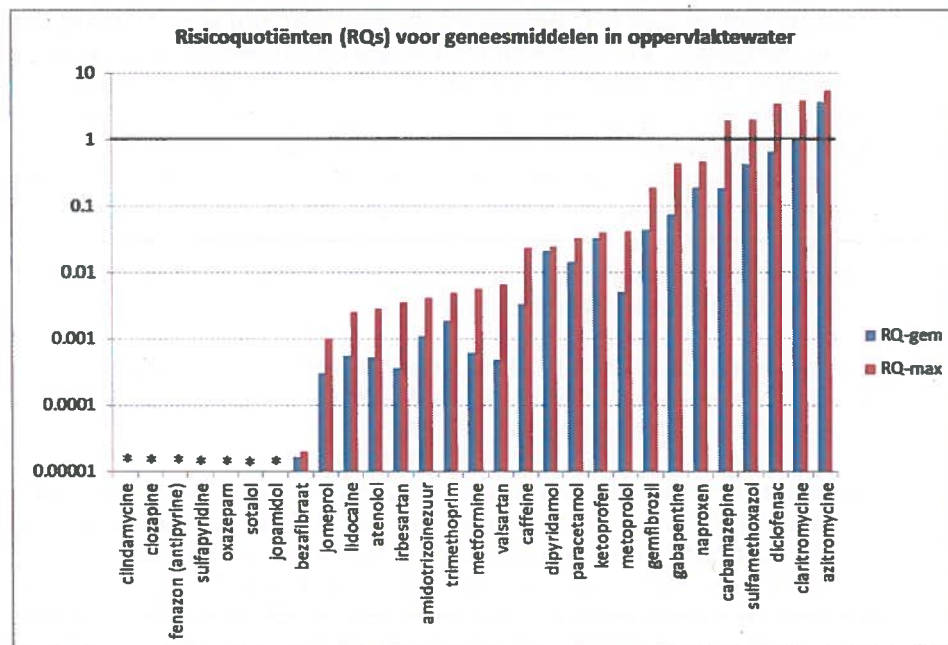
3.3.1 *Risicoschatting van geneesmiddelen*

Om te bepalen of er een risico is, worden gemeten concentraties vergeleken met veilige concentraties, die bepaald zijn aan de hand van ecotoxiciteitstesten. Als gemeten concentraties hoger zijn dan de veilige concentraties, is een effect op het ecosysteem niet uit te sluiten en is er sprake van een risico. Van slechts een beperkt deel van alle in Nederland toegepaste geneesmiddelen (en de hieruit gevormde afbraakproducten) zijn monitoringsdata in Nederlands oppervlaktewater beschikbaar en maar van een aantal geneesmiddelen zijn effectgegevens bekend. Dit zijn niet per definitie dezelfde sets geneesmiddelen. Daarom is een risicoschatting maar voor een zeer beperkt aantal geneesmiddelen te maken.

In figuur 5 wordt de risicoschatting gegeven voor gemiddelde en maximale concentraties in effluent; in figuur 6 voor gemiddelde en maximale concentraties in oppervlaktewater. In de figuur staat voor elke stof een risicoquotiënt. Een risicoquotiënt wordt bepaald door de gemeten concentraties te delen door de veilige concentratie. Wanneer dit risicoquotiënt boven de 1 is, is er een risico. Voor de methodiek van deze risicoschatting en de getalswaarden wordt verwezen naar Bijlage 3. In de figuren zijn alleen de geneesmiddelen opgenomen die drie of meer keer boven de rapportagegrens gemeten zijn in effluent (2013 en 2014) en oppervlaktewater (2014) in Nederland. Veilige concentraties zijn overgenomen uit bekende bronnen, er zijn voor deze schatting dus geen nieuwe veilige concentraties berekend. Van sommige geneesmiddelen zijn geen veilige concentraties gevonden of zijn alleen met modellen berekende waarden beschikbaar. Deze geneesmiddelen staan met een * in de figuur aangegeven. De hier gemaakte risicoschatting kent een aantal onzekerheden, deze worden besproken in Bijlage 3.



Figuur 5. Risicoquotiënten (RQs) voor geneesmiddelen in RWZI-effluent (2013/2014). Voor een beschrijving van de methodiek en de getalswaarden wordt verwezen naar bijlage 3. Van geneesmiddelen die met een * staan aangegeven, is geen veilige concentratie gevonden.



Figuur 6. Risicoquotiënten (RQs) voor geneesmiddelen in oppervlaktewater (2014). Voor een beschrijving van de methodiek en de getalswaarden wordt verwezen naar bijlage 3. Van geneesmiddelen die met een * staan aangegeven, is geen veilige concentratie gevonden.

Van de 58 geneesmiddelen in de Watson effluent database (zie Bijlage 3), zijn 25 geneesmiddelen drie of meer keer boven de rapportagegrens²¹ aangetroffen. Zeven stoffen zijn maar één of twee keer geanalyseerd, maar wel steeds aangetroffen. Van de 25 geneesmiddelen die drie of meer keer zijn aangetroffen, zijn in twee gevallen helemaal geen waarden voor een veilige concentratie gevonden, en in vier gevallen alleen modelberekeningen. Van de 19 overige stoffen, zijn er vijf met een risico wanneer naar de gemeten maximale concentraties wordt gekeken en drie wanneer naar gemiddelde concentraties wordt gekeken. Van de gemeten geneesmiddelen vormt ongeveer 10% een risico voor de waterkwaliteit, dezelfde orde grootte als eerder in Duitsland is aangetoond (Küster en Adler, 2014).

De gemeten gehalten in oppervlaktewater, en dus ook de risico's, zijn lager dan die in effluent. Van de ruim 200 opgezochte stoffen zijn van 48 stoffen gegevens in de database gevonden. Van deze 48 stoffen zijn 29 stoffen drie of meer keer boven de detectielimiet aangetroffen. Van deze 29 stoffen zijn veilige concentraties voor 22 stoffen bekend; hiervan blijken vijf stoffen een risico op te leveren wanneer naar maximale concentraties wordt gekeken en één stof wanneer naar de gemiddelde concentraties wordt gekeken. Het verschil tussen effluent en oppervlaktewater wordt grotendeels veroorzaakt door verdunning van het water. Bij sommige rioolwaterzuiveringsinstallaties wordt het effluent echter nauwelijks verdund (zie 2.1.1).

3.3.2 *Geneesmiddelen met een risico voor het watersysteem*

De stoffen die op basis van bovenstaande analyse een risico opleveren in zowel oppervlaktewater als effluent zijn diclofenac (een ontstekingsremmende pijnstiller), clarithromycine en sulfamethoxazol (antibiotica), en carbamazepine (een anti-epilepticum). Azithromycine (een antibioticum) levert voor oppervlaktewater een risico op, maar zat niet in het analysepakket voor de effluentmetingen. Omdat de stof in oppervlaktewater voorkomt, zal de stof ook in (nog hogere) concentraties in effluent aanwezig zijn geweest en daar ook een risico opleveren.

Zowel diclofenac, clarithromycine als azithromycine zijn op de EU Watchlist geplaatst. Dit betekent dat de lidstaten de komende jaren meetgegevens verzamelen. De stoffen worden ook meegenomen in het nu lopende selectieproces voor nieuwe prioritaire stoffen onder de Kaderrichtlijn Water. Als deze stoffen op de prioritaire stoffen-lijst komen met een vergelijkbare waterkwaliteitsnorm als de hier gebruikte veilige concentratie, dan is het waarschijnlijk dat de formele EU-normen op meerdere plaatsen in Nederland zullen worden overschreden.

In de documentatie over diclofenac voor de vorige prioritaire stoffenronde staan ook gegevens over doorvergiftiging. Hierbij gaat het om de risico's voor vogels die met diclofenac besmette vis eten. Wanneer dit wordt meegenomen bij het vaststellen van de veilige concentratie, is het

²¹ De rapportagegrens is de concentratie van een stof in water die met de huidige analysetechnieken betrouwbaar kan worden aangetoond

risico van diclofenac voor het milieu nog hoger. Opvallend is echter ook dat naproxen, dat vaak gezien wordt als minder milieuschadelijk dan diclofenac, ook een vrij hoog risicoquotiënt heeft (zie figuur 5 en 6). Wanneer het gebruik van naproxen als alternatief voor diclofenac toeneemt, is de kans groot dat voor naproxen ook gehalten worden gemeten die de veilige concentratie overschrijden. De andere vaak gebruikte ontstekingsremmende pijnstillers, ibuprofen, is in 2014 vrijwel niet in het water aangetroffen en komt dus niet in de figuur voor. Dit komt waarschijnlijk vooral door een verandering van analysemethode, waardoor de detectielimiet aanzienlijk hoger is geworden en ibuprofen niet meer detecteerbaar aanwezig was. In andere jaren is ibuprofen, met een lagere detectielimiet, wel geregeld aangetroffen.

Niet alle actieve stoffen die op de markt zijn (meer dan 2000), zijn gemonitord. Van de beperkte groep stoffen die wél zijn gemonitord, worden er ook veel gemeten, en blijkt ongeveer 10% een risico op te leveren in effluent en/of oppervlaktewater. Vooral voor de kleinere ontvangende wateren, waar het RWZI-effluent vrijwel niet verdund wordt, is de concentratie in effluent bepalend voor de waterkwaliteit. Van stoffen zoals ethinylestradiol, estradiol, metformine en fluoxetine is bekend dat ze mogelijk ook effecten veroorzaken in het watermilieu. Deze stoffen waren echter niet aanwezig in de doorzochte datasets en worden in 3.3.3 apart besproken.

3.3.3

Speciale casus

Ethinylestradiol en estradiol

Ethinylestradiol en estradiol zijn hormonen (estradiol is tevens een natuurlijk hormoon) die zijn opgenomen op de EU Watchlist). Deze stoffen waren niet in de Watson database of het Waterkwaliteitsportaal aanwezig. In 2010 heeft de RIWA naar ethinylestradiol gezocht in de Rijn en de Maas, maar ethinylestradiol is toen niet aangetroffen boven de detectielimiet van 500 ng/L (RIWA-Rijn, 2011). Ook Derksen (2012) meldt een aantal metingen door verschillende organisaties waarbij de gemeten gehalten van ethinylestradiol altijd onder de detectielimiet bleven. Deze detectielimieten zijn echter aanzienlijk hoger dan de in EU-verband voorgestelde veilige concentratie voor ethinylestradiol van 0,035 ng/L (European Commission, 2011b) en de in Nederland beleidsmatig vastgestelde norm van 0,016 ng/L (Van Vlaardingen et al., 2007). Het is dus onduidelijk of deze waterkwaliteitsnorm gehaald zou zijn.

Tijdens het LOES project (Vethaak et al., 2002) is ethinylestradiol gemeten in effluent, in concentraties beneden de detectielimiet (0,3 ng/L) tot maximaal 2,6 ng/L. In wateren waar het effluent niet (of nauwelijks) verdund wordt, zouden deze effluentconcentraties hebben geleid tot overschrijding van de veilige concentratie. Tijdens het LOES onderzoek zijn in Nederland hormoonverstorende effecten in brasems aangetoond, maar konden die niet aan één specifieke stof worden toegeschreven (Vethaak et al., 2002).

Omdat ethinylestradiol analytisch moeilijk aan te tonen is, wordt er ook vaak voor gekozen om 'ethinylestradiol-equivalenten' (EEQ) te meten door middel van de ER-CALUX methode. Derksen (2012) geeft hiervan een overzicht. De estrogene activiteit werd gemeten in een range van

< 0,05 ng/L EEQ en 85,5 ng/L EEQ voor effluent en <0,03 ng/L EEQ en 13,7 ng/L EEQ voor oppervlaktewater. Derksen (2012) merkt hierover op dat hoewel het onbekend is welke stoffen precies voor dit effect zorgen, de gemiddelde concentraties uitgedrukt als ethinylestradiol-equivalenten, duidelijk boven de waterkwaliteitsnorm voor ethinylestradiol zijn. Effecten op waterorganismen zijn dan te verwachten.

Metformine

Metformine wordt op vrijwel alle monitoringslocaties aangetroffen. Van metformine (tegen diabetes) werd altijd gedacht dat het middel pas bij hoge concentraties milieueffecten veroorzaakt. De voor metformine beleidsmatige vastgestelde waterkwaliteitsnorm is ook relatief hoog (780 µg/L) en gemeten concentraties blijven er ruim onder (zie 1.4.2 en Moermond, 2014). Onlangs is een artikel verschenen waarin wordt beschreven dat metformine al bij 40 µg/L seksuele veranderingen in vissen veroorzaakt (Niemuth en Klaper, 2015). Omdat de studie minder betrouwbaar is (er is o.a. maar één concentratie getest), is het echter nog te prematuur om hier beleid op te maken. Er zijn signalen dat andere onderzoeksgroepen plannen hebben om de studie te herhalen. Als dit tot consistente resultaten leidt, zou een aanpassing van de norm moeten worden overwogen. Dit zou dan op veel plaatsen tot normoverschrijdingen leiden. Verder blijkt het afbraakproduct van metformine, guanylurea, in het milieu zeer slecht af te breken. Van guanylurea zijn geen ecotoxicologische gegevens bekend (Ter Laak en Baken, 2014).

Fluoxetine

Fluoxetine is een antidepressivum. Recentelijk zijn in een afstudeeronderzoek de effecten van dit geneesmiddel op een rij gezet²². De effecten op waterorganismen zijn divers. De laagste betrouwbare 'no effect concentration' (NOEC) voor groei is 0,81 µg/L, voor gedrag is dit 0,03 µg/L. Met een standaard veiligheidsfactor zou dat een veilige concentratie van 81 ng/L respectievelijk 3 ng/L opleveren. Daarnaast wordt in literatuur gesuggereerd dat fluoxetine de communicatie tussen organismen kan verstoren ('infochemical-effecten'; Van Donk et al., 2016). Deze effecten zijn aangetoond bij concentraties van 25-30 ng/L. Uit een review van Ford and Fong (2016) blijkt dat effecten soms al binnen een paar minuten plaats kunnen vinden, zo kan een concentratie van 300 ng/L fluoxetine al binnen een paar minuten zorgen voor versneld zaad schieten bij mosselen.

In de onderzochte databases met meetgegevens is fluoxetine, de werkzame stof in Prozac (geneesmiddel) en in Reconcile (diergeneesmiddel voor honden), niet aanwezig. Dat komt doordat de stof in 2014 (oppervlaktewater) en 2014/2015 (effluent) niet in de analysepakketten zat. In 2010 is de stof door RIWA-Rijn echter wel geanalyseerd en een aantal keren aangetroffen in concentraties tussen 4 ng/L en 750 ng/L (RIWA-Rijn, 2011). De stof paroxetine (werkzame stof in Seroxat), die qua werking vergelijkbaar is met fluoxetine, is de afgelopen jaren vaker in de analysepakketten van RIWA-Rijn en RIWA-

²² G. Schelstraete, afstudeeronderzoek Open Universiteit 2016

Maas opgenomen, en aangetroffen met een maximale concentratie van 551 ng/L (RIWA-Maas, 2015). Het is te verwachten dat fluoxetine en stoffen met een vergelijkbare werking elkaars effect kunnen versterken, zoals aangetoond door Bisesi Jr et al. (2016).

Uit deze getallen blijkt dat fluoxetine (alleen of als mengsel met middelen met een vergelijkbare werking) effecten zou kunnen veroorzaken.

3.3.4 *Zijn de voorspelde risico's in het veld te zien?*

Er zijn geen gegevens bekend van veldonderzoek waarin systematisch is gezocht naar de effecten van geneesmiddelen op het watersysteem, behalve het LOES onderzoek en het aanvullende onderzoek naar oestrogene effecten (zie 3.2.2 en Vethaak et al., 2002 en Gerritsen et al., 2003).

Geneesmiddelen komen nooit alléén voor, er komen vanuit het huishoudelijk afvalwater altijd resten van meerdere geneesmiddelen en andere verontreinigingen samen in het watersysteem terecht. Vaak staan deze watersystemen vlakbij een rioolwaterzuivering ook onder invloed van andere stressoren. Het is ook de vraag of het mogelijk is om waarnemingen in het veld eenduidig aan een specifiek geneesmiddel te koppelen, zeker wanneer het subtiele effecten zoals gedragsverandering betreft. Dit geldt echter ook voor andere stoffen en stofgroepen, zoals gewasbeschermingsmiddelen en industriële chemicaliën. Uit onderzoek blijkt dat als er meerdere stoffen tegelijkertijd in verhoogde concentraties in het veld aanwezig zijn, dit een toxische druk veroorzaakt die zichtbaar wordt in een afname van het aantal macro-evertebraten (Posthuma en De Zwart, 2012). Daarbij spelen ook andere factoren een rol, zoals is aangetoond in een onderzoek in de Bollenstreek. Daar bleek dat een deel van de verschillen in de soortensamenstelling van macro-evertebraten kan worden verklaard door een combinatie van factoren, zoals temperatuur, nutriënten, seizoensinvloeden en bestrijdingsmiddelen (Ieromina, 2015).

Wanneer duidelijk is dat een systeem stress ondervindt of niet voldoet aan Europese eisen, kan de systematiek van de 'Ecologische Sleutelfactoren' (STOWA, 2014) gebruikt worden om te kijken naar de verschillende soorten stressoren waar een watersysteem mee te kampen heeft. Dit heeft dan onder andere te maken met voedselrijkdom, lichtinval, fysieke kenmerken, etc. Een aantal van deze factoren zullen bepalender zijn voor de ecologische structuur van het ecosysteem dan de aanwezige geneesmiddelresten. De aanwezigheid van geneesmiddelresten kan echter, soms samen met andere stressoren, zorgen voor een verstoord voedselweb wanneer de voortplanting of het overleven van sommige organismen wordt beïnvloed of ze veranderd gedrag laten zien. Het is aannemelijk dat de aanwezigheid van geneesmiddelen het herstel van een systeem kan beïnvloeden wanneer andere stress-factoren (zoals inrichting en nutriënten) wel op orde zijn.²³

²³ http://watermozaiek.stowa.nl/Sleutelfactoren/ESF_m8__Toxiciteit.aspx

3.4 Is er een specifieke risicobeoordeling voor geneesmiddelen?

Bij de registratie van (dier)geneesmiddelen wordt het risico voor het milieu beoordeeld. Daarvoor wordt een generieke methode gebruikt, waarbij testen worden ingezet die ook gebruikt worden voor andere stofgroepen. Hierdoor is het niet zeker of alle relevante effecten worden beoordeeld. Dit komt enerzijds omdat niet altijd duidelijk is welke effecten specifiek werkende geneesmiddelen op biota zouden kunnen hebben. Anderzijds kunnen niet alle relevante effecten met de bestaande testen gemeten worden.

3.4.1 *Toelatingsbeoordeling van ecotoxicologische effecten*

De toelatingsbeoordeling van geneesmiddelen wordt uitgevoerd volgens Europees afgesproken guidance documenten (EMEA (2006) voor humane geneesmiddelen en EMEA (2000), EMEA (2005) en EMEA (2008) voor diergeneesmiddelen). Hierbij wordt voor de bepaling van de ecotoxiciteit in eerste instantie gebruik gemaakt van een basisset van testen met waterorganismen: algen, watervlooien en vissen. Met deze toxiciteitsgegevens wordt een veilige concentratie afgeleid, die wordt vergeleken met een geschatte concentratie in het milieu. Deze geschatte concentratie hangt af van het gebruik en de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel.

De risicobeoordeling van humane geneesmiddelen is gericht op een continue blootstelling. De emissies van humane geneesmiddelen vanuit de RWZI zijn continu, en daarom kunnen ook stoffen die relatief snel afbreken toch continu in het water aanwezig zijn. Deze continue blootstelling wordt dan ook getoetst aan langdurige ecotoxiciteitstesten. Diergeneesmiddelen kunnen wel met kortdurende pieken in het water komen (afspoeling tijdens regenbuien). Daarom worden voor diergeneesmiddelen wel in eerste instantie kortdurende ecotoxiciteitstesten uitgevoerd. Wanneer deze in de beoordeling een risico laten zien, dan worden daarna ook langdurigere testen uitgevoerd.

In eerste instantie vindt de risicobeoordeling plaats voor het compartiment waarin de geneesmiddelen in het milieu terecht komen: water voor humane geneesmiddelen en bodem/mest voor diergeneesmiddelen. Afhankelijk van het milieugedrag van het middel kan het ook nodig zijn om de risico's voor andere compartimenten, zoals sediment en grondwater, te beoordelen.

De risicobeoordeling voor het waterecosysteem is gericht op het beschermen van populaties. De standaard ecotoxiciteitstesten kijken dan ook naar effecten die relevant zijn voor het instandhouden van populaties, namelijk overleving, groei en voortplanting. De vraag is echter of er met betrekking tot geneesmiddelen niet te beperkt wordt gekeken, zowel wat betreft de tijd waarover een organisme wordt gevolgd als het type effect waar naar wordt gekeken.

3.4.2 *Specifieke werkingsmechanismes*

Gewasbeschermingsmiddelen en biociden worden specifiek gemaakt om bepaalde plaagorganismen te bestrijden. Het 'voordeel' hiervan is dat de gevoeligheid van het plaagorganisme ook informatie geeft welke

verwante niet-doelwitorganismen gevoelig kunnen zijn. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen dan gevoelige testsoorten worden geselecteerd en die de risico's voor het ecosysteem beter voorspellen dan de standaardsoorten alleen. De datavereisten voor onkruidverdelgers en insecticiden zijn een paar jaar geleden uitgebreid met deze gevoelige soorten.

Bij (dier)geneesmiddelen die gebruikt worden tegen bacteriën, parasieten of vlooiën, is ook enigszins te voorspellen welke waterorganismen gevoelig zouden kunnen zijn. Voor middelen tegen andere ziekten is het verband tussen de werking in het 'doelorganisme' en de potentieel gevoelige soorten in het ecosysteem niet duidelijk. Ook al is de werking van een geneesmiddel specifiek in de zin dat het een bepaalde ziekte bestrijdt, het onderliggende werkingsmechanisme is vaak zeer divers. De receptoren die zorgen voor de werking van een geneesmiddel in de mens, zijn vaak niet in waterorganismen aanwezig. Deze organismen kunnen echter andere receptoren hebben die beïnvloed worden door geneesmiddelen, met onverwachte effecten tot gevolg.

Een indeling in verschillende categorieën op basis van een vergelijkbare werking is daarom lastiger voor geneesmiddelen dan voor biociden en gewasbeschermingsmiddelen. Dit zou ervoor pleiten om indien nodig een bredere set aan testorganismen en testeindpunten (bijvoorbeeld gedrag) in de risicobeoordeling mee te nemen. Binnen het IMI IpIE project²⁴, gefinancierd door de Europese Commissie en de farmaceutische industrie, wordt momenteel onderzoek gedaan naar de manier waarop het werkingsmechanisme van geneesmiddelen meer handvatten kan bieden voor de keuze van testorganismen. Hierbij kijkt men onder andere naar de receptoren in het menselijk lichaam, en welke organismen over vergelijkbare receptoren beschikken.

Bij langdurige testen wordt bij ongewervelde dieren zoals watervlooiën of insecten een bijna volledige levenscyclus gevolgd vanaf het moment dat het dier net is uitgekomen tot de volgende generatie. Er wordt dan gekeken naar groei, voortplanting en sterfte. De standaard hiervoor gebruikte vissentesten wordt meestal gestart met pas bevruchte eieren, waarop de ontwikkeling wordt gevolgd totdat de jonge vis zelf gaat zwemmen. Deze test neemt echter niet alle mogelijke reproductie effecten mee.

Zeker voor geneesmiddelen waarvan bekend is, of wordt vermoed, dat ze hormoonverstoring werken, is informatie uit multigeneratietesten nodig om een goede inschatting te maken van de effecten. Er zijn studies waaruit blijkt dat de effecten van stoffen toenemen in opeenvolgende generaties. Dit hoeft niet per se te wijzen op een verstoring van de hormoonhuishouding, het kan ook zijn dat een slechte conditie van de oudergeneratie tot minder vitale nakomelingen leidt.

²⁴ www.i-pie.org

3.4.3

Gedrag

Effecten op gedrag worden niet meegenomen in de standaard ecotoxiciteitstesten, terwijl het van een aantal gedragsparameters aannemelijk is dat ze van invloed zijn op het functioneren van populaties en ecosysteem. Veranderd zwemgedrag kan ervoor zorgen dat dieren makkelijker worden gevangen door hun predator. Als dieren minder goed in staat zijn om voedsel te vinden en op te nemen, beïnvloedt dit hun groei en voortplanting. Dit soort effecten zijn niet alleen aangetoond bij geneesmiddelen, maar ook bij bestrijdingsmiddelen, metalen en allerlei andere stoffen. Postma en Keijzers (2014) concluderen dat voor vissen en kreeftachtigen de ecologische relevantie van effecten op beweging en voedingsgedrag voldoende aannemelijk is. Het is niet altijd zo dat deze effecten altijd bij lagere concentraties optreden dan de 'traditionele' effecten. Wel zijn de gevoelige soorten voor dit soort effecten vaak andere soorten dan de soorten uit de standaard ecotoxiciteitstesten. Voor sommige geneesmiddelen, zoals antidepressiva, zijn deze effecten zeer relevant en zijn de veilige concentraties lager dan wanneer alleen standaardtesten gebruikt worden om deze te bepalen.

Effecten op gedrag zijn vaak sneller zichtbaar dan die op groei en voortplanting. Hierdoor leveren gedragsstudies waardevolle informatie over potentieel gevoelige soorten en/of soorten waarvoor geen standaard langetermijnstudies beschikbaar zijn. Vooral bij geneesmiddelen die specifiek werken op het bewustzijn en gedrag (angstremmers en rustgevendende middelen) ligt het voor de hand om dit soort effecten mee te wegen in de risicobeoordeling.

3.5

Wat is het effect van mengseltoxiciteit?

De blootstelling aan mengsels van stoffen die in het milieu voorkomen, is relevant voor zowel het milieu als de volksgezondheid. De risicobeoordeling vindt momenteel plaats op basis van individuele stoffen. Gecombineerde blootstelling aan een mengsel van stoffen kan grotere negatieve effecten veroorzaken, zeker als deze stoffen een vergelijkbare werking hebben.

Stoffen in mengsels kunnen samen een groter effect veroorzaken als ze een gelijke werking op het organisme hebben. Stoffen met een verschillend werkingsmechanisme zorgen vaak voor verschillende soorten effecten. Deze effecten kunnen elkaar in sommige gevallen versterken, maar meestal leidt het niet tot een onevenredig groter effect als stoffen met een verschillend werkingsmechanisme samen voorkomen (Backhaus et al., 2011 en 2016). Het RIVM heeft een methode ontwikkeld om de effecten van mengsels te kwantificeren (De Zwart en Posthuma, 2005). Deze methode berekent op basis van de verdeling van de gevoeligheid van meerdere soorten voor de betreffende stoffen, welk deel van de soorten een effect ondervindt als gevolg van de blootstelling aan een mengsel van stoffen. Voor deze berekeningen zijn echter wel voldoende gegevens nodig over de aanwezigheid en ecotoxiciteit van stoffen. Zoals eerder aangegeven zijn deze gegevens voor geneesmiddelen maar beperkt aanwezig. Ook zouden van de verschillende groepen geneesmiddelen met hetzelfde

werkingsmechanisme de risicoquotiënten bij elkaar opgeteld kunnen worden om een indicatie van het totale risico te krijgen (Gregorio et al., 2013).

In een onderzoek met 9 geneesmiddelen in een microcosm (water, sediment, invertebraten, slakken, waterplant) vonden Roessink et al. (2012) dat bij milieurelevante concentraties geen negatieve effecten op populatiedichtheden optraden. Wanneer de microcosm aan het effluent werd blootgesteld, namen populatiedichtheden zelfs toe, waarschijnlijk vanwege de voedselrijkdom van het effluent.

Een andere manier om met mengseltoxiciteit om te gaan is om het water te meten met verschillende soorten bioassays, waarbij het geobserveerde effect veroorzaakt wordt door het totaal aantal aanwezige stoffen. Een voorbeeld hiervan is de CALUX essay, die hormoonverstoring meet.

4 Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen

4.1 Is drinkwater veilig?

Het drinkwater in Nederland voldoet aan de kwaliteitseisen die er zijn gesteld door de wetgever. Het Nederlandse kraanwater behoort tot 'de top' van de wereld mede doordat het intensief wordt gezuiverd. Desondanks kan het drinkwater restanten van chemische stoffen bevatten, zoals geneesmiddelen en hun afbraakproducten. De analysemethodes worden steeds nauwkeuriger. Hierdoor kan de aanwezigheid van geneesmiddelen en andere stoffen in steeds lagere gehalten aangetoond worden. De concentratie van deze stoffen is momenteel echter zo laag dat het drinkwater veilig is.

4.1.1 Normen, richtlijnen voor de kwaliteit van drinkwaterbronnen

De Kaderrichtlijn Water (KRW) is in het jaar 2000 van kracht geworden en beoogt een 'goede toestand' voor oppervlaktewater en voor grondwater.

Artikel 7.2 van de KRW stelt dat de lidstaten de ecologische en chemische doelstellingen zodanig moeten behalen dat drinkwater kan worden bereid dat voldoet aan de eisen uit de Drinkwaterrichtlijn. Artikel 7.3 schrijft voor dat de waterkwaliteit (zowel van oppervlaktewater als van grondwater) niet achteruit mag gaan en zodanig moet verbeteren dat de zuiveringsinspanning voor de bereiding van drinkwater gaandeweg kan worden verminderd. Geen achteruitgang is daarbij als resultaatverplichting opgenomen, verbetering van de kwaliteit als inspanningsverplichting. Met het oog op een preventieve bescherming van de natuurlijke hulpbronnen en de algemeen gedeelde veronderstelling dat drinkwater schoon dient te zijn, is het namelijk van belang dat het water dat voor de drinkwaterbereiding gebruikt wordt van zichzelf al zo goed van kwaliteit is dat volstaan kan worden met een zo natuurlijk mogelijke zuivering.

4.1.2 Kwaliteit van de bronnen van drinkwater m.b.t. geneesmiddelen

In Nederland wordt circa 40% van het drinkwater bereid uit oppervlaktewater en circa 60% uit grondwater (inclusief oeverinfiltratie). Verschillende geneesmiddelen worden in het Nederlandse oppervlaktewater boven de signaleringswaarde van 1,0 µg/L aangetroffen. De concentraties van geneesmiddelen in grondwater zijn over het algemeen lager dan in oppervlaktewater, vaak in de nanogrammen per liter range. In ondiep grondwater (tien meter diep) worden soms concentraties boven de 0,1 µg/L aangetroffen, zoals bleek uit metingen in Utrecht (Vissers en van Genderen, 2016; zie paragraaf 1.4.2).

Om organische microverontreinigingen, waaronder geneesmiddelen, uit de bronnen van het drinkwater te verwijderen, zetten drinkwaterbedrijven steeds vaker geavanceerde zuiveringstechnieken in. Dunea bouwt momenteel op de voorzuivering Bergambacht (drinkwaterbron Afdamde Maas) een zuiveringsinstallatie bestaande

uit een combinatie van lage druk UV, ozon en H₂O₂, omdat de huidige voorzuivering voor de toekomst onvoldoende is om de verwachte toenemende concentraties organische microverontreinigingen te verwijderen.

De trend dat drinkwaterbedrijven geavanceerdere zuiveringsmaatregelen inzetten, is in tegenstelling met het streven in de KRW om het niveau van zuivering te verlagen.

4.1.3

Normen voor drinkwater

Er bestaan geen wettelijke normen voor geneesmiddelen in drinkwater of drinkwaterbronnen. Geneesmiddelen vallen onder de zogenaamde *emerging contaminants*, ofwel 'nieuwe' verontreinigende stoffen. Voor dergelijke stoffen is in het Drinkwaterbesluit en de Drinkwaterregeling een signaleringswaarde van 1 µg/L opgenomen, als vangnet om in te kunnen spelen op nieuwe, antropogene verontreinigende stoffen die in het watermilieu terecht kunnen komen. Wanneer deze signaleringswaarde wordt overschreden is er niet per definitie een risico voor de volksgezondheid, maar moet er nader onderzoek plaatsvinden. Deze waarde geldt voor zowel de bronnen van drinkwater als het daaruit geproduceerde drinkwater.

In het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW, wat de wijze beschrijft waarop de monitoring en toetsing van de bronnen van drinkwater dient plaats te vinden, wordt voor de hoogte van de signaleringswaarden voor nieuwe verontreinigende stoffen uitgegaan van 0,1 µg/L. Deze waarde is lager dan de signaleringswaarde in het Drinkwaterbesluit en Drinkwaterregeling. De reden hiervoor is om vanuit het voorzorgsbeginsel toenemende concentraties in de bronnen voor drinkwater tijdig te signaleren. Deze waarde is gebaseerd op de streefwaarden uit het Europese Rivierenmemorandum (ERM), die internationaal als referentie voor eenvoudige zuivering wordt gebruikt door de drinkwatersector.

Concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater, dat ook wordt gebruikt als bron voor drinkwater, overschrijden deze signaleringswaarden regelmatig (zie 1.4.1).

Als aanvulling op de signaleringwaarde kan voor individuele geneesmiddelen nauwkeuriger beoordeeld worden of blootstelling aan deze stoffen effecten op de volksgezondheid heeft. Bij het uitvoeren van een dergelijke beoordeling gebaseerd op mogelijke risico's wordt een zogenaamde voorlopige gezondheidskundige grenswaarde voor drinkwater afgeleid. Idealiter gebeurt dat met behulp van toxiciteitsgegevens, maar vanwege een gebrek aan deze gegevens wordt vaak uitgegaan van de laagst voorgeschreven dosis met een veiligheidsfactor (Versteegh et al., 2007). Wanneer de gemeten concentratie in drinkwater onder deze voorlopige gezondheidskundige grenswaarde blijft, zijn er geen effecten op de gezondheid te verwachten. Is de concentratie hoger, dan is aanvullend onderzoek aan te raden. Dergelijke grenswaarden zijn voor enkele tientallen geneesmiddelen bepaald. Ze liggen tussen de 1 µg/L voor de bètablokker bisoprolol en 415 mg/L voor het joodhoudende röntgencontrastmiddel iopamidol (Versteegh et al., 2003 & 2007;

Schriks et al., 2010; van der Aa et al., 2011; De Jongh et al., 2012). Deze onderzoeken laten zien dat er een ruime marge bestaat tussen de afgeleide voorlopige gezondheidkundige grenswaarden en de concentraties van de gemeten en aangetroffen geneesmiddelen in drinkwater. Aangezien het afleiden van een voorlopige gezondheidkundige grenswaarde een intensieve klus is en er regelmatig nieuwe geneesmiddelen worden toegelaten, is de afleiding van zo een grenswaarde momenteel slechts voor een beperkt aantal van de circa 2000 toegelaten geneesmiddelen gedaan.

4.1.4 Geneesmiddelen in drinkwater

Wereldwijd zijn tussen de 15 en 25 geneesmiddelen in drinkwater gedetecteerd. In bronnen van drinkwater zijn dit er meer (WHO, 2012). Algemeen is er echter weinig bekend over de aanwezigheid van resten van geneesmiddelen in drinkwater aangezien er vrijwel geen landen zijn met een monitoringsprogramma voor het bepalen van geneesmiddelen in drinkwater vanwege hoge kosten en het ontbreken van de benodigde laboratoriuminfrastructuur.

Geneesmiddelen worden soms in het Nederlandse drinkwater aangetroffen. Door Versteegh et al. (2007) werden 15 van de 22 onderzochte geneesmiddelen één of meerdere keren in het drinkwater aangetoond. Het betrof concentraties²⁵ tussen 10 en 57 ng/l. Salicylzuur (122 ng/l) en clofibrinezuur (136 ng/l) werden eenmalig in hogere concentraties in het reinwater aangetoond.

Tabel 2 geeft een overzicht van de concentraties van enkele veelgebruikte geneesmiddelen in Nederlands drinkwater, gerapporteerd door Ter Laak et al. (2015). De hoogst gemeten concentratie is hier 90 ng/l.

Tabel 2. Concentraties van een selectie van geneesmiddelen in drinkwater in Nederland (Ter Laak et al., 2015).

Geneesmiddel	Concentratie in drinkwater (µg/l)
Carbamazepine (anti-epilepticum)	< 0,01 – 0,025
Metoprolol (betablokker)	< 0,006 – 0,026
Diclofenac (ontstekingsremmer, pijnstillert)	< 0,01 – 0,018
Sulfamethoxazol (antibioticum)	< 0,01 – 0,025
Metformine (antidiabetes)	< 0,05
Diatrizoate (röntgencontrastmiddel)	< 0,01 – 0,09

De gemeten concentraties van geneesmiddelen in drinkwater liggen vaak tegen de huidige detectielimiet aan (ng/l range). Als de analytische methodes nauwkeuriger worden, zullen vaker lage concentraties van geneesmiddelen aangetoond worden. Dat betekent echter niet dat de feitelijke situatie anders wordt dan op dit moment het geval is.

²⁵ De LOD van de methode was 10 ng/l. De LOQ was in deze verkennende studie niet vastgesteld. De meetwaarden worden daarom hier niet gezien als harde getallen, maar als een indicator voor de aanwezigheid van de resten.

Van der Hoek (2012) geeft aan dat in Europa circa 25% van het drinkwater wordt bereid uit oppervlaktewater, deels zonder zuivering en deels met een conventionele, niet-geavanceerde zuivering. Het risico bestaat dat daar geneesmiddelen en andere microverontreinigingen niet verwijderd worden in de zuivering. Dit speelt vooral bij kleine, eenvoudige installaties die minder dan 1.000 m³/dag produceren en die 10% van de inwoners van de EU-lidstaten van drinkwater voorzien. Over de veiligheid en robuustheid van die installaties is weinig bekend. In Nederland wordt bij de bereiding van drinkwater uit oppervlaktewater bewust veelvuldig gebruik gemaakt van geavanceerde, relatief grote zuiveringsinstallaties (Van der Hoek, 2012). Dit is nodig omdat in met name oppervlaktewater de kans bestaat dat er te hoge concentraties organische microverontreinigingen, waaronder geneesmiddelen, aanwezig zijn.

4.1.5

Kwaliteitsborging van drinkwater

Drinkwater moet voldoen aan de kwaliteitseisen uit het Drinkwaterbesluit. Hierin worden verschillende normen onderscheiden, zoals gezondheidskundige, geur- en smaak-, bedrijfstechnische en verzorgingsnormen. Drinkwaterbedrijven voeren wettelijk verplichte meetprogramma's uit om de drinkwaterkwaliteit en de gebruikte bronnen te controleren. De jaarrapportages laten zien dat de drinkwaterbedrijven de wettelijke voorschriften voor de controle van het drinkwater goed naleven en dat het drinkwater in Nederland voldoet aan de gestelde kwaliteitsnormen. Normoverschrijdingen in drinkwater zijn incidenteel van karakter.

De drinkwaterbedrijven houden in de gaten welke stoffen er in het grond- en oppervlaktewater zitten bij innamepunten voor drinkwater. Nederlandse drinkwaterbedrijven verwijderen het overgrote deel van geneesmiddelen en andere microverontreinigingen uit het drinkwater. Drinkwater bevat nog slechts sporen van deze stoffen. Hiervoor worden geavanceerde zuiveringstechnieken gebruikt, zoals ozon en/of actief kool, UV-desinfectie en UV-peroxidebehandeling; zie 4.2 en bijlage 1. Is de concentratie van een stof in een drinkwaterbron ontoelaatbaar hoog, dan wordt de inname van water gestopt.

4.2

Hoe effectief is de drinkwaterzuivering?

De drinkwaterzuivering is in staat de concentraties van geneesmiddelen in drinkwater aanmerkelijk te verlagen. Dit betekent echter niet dat alle geneesmiddelen volledig worden verwijderd. De fysisch-chemische eigenschappen van de stoffen spelen hierbij een belangrijke rol. Een drinkwaterzuivering die bestaat uit een combinatie van technieken levert de hoogste verwijdering van geneesmiddelen op. Voor de zuivering van oppervlaktewater wordt zo'n gecombineerde zuivering al toegepast. Bij grondwaterzuivering is dit meestal niet nodig.

Door te kiezen voor schone bronnen en door het gebruik van hoogwaardiger drinkwaterzuiveringen ('multi barrier'-principe) zijn de Nederlandse drinkwaterbedrijven in staat om drinkwater te leveren dat aan alle kwaliteitseisen voldoet. Onlangs bleek uit een publicatie in

Science dat het Nederlandse drinkwater dankzij deze aanpak zonder chloren tot het beste van de wereld behoort (Rosario-Ortiz et al., 2016).

Geneesmiddelen zijn vaak goed wateroplosbaar en daardoor lastig uit water te verwijderen. Met een eenvoudige zuivering bestaande uit beluchtings- en filtratiestappen die voor grondwater vaak volstaat, worden geneesmiddelen nauwelijks of niet verwijderd. Voor de zuivering van oppervlaktewater worden meerdere technieken gebruikt die microverontreinigingen (deels) kunnen verwijderen. Het gaat hier om actief koolfiltratie, geavanceerde oxidatie en membraanfiltratie. Het rendement van deze technieken verschilt per stof.

De verwijdering met actief kool is voor de meeste stoffen > 80%. Zeer polaire en geladen stoffen, waaronder ook sommige geneesmiddelen, worden echter in mindere mate met deze techniek verwijderd. Daarom wordt het gebruik van nieuwe sorptiematerialen onderzocht (de Graaff et al., 2011; Bauerlein et al., 2012).

Bij nanofiltratie en omgekeerde osmose worden grotere en negatief geladen moleculen meestal het beste tegengehouden. Het verwijderingsrendement van nanofiltratie wordt geschat op 75%-85% (Verliefde, 2008). Deze techniek heeft een lager rendement voor kleine, neutrale organische moleculen (Derksen en Ter Laak, 2013).

Experimenten gericht op de verwijdering van geneesmiddelen met behulp van nanofiltratie en actief koolfiltratie op pilot plantniveau hebben voor een aantal geneesmiddelen, waaronder carbamazepine, aangetoond dat de verwijdering door deze combinatie van technieken 99 of >99% is (Heijman et al., 2006).

De verwijderingsefficiëntie van geneesmiddelen door UV/peroxide oxidatie is onderzocht door Hofman-Caris en Beerendonk (2011) en Wols en 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). Oxidatieve technieken zoals UV/peroxide leiden bij een juiste dosis tot >70% verwijdering voor de meeste geneesmiddelen. Er kunnen dan echter ook reactieve afbraakproducten ontstaan. Verder is bekend dat sommige stoffen veel slechter worden verwijderd (Derksen en Ter Laak, 2013). Recentelijk is bij pompstation Heel van Waterleidingmaatschappij Limburg onderzoek gedaan in een proefinstallatie naar de verwijdering van 40 geneesmiddelen door middel van UV/waterstofperoxide oxidatie. De meeste stoffen werden voor meer dan 90% omgezet (Hofman-Caris et al., 2016).

Een drinkwaterzuivering bestaand uit een combinatie van oxidatie (ozon, hoge dosis UV-straling of combinatie UV/waterstofperoxide) met adsorptie (actiefkoolfiltratie) lijkt de hoogste verwijdering van geneesmiddelen op te leveren (Versteegh et al., 2007). In dit proces gevormde afbraakproducten, die mogelijk giftig zijn, worden in het actief koolfiltratieproces weer afgevangen.

4.3 Hoe zit het met mengseltoxiciteit in drinkwater en met nieuwe stoffen?

De restanten van geneesmiddelen die momenteel aangetroffen worden zijn zodanig laag dat er geen effecten op de gezondheid verwacht worden, ook als met mengseltoxiciteit rekening wordt gehouden. Er is een ruime marge tussen gemeten of geschatte blootstelling aan stoffen en de veilige concentraties. Daardoor is de onzekerheid rondom mengseltoxiciteit klein. De bekende onzekerheden in de schattingen zijn klein, vergeleken met de ruime marge tussen gemeten of geschatte blootstelling en veilige concentraties. Ook voor andere stoffen is de conclusie dat er geen gezondheidsrisico's optreden door consumptie van Nederlands drinkwater, maar behoeft de aanwezigheid in drinkwaterbronnen wel aandacht. Om tijdig op nu nog onbekende risico's in te spelen, is continue aandacht nodig voor de mogelijke introductie van nieuwe stoffen (geneesmiddel of anders). Ook andere veranderingen die drinkwaterbronnen beïnvloeden, zoals fluctuerende afvoer in rivieren vanwege klimaatverandering, vereisen een continue aandacht.

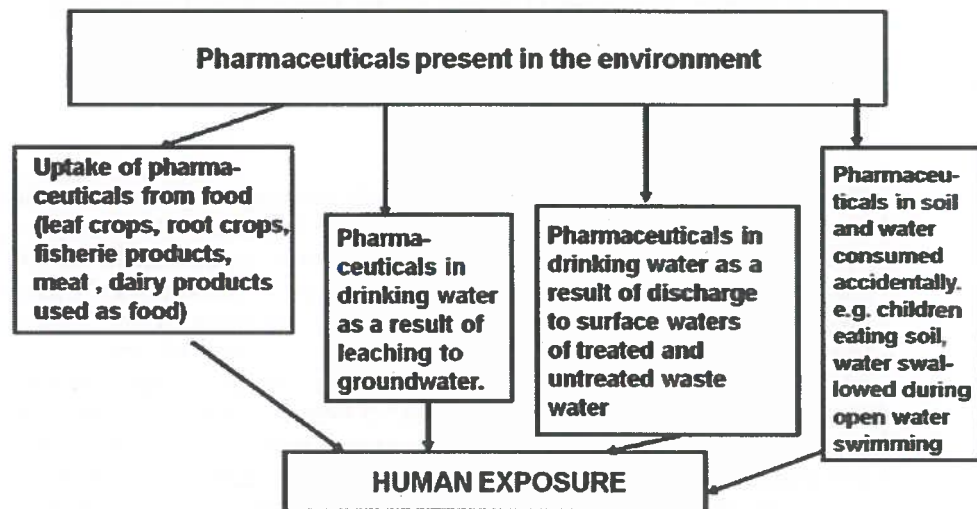
4.3.1 *Nieuwe stoffen en onzekere risico's*

Op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten zijn er geen effecten op de gezondheid te verwachten van in het drinkwater aangetroffen restanten van geneesmiddelen. Dit geldt ook voor de afbraakproducten van geneesmiddelen. Er bestaat een ruime marge (ordes van grootte) tussen de in het drinkwater aangetroffen concentraties en gezondheidskundige grenswaarden, zelfs als rekening wordt gehouden met mogelijke stapeling van toxicologische effecten (Van der Aa et al., 2012; De Jongh et al., 2012; Houtman et al., 2014; Schriks et al., 2010).

Wetenschappelijke inzichten kunnen echter veranderen. Bovendien komen er voortdurend nieuwe stoffen, waaronder geneesmiddelen, op de markt. De effecten van deze stoffen op de humane gezondheid zijn niet altijd duidelijk. Ook de mengseltoxiciteit van deze stoffen samen met geneesmiddelen blijft een punt van aandacht, zowel in de wetenschap als in het beleid.

Bij het bepalen van veilige concentraties voor drinkwaterconsumptie, wordt ervan uitgegaan dat de Acceptable Daily Intake (ADI) via verschillende blootstellingsroutes kan worden gevuld. De blootstelling via drinkwater mag voor maximaal 10-20% bijdragen aan de ADI (Ans Versteegh, RIVM, persoonlijke mededeling). Voor geneesmiddelen is de mogelijke bijdrage van de andere blootstellingsroutes onzeker. Mudgal et al. (2013) concluderen in hun review voor de Europese Commissie dat de bijdrage via planten waarschijnlijk maar een zeer klein deel van de ADI is. Opname via vlees van gebruikte diergeneesmiddelen wordt wettelijk gereguleerd via 'maximum residue limits' en is dus ook beneden de ADI. Echter, de grootte van de opname via vlees en vis doordat de dieren via het milieu zijn blootgesteld aan geneesmiddelen is onduidelijk en risico's via deze route zijn dus onzeker (Mudgal et al., 2013). Prosser en Sibley (2015) concluderen in hun review dat een mengsel van geneesmiddelen en cosmetica-resten in planten die zijn

blootgesteld aan mest, afvalwater of zuiveringsslib, mogelijk een risico voor de gezondheid kan vormen. Omdat hun schatting omgeven was met veel onzekerheden pleiten zij voor meer onderzoek om dit beter te kunnen kwantificeren.



Figuur 7. Mogelijke blootstellingsroutes aan geneesmiddelen. Uit Mudgal et al., 2013.

4.3.2

Mengseltoxiciteit

Met betrekking tot drinkwater heeft het RIVM onderzocht of er eventuele gezondheidseffecten zijn te verwachten vanwege mengseltoxiciteit (Van der Aa et al. 2012). Hierbij bleek dat de aangetroffen concentraties van geneesmiddelen en andere organische microverontreinigingen in (bronnen van) drinkwater substantieel lager zijn dan de gezondheidkundige risiconormen, ook wanneer de effecten van de individuele middelen worden opgeteld. Bij de twaalf meegenomen drinkwaterpompstations in het onderzoek zijn per pompstation twee tot negen individuele microverontreinigingen aangetroffen, waaronder twee geneesmiddelen (metoprolol en carbamazepine) en drie röntgencontrastmiddelen (amidotrizoïnezuur, jopamidol, jomeprol). Voor de individuele stoffen zijn de hazard indices (verhouding tussen blootstelling en toxicologische norm) klein tot zeer klein ($\leq 0,02$). Voor geen van de locaties werd een aanwijzing gegeven voor mengseltoxiciteitsrisico: de som van individuele hazard indices bedroeg maximaal 0,03. Dit is ruim onder de als veilig beschouwde grens van 1. Het aantal gemeten individuele stoffen boven de detectielimiet waarop de berekening is gebaseerd is echter beperkt: twee tot negen per winning. De concentraties van de overige stoffen per winning (meer dan 100) bevonden zich onder de detectielimiet. Daarom werd aanbevolen een dergelijke analyse te herhalen op basis van een grotere dataset met recente drinkwateranalyses.

Ook De Jongh et al. (2012) en Houtman et al. (2014) kwamen tot dezelfde conclusie op basis van onderzoek waarbij rekening is gehouden met mogelijke stapeling van toxicologische effecten van de aangetoonde geneesmiddelen en omzettingenproducten. Schriks et al. (2010) concluderen dat vanuit toxicologisch oogpunt de aanwezige

geneesmiddelen in drinkwater, waaronder geïodeerde röntgencontrastmiddelen, zoals amidotrizoïnezuur, iopamidol, iohexol en iopromide, geen directe zorg voor de volksgezondheid zijn. Toch blijft nader begrip van mengselinteracties tussen stoffen belangrijk voor het ontwikkelen en verbeteren van toekomstige gezondheidskundige grenswaarden, zoals ook Derksen en Ter Laak (2013) opmerken.

4.4 Hoe reageren consumenten op de aanwezigheid van geneesmiddelen in drinkwater?

Consumentenvertrouwen is niet alleen afhankelijk van de werkelijke kwaliteit van het drinkwater. Het wordt ook beïnvloed door de perceptie hiervan. In Nederland en de rest van Europa is de perceptie van de kwaliteit en veiligheid van het drinkwater over het algemeen positief. De bekendheid met de aanwezigheid van medicijnresten in het drinkwater is beperkt. Toch is er ook bezorgdheid over de kwaliteit van (drink)water. Consumenten beschouwen verontreinigingen als een reële bedreiging voor de waterkwaliteit en zij hebben negatieve associaties met chemische verontreinigingen in drinkwater. Dit komt door de kunstmatige aard van de verontreinigingen, de wetenschappelijke onzekerheid over hun mogelijke gezondheidseffecten, de geringe bekendheid van consumenten met deze stoffen en hoe vaak ze voorkomen in (drink)water en berichten in de media. Er zijn ook factoren die juist een positieve invloed op de risicoperceptie hebben: vertrouwen in het drinkwaterbedrijf, waterbehandeling, regelgeving en transparante informatie over de kwaliteit van drinkwater en drinkwaterbronnen.

De risicoperceptie van burgers met betrekking tot de aanwezigheid van geneesmiddelen in drinkwater kan tot volstrekt andere conclusies leiden dan een risicobeoordeling zoals deze door experts wordt uitgevoerd. Voor milieugezondheidsrisico's geldt dat risicoperceptie niet alleen een verband heeft met kenmerken van het risico, maar ook met persoonskenmerken (bijvoorbeeld met leeftijd, sekse, opleidingsniveau, sociaaleconomische status). Onderzoek naar het effect van de kenmerken van risico's op de beoordeling ervan, laat zien dat meespeelt in hoeverre het risico bekend, zichtbaar, direct of nieuw is (de known factor). Daarnaast speelt mee of er dreiging van een risico uit gaat, er controle mogelijk is, de gevolgen ernstig zijn, het risico vrijwillig is en de kans op het risico gelijk verdeeld is (de dread-factor).

Een hoog consumentenvertrouwen in de kwaliteit van het drinkwater is een beleidsprioriteit in Nederland. Dat vereist een goed inzicht in de drinkwaterkwaliteit, adequate rapportage en voorlichting aan de consument. Uit de driejaarlijkse prestatievergelijking (VEWIN, 2013) van de drinkwaterbedrijven komt naar voren dat klanten positief zijn over de dienstverlening van drinkwaterbedrijven. Gecombineerd met de constante en hoge kwaliteit van drinkwater kunnen we stellen dat het consumentenvertrouwen in drinkwaterbedrijven hoog is. Het gebruik van verpakt water is in Nederland in relatie met andere ons omringende landen laag (Ministerie van I&M, 2014).

Consumentenvertrouwen is niet alleen afhankelijk van de werkelijke kwaliteit van het drinkwater, maar wordt in toenemende mate beïnvloed door factoren die te maken hebben met de perceptie van de kwaliteit van het drinkwater. Om een hoog consumentenvertrouwen te houden is het van belang dat consumenten en 'de maatschappij' kunnen beschikken over goede en transparante informatie over de kwaliteit van de bronnen en het drinkwater. In de Toekomstverkenning Drinkwatervoorziening in Nederland wordt een duidelijke link gelegd tussen een transparante communicatie over onzekerheden rondom de winning en zuivering van drinkwater en een hoog consumentenvertrouwen (Ministerie van I&M, 2014).

De hoeveelheid onderzoek naar de risicopercepties van geneesmiddelen in de drinkwaterketen onder burgers is beperkt. De Water Research Foundation (Rundblad et al., 2013) heeft een vergelijking gemaakt tussen het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten, gericht op de effecten van risicocommunicatie over geneesmiddelen in drinkwater. Dit rapport bevat in beperkte mate informatie over risicopercepties. In deze landen waren de consumenten erg slecht bekend met het feit dat er verontreinigingen in de drinkwaterketen kunnen voorkomen. Over het algemeen gaat men ervan uit dat drinkwater veilig is. Men denkt wel dat wet- en regelgeving hierbij belangrijk zijn. In de onderzochte groep is er aanzienlijke onzekerheid of drinkwater met een verontreiniging wel veilig is. Het zijn vooral kwetsbare groepen, zoals ouderen, zwangeren en zieken, die zich zorgen maken over de veiligheid van drinkwater. Daarnaast was het opvallend dat vooral vrouwen bezorgdheid over effecten uiten, iets dat vaker wordt geobserveerd in risicoperceptiestudies.

Een tweede studie die zich richt op de risicopercepties van geneesmiddelen in de drinkwaterketen onder burgers is het Sauberplus project van de Duitse overheid (Sauberplus, 2013), dat zich richtte op het verbeteren van risicocommunicatie over geneesmiddelen in de waterketen. In deze literatuurstudie is de analyse, gezien de beperkte kennis, dat het gaat (vanuit het oogpunt van risicocommunicatie) om een 'onzeker risico'²⁶, in contrast met een risicobegrip als een 'concrete bedreiging'. De onderzoekers concluderen daarbij dat de doelgroep weinig kennis heeft van medicijnresten in drinkwater en dat de motivatie om aangeboden kennis hierover te verwerken ook maar beperkt zal zijn. De aanbeveling is dan ook om een boodschap van voorzorg met het doel de hoge kwaliteit te bewaken, uit te dragen.

De perceptie van de veiligheid en het risico van drinkwater is consistent en in Nederland en de rest van Europa over het algemeen positief (de França Doria, 2010; TECHNEAU, 2007; Vewin, 2013). Een Europese peiling liet zien dat in Nederland 84% van de ondervraagden kraanwater drinkt, en daarnaast 10% zowel kraanwater als flessenwater. Alleen in Zweden, Denemarken en Finland wordt door een groter percentage van de bevolking kraanwater gedronken (Eurobarometer, 2012).

²⁶ 'Risiko als unmittelbare Bedrohung' versus 'Risiko als schleichendes Gefahr'.

In Nederland is het vertrouwen in kraanwater gebaseerd op de levenslange ervaring met goed drinkwater, de kwaliteit en continuïteit van de drinkwatervoorziening en het vertrouwen in de controlerende instanties (PQR, 2004). Zorgen om drinkwaterkwaliteit zijn vaak gerelateerd aan fysieke eigenschappen (geur, kleur, smaak, temperatuur) en de samenstelling van water (TECHNEAU, 2007). De perceptie specifiek ten aanzien van chemische contaminanten in drinkwater onder Nederlandse consumenten is niet in kaart gebracht. Op basis van een literatuuronderzoek constateert Baken (KWR; persoonlijke mededeling) echter dat de factoren die de risicoperceptie rondom een bedreigende situatie vormgeven, een nadelige invloed hebben op de perceptie van chemische contaminanten in (drink)water:

- de kunstmatige aard van de contaminanten en hun mogelijke gezondheidkundige effecten
- de geringe bekendheid van consumenten met de stoffen, hun bronnen, en beleid en maatregelen rond het voorkomen ervan in (drink)water
- wetenschappelijke onzekerheid
- merkbare aanwezigheid van de stoffen door geur, smaak, maar ook berichten in de media.

Vertrouwen in het drinkwaterbedrijf, toepassen van waterbehandeling en regelgeving hebben een positieve invloed op de risicoperceptie. Dit geldt ook voor transparante informatie over de kwaliteit van de bronnen en het drinkwater.

5 Hoe verhouden de risico's van geneesmiddelen zich tot risico's van andere stoffen?

5.1 Aanwezigheid van gegevens

Het is moeilijk om inzicht te krijgen in de consumptie van individuele geneesmiddelen of groepen van geneesmiddelen en hun de emissies naar oppervlaktewater (humane geneesmiddelen) of bodem (diergeneesmiddelen). Dit komt door een gebrek aan gegevens. Slechts een fractie van alle geneesmiddelen die gebruikt worden, worden bij milieumetingen geanalyseerd. Er is maar een beperkt aantal veilige concentraties voor geneesmiddelen afgeleid. Bovendien zijn er geen studies naar effecten in de leefomgeving zelf.

In de registratie wordt een veilige concentratie afgeleid. Deze is echter meestal niet toegankelijk of niet vindbaar, net als de onderliggende milieugegevens uit de beoordeling. Dat maakt de beschikbaarheid van milieugegevens van geneesmiddelen fragmentarisch. Voor industriële chemicaliën (REACH) en gewasbeschermingsmiddelen zijn deze gegevens vaak veel beter ontsloten.

Over de aanwezigheid van geneesmiddelen en hun risico's voor het milieu is veel minder bekend dan voor andere stofgroepen. Voor gewasbeschermingsmiddelen zijn zowel de normen als de meetgegevens openbaar beschikbaar via de bestrijdingsmiddelenatlas²⁷ en kan eenvoudig een overzicht worden verkregen waar en hoe vaak de normen worden overschreden. Voor industriële chemicaliën zijn ook redelijk veel normen beschikbaar en kunnen bovendien veilige concentraties worden gevonden in de databases van ECHA²⁸. Meetgegevens van industriële chemicaliën zijn echter meestal beperkt tot stoffen waarvoor onder de Kaderrichtlijn water een meet- en rapportageverplichting bestaat. Voor geneesmiddelen ontbreekt een systematisch overzicht van zowel effect- als meetgegevens.

5.2 Zijn de emissies van geneesmiddelen hoger dan die van andere stofgroepen?

De emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater is minimaal 140 ton per jaar. De emissie naar water van gewasbeschermingsmiddelen bedraagt ongeveer 17 ton, en van industriële chemicaliën ongeveer 1600 ton. De trend in de emissies verschilt: terwijl die van industriële chemicaliën en van gewasbeschermingsmiddelen dalen, zal de emissie van geneesmiddelen toenemen.

Het totale gebruik van chemische gewasbeschermingsmiddelen in de landbouw is ongeveer drie keer zo hoog als dat van humane

²⁷ <http://www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl/>

²⁸ <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals>

geneesmiddelen. Het gebruik was 11,4 miljoen kilogram in 2012, 10,5 miljoen kilogram in 2013 en 10,9 miljoen kilogram in 2014²⁹, tegen 3,3 – 3,5 miljoen kg voor geneesmiddelen (zonder röntgencontrastmiddelen; zie 1.2.1). Voor diergeneesmiddelen zijn geen emissiegegevens bekend (zie 1.2.2). In tegenstelling tot het geneesmiddelengebruik, is er voor bestrijdingsmiddelen over de jaren heen een dalende trend in gebruik geweest. Het gebruik lijkt nu stabiel op ongeveer 10 tot 11 miljoen kilogram per jaar.

In Tabel 4 staat een samenvatting van de emissiegegevens van gewasbeschermingsmiddelen en industriële stoffen zoals opgenomen in de Emissieregistratie (ER)⁶. De door de ER geschatte emissie van gewasbeschermingsmiddelen op het oppervlaktewater is 17,9 ton in 2012 en 16,6 ton in 2013. Deze emissiecijfers beslaan circa 80% van de in Nederland gebruikte gewasbeschermingsmiddelen. Voor biociden zijn geen emissiegegevens beschikbaar in de emissieregistratie.

Tabel 4. Emissiegegevens voor gewasbeschermingsmiddelen en industriële stoffen. Gebruik en emissie in ton [1000 kg].

Stofgroep	Jaar	Gebruik [ton]	Emissie naar water [ton]	Emissiefractie [% van gebruik]
Gewasbeschermingsmiddelen ^a	2012	11400	17,89	0,16
	2013	10700	16,61	0,16
Industriële stoffen ^b	2012	-	1911	-
	2013	-	1651	-

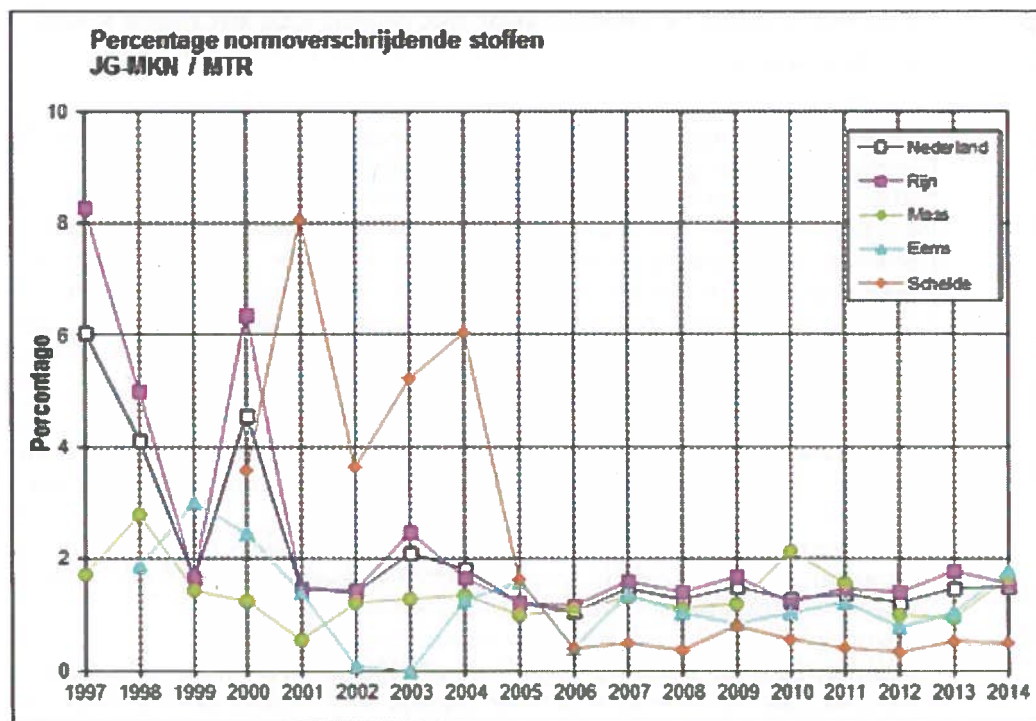
^a de emissiecijfers beslaan ca. 80% van de stoffen

^b de emissiecijfers zijn exclusief stikstof, zwavel, chloride, biociden en gewasbeschermingsmiddelen

In vergelijking met de geschatte emissie van geneesmiddelen naar oppervlakte water van minimaal 140 ton (zie 1.2.1) is de absolute belasting van het oppervlaktewater door gewasbeschermingsmiddelen met circa 17 ton beduidend lager. Dit komt doordat van de (veel grotere vracht aan) bestrijdingsmiddelen die in de landbouw worden toegepast een zeer groot deel op het gewas en land terecht komt, of via de lucht verdwijnt.

De emissies van gewasbeschermingsmiddelen naar oppervlaktewater zullen naar verwachting in de toekomst nog verder dalen, bijvoorbeeld door maatregelen als het zuiveren van het afvalwater van kassen, verdere optimalisatie van spuittechnieken en het verbieden van het gebruik van chemische middelen op verhardingen. Hierbij moet worden aangetekend dat de een afname in de totale belasting niet betekent dat hierdoor ook de risico's voor het waterecosysteem evenredig afnemen. In Figuur 8 is te zien dat sinds 1998 er een sterke daling is van de milieubelasting door gewasbeschermingsmiddelen, maar desondanks worden de milieukwaliteitsnormen in oppervlaktewater nog regelmatig overschreden (Van der Linden et al., 2012).

²⁹ cijfers op basis van de Regeling Administratievevoorschriften Gewasbeschermingsmiddelen



Figuur 8. De verandering in het percentage stoffen dat gemiddeld per jaar de norm per meetpunt overschrijdt. Per meetpunt is dit gemiddelde berekend door het aantal stoffen dat bij tenminste één meting een normoverschrijding vertoonde te delen door het aantal stoffen waaraan op het meetpunt ten minste één keer is gemeten. In de grafiek is de trendlijn weergegeven voor heel Nederland en voor de vier stroomgebieden in Nederland: Rijn, Maas, Eems en Schelde. (bron: <http://www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl/samenvatting-en-lijsten/norm-jg-mknmtr.aspx>)

De Emissieregistratie bevat ook gegevens over emissies van bedrijven die vallen onder de Europese EPRTTR-verordening (European Pollutant Release and Transfer Register). Dit zijn onder andere veel gebruikte oplosmiddelen als toluen en xyleen, metalen en polycyclische aromatisch koolwaterstoffen (PAKs), maar ook nitraat, stikstof en chloride. De jaarlijkse emissie van deze EPRTTR-stoffen werd geschat op 970 miljoen kilogram in 2012 en 915 miljoen kilo in 2013. Stikstof, nitraat en een aantal oude bestrijdingsmiddelen buiten beschouwing gelaten, was dit 839 en 797 miljoen kilogram voor respectievelijk 2012 en 2013. Dit is ongeveer 2000 keer hoger dan de emissie naar water van geneesmiddelen. Ruim 99% van de emissies wordt gevormd door chloriden. Als we die buiten beschouwing laten, is het totaal van de industriële emissies 1,9 en 1,7 miljoen kilogram. Dit is 5-6 keer hoger dan de emissie van geneesmiddelen. De lijst van EPRTTR-stoffen beslaat echter maar een deel van de stoffen die op het water worden geloosd. Voor de industriële stoffen is er wel een dalende trend in emissies te zien.

5.3 Hoe verhouden de risico's voor het milieu zich tot risico's van andere stoffen?

Hoewel een systematisch beeld van geneesmiddelen ontbreekt, kan de vergelijking met gewasbeschermingsmiddelen gemaakt worden. Geneesmiddelen zijn net als gewasbeschermingsmiddelen specifiek werkende stoffen. De (in vergelijking met geneesmiddelen lagere) emissie van gewasbeschermingsmiddelen naar het oppervlaktewater leidt veelvuldig tot normoverschrijdingen. Omdat, ondanks de beperkte gegevens, ook van een aantal geneesmiddelen bekend is dat de veilige concentratie wordt overschreden, is er aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelen in het milieu.

Uit de vorige paragraaf blijkt dat de emissie van geneesmiddelen naar het watersysteem groter is dan die van gewasbeschermingsmiddelen.

Er is geen systematisch beeld over de aanwezigheid van geneesmiddelen in Nederlandse oppervlaktewateren, en er zijn weinig waterkwaliteitsnormen beschikbaar. Dit in tegenstelling tot gewasbeschermingsmiddelen, waarvoor dit in de bestrijdingsmiddelenatlas³⁰ wordt weergegeven. Vanwege het ontbreken van het complete beeld is het onmogelijk om te uitspraken te doen of de absolute risico's van geneesmiddelen ten opzichte van gewasbeschermingsmiddelen of andere groepen stoffen. Wel kan een kwalitatieve vergelijking worden gemaakt.

De continue aanwezigheid van geneesmiddelen zorgt voor een continue druk op het ecosysteem. Gewasbeschermingsmiddelen leiden in de regel tot piekblootstellingen, maar in het groeiseizoen worden vele middelen achter elkaar gebruikt en is dus ook sprake van een continue belasting.

Een risico is echter niet alleen afhankelijk van de vracht die in het milieu terecht komt (de emissie), maar ook van de concentratie waarbij effecten optreden. Geneesmiddelen zijn, net als bestrijdingsmiddelen, gemaakt om biologisch actief te zijn. Met een beperkte monitoring van enkele stoffen worden normoverschrijdende concentraties aangetoond. Wanneer wordt meegenomen dat de (in vergelijking met geneesmiddelen lagere) emissie van gewasbeschermingsmiddelen naar het oppervlaktewater veelvuldig tot normoverschrijding leidt, is er aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelen in het milieu.

³⁰ www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl

6 Vindt er afstemming plaats tussen de registratie en de milieukwaliteitsregelgeving?

De wetgevende kaders voor milieukwaliteit en voor registratie zijn niet aan elkaar gekoppeld. Bij de registratie worden de voordelen van een middel (werkzaamheid) en risico's afgewogen. Bij de registratie van humane geneesmiddelen mag een risico voor het milieu niet betrokken worden in deze afweging, maar kan de informatie wel leiden tot risicobeperkende maatregelen. Bij diergeneesmiddelen is milieu wel een aspect van de afweging van voordelen en risico's. Andere wetgeving (zoals de Kaderrichtlijn Water) wordt bij de registratie niet meegenomen. Uitwisselen van gegevens tussen de verschillende kaders biedt kansen doelmatig beleid te voeren. De farmaceutische industrie is recent met een voorstel gekomen om bij de milieubeoordeling rekening te houden met de waterkwaliteitsregelgeving en zo nodig gericht de milieukwaliteit te monitoren.

6.1 Europees

De Europese regelgeving voor waterkwaliteit en de regelgeving voor de registratie en toelating van (dier)geneesmiddelen zijn niet aan elkaar gekoppeld (Montforts et al., 2006; Keessen et al., 2010). Het gevolg is dat stoffen kunnen worden toegelaten die problemen veroorzaken voor de waterkwaliteit (Heugens et al., 2008).

6.1.1 Toelatingsregelgeving

Bij de registratie van (dier)geneesmiddelen dient sinds 2006 een milieubeoordeling uitgevoerd te worden door de handelsvergunninghouder. Hierbij wordt, per product, aan de hand van een beslisboom en bepaalde triggerwaardes bepaald of het nodig is om studies uit te laten voeren. Als dat het geval is, dient de aanvrager deze studies uit te voeren en een beoordeling van het risico te maken. Dat betekent dat er voor producten die volgens de beslisboom niet verder beoordeeld hoeven te worden (bijvoorbeeld producten voor huisdieren of producten waarvan de verwachte milieuconcentratie laag is), geen verdere milieurisicobeoordeling uitgevoerd hoeft te worden.

Bij de registratie worden risico's van het product voor water en grondwater, en bodem- en andere organismen beoordeeld door de mogelijke blootstelling (bepaald met modellen) te vergelijken met veilige concentraties. Daarnaast wordt de werkzame stof beoordeeld op de PBT-criteria (Persistentie, Bioaccumulatie en Toxiciteit). De wijze van beoordelen is vastgelegd in richtlijnen van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) (EMA 2006 voor humane geneesmiddelen en EMA 2000, 2005 en 2008 voor diergeneesmiddelen). De beoordelingen worden in Nederland uitgevoerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De centrale procedures voor de EU worden gedaan door het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van het Europees Medicijnen Agentschap (EMA).

Bij diergeneesmiddelen is het milieu onderdeel van de afweging van voordelen en risico's. Een milieurisico kan er dan toe leiden dat het

product niet wordt toegelaten of dat risico-mitigerende maatregelen worden voorgesteld. Bij humane geneesmiddelen wordt een mogelijk milieurisico niet meegenomen in de afweging van voordelen en risico's bij de toelating³¹. De milieu-informatie wordt gebruikt om bijzondere risico-reducerende maatregelen voor te stellen.

6.1.2 *Waterkwaliteitsregelgeving*

De waterkwaliteitsregelgeving (Kaderrichtlijn water (KRW) en de Grondwaterrichtlijn) vereist dat water aan bepaalde kwaliteitseisen voldoet. De chemische waterkwaliteit is hier een onderdeel van. Een aantal kwaliteitseisen zijn Europees vastgesteld, zoals de veilige concentraties (normen) voor prioritair en prioritair gevaarlijke stoffen. De normen van deze stoffen moeten worden overgenomen in nationale wetgeving en dienen vervolgens door te werken in beleid, in de planvorming en in de concrete besluitvorming.

Op dit moment is alleen voor het diergeneesmiddel cypermethrin een Europees vastgestelde norm beschikbaar, omdat de stof sinds 2014 op de prioritair stoffenlijst van de kaderrichtlijn water is geplaatst. De stoffen diclofenac, ethinylestradiol en estradiol en een aantal antibiotica zijn opgenomen op een 'Watchlist'.

Geneesmiddelen worden niet expliciet genoemd als stofgroep in de KRW en de Grondwaterrichtlijn, maar voor stoffen die ook als bestrijdingsmiddel gebruikt worden, gelden in de praktijk wel de bijbehorende norm van 0,1 microgram per liter. Deze norm geldt zowel voor drinkwater als voor de bron voor drinkwaterbereiding (Artikel 7 KRW). Vanuit het voorzorgsprincipe willen drinkwaterbedrijven deze norm niet alleen voor bestrijdingsmiddelen, maar ook voor (dier)geneesmiddelen hanteren.

6.1.3 *De Europese Watchlist*

Onder de Kaderrichtlijn Water, worden voor een aantal prioritair stoffen Europees geldende milieukwaliteitsnormen vastgesteld. In eerste instantie stonden er 33 stoffen op deze lijst van prioritair stoffen, in 2013 zijn daar via richtlijn 2013/39/EU 12 nieuwe stoffen aan toegevoegd, waaronder cypermethrin. Na onderhandelingen in EU kader zijn een aantal geneesmiddelen niet op de prioritair stoffenlijst terecht gekomen, maar zijn deze op de Watchlist gezet. Het betreft de stoffen diclofenac, 17 β -estradiol, en 17 α -ethinylestradiol. Het doel van de watchlist om de aanstaande herziening van de lijst prioritair stoffen met monitoringgegevens te kunnen onderbouwen. Naast de bovengenoemde stoffen zijn ook erythromycine, clarithromycine en azithromycine aan de Watchlist toegevoegd. Voor stoffen die op de Watchlist staan is er een monitoringsverplichting, maar geen milieukwaliteitsnorm. De resultaten uit de monitoring, gecombineerd met verder onderzoek, kunnen ervoor zorgen dat stoffen uit de Watchlist bij een volgende herziening van de prioritair stoffen lijst alsnog op die lijst terecht komen.

³¹ Richtlijn 2001/83/EG art 1.28 en 1.28bis

Bij het instellen van de Watchlist heeft de Commissie de opdracht gekregen om in 2015 een strategische aanpak van de risico's van geneesmiddelen in het milieu te presenteren. Dit heeft echter vertraging opgelopen.

Ook voor grondwater is er een Watchlist in voorbereiding. Daarvoor worden momenteel monitoringsdata verzameld van geneesmiddelen in grondwater in de Europese lidstaten. De aanwezigheid van geneesmiddelen op de Watchlist of prioritaire stoffenlijst heeft geen gevolgen voor de toelating.

6.1.4

Koppeling toelatingsregelgeving en waterkwaliteitsregelgeving

De waterkwaliteitsregelgeving is erop gericht een hoog niveau van bescherming van mens en milieu te realiseren. Productregelgeving is gericht op harmonisatie van de markt, waarbij ook een hoog niveau van bescherming van mens en milieu centraal staat. Bij geneesmiddelen voor mensen worden kwaliteit, werkzaamheid, en veiligheid beoordeeld. Dat is inclusief de veiligheid voor het milieu (waarvoor ook gegevens overlegd worden) – ook al wordt het aspect milieu uiteindelijk niet meegenomen in de afweging van voordelen en risico's. Bij diergeneesmiddelen is het aspect milieu wel onderdeel van die afweging. Er is echter geen directe koppeling gelegd in de productregelgeving met die voor milieukwaliteit. De Europese regelgeving voor registratie van (dier)geneesmiddelen voorziet bijvoorbeeld niet in de mogelijkheid van expliciete toetsing aan Europese of nationale waterkwaliteitsnormen. Bij de registratie wordt een eigen afweging gemaakt van voordelen en risico's en deze afweging waarbij de patiënt (mens en dier) centraal staat maakt mogelijk dat prioritaire stoffen wel beschikbaar zijn in (dier)geneesmiddelen. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de registratie van cypermethrin, ná plaatsing op de prioritaire stoffenlijst. Vice versa werkt de milieuinformatie bij registratie op dit moment niet of nauwelijks door in milieukwaliteitsregelgeving of -beleid.

Dit gebrek aan (ruimte voor) afstemming kan in de praktijk leiden tot een situatie waarin een lidstaat niet voldoet aan zijn verplichtingen op het gebied van waterkwaliteit. Bij andere kaders, zoals gewasbeschermingsmiddelen, is eerder gepleit om het toelatingskader beter aan te laten sluiten aan de milieuwetgeving³². Daarmee is niet gezegd dat andere kaders de afweging van voordelen en risico's bij de registratie moeten bepalen en daardoor in de praktijk inperken – of omgekeerd. Harmonisatie tussen waterkwaliteitsregelgeving en registratie biedt beide kaders (formele) aanknopingspunten om beschikbare milieu-informatie, risicogrenzen, of andere eisen waaraan lidstaten moeten voldoen, te betrekken in de afwegingen, beleidsvorming, en in de keuze van maatregelen. Samenwerking tussen verschillende bestuursorganen (met taken op het gebied van milieukwaliteitsbeleid, productregistratie en waterbeheer) is bijgevolg noodzakelijk, en biedt kansen om doelmatig beleid te voeren met oog voor alle belangen van volksgezondheid en milieu.

³² Motie Smaling 30-11-2015 over KRW, Nitraatrichtlijn en Gewasbeschermingsmiddelen: <http://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/detail?id=2015Z23067&did=2015D46642>

Inmiddels heeft de industrie, in de vorm van de Europese koepelorganisaties EFPIA, EGA, en AESGP, een voorstel voor een 'extended environmental risk assessment' gedaan, waarbij de toepassing ook wordt getoetst aan veilige concentraties en gegevens die zijn verzameld in het kader van de waterkwaliteitsregelgeving.

6.2 Nationaal

6.2.1 *Regelgeving*

Naast de Europese waterkwaliteitseisen worden door de KRW de lidstaten verplicht om ook op nationaal niveau stoffen te selecteren die de waterkwaliteit bedreigen. Door middel van een monitoringsprogramma moet men nagaan of deze nationaal specifieke stoffen van invloed zijn op de goede ecologische toestand. Dit gebeurt aan de hand van de zogenoemde 'indicatorwaarden' die zijn opgenomen in de Regeling monitoring KRW. Naast deze wettelijke normen zijn er beleidsmatig vastgestelde waterkwaliteitsnormen. Voor deze normen geldt geen meet- en rapportageverplichting vanuit de KRW, maar ze kunnen door het bevoegd gezag worden gebruikt in beheersplannen en/of worden toegepast bij vergunningverlening. Ongeacht de juridische status is de afleiding en de ecotoxicologische interpretatie van de milieukwaliteitseisen, monitoringsindicatoren en beleidsmatig vastgestelde normen gelijk.

Voor enkele (dier)geneesmiddelen (die ook als bestrijdingsmiddel worden toegepast) zijn nationaal specifieke waterkwaliteitsnormen vastgelegd in de Regeling Monitoring Kaderrichtlijn Water. Voor enkele andere (dier)geneesmiddelen zijn er beleidsmatig vastgestelde waterkwaliteitsnormen beschikbaar. De beschikbare normen kunnen worden gevonden op de 'Risico's van Stoffen'-website³³.

6.2.2 *Monitoring*

De wettelijke verplichte monitoring vanuit de Kaderrichtlijn water vindt plaats voor een relatief beperkt aantal stoffen. Op dit moment wordt alleen het diergeneesmiddel cypermethrin regulier gemeten, omdat de stof sinds 2013 als prioritaire stof onder de Kaderrichtlijn water geldt. Hierbij wordt aangetekend dat de stof ook als gewasbeschermingsmiddel is toegelaten. De stoffen diclofenac, ethinylestradiol, estradiol, erythromycine, clarithromycine en azithromycine zijn opgenomen op een 'Watchlist' (zie 6.1.3). Estradiol wordt ook als natuurlijk hormoon uitgescheiden door mensen en dieren. De lidstaten verzamelen meetgegevens voor deze stoffen om een beter inzicht te krijgen in de verspreiding van deze stoffen en de hoogte van de concentraties in het milieu. De verplichte monitoring voor de Kaderrichtlijn Water gebeurt op locaties in relatief grote wateren. Bij deze locaties heeft meestal al verdunning van het RWZI effluent plaatsgevonden.

³³ <http://www.rivm.nl/rvs/>

7 Wat zijn de toekomstige ontwikkelingen?

7.1 Welke ontwikkelingen kunnen ervoor zorgen dat de emissies van geneesmiddelen toenemen?

Vergrijzing en medicalisering van de samenleving zorgen in Nederland de komende decennia voor een toename van het geneesmiddelengebruik. Zonder maatregelen zullen hierdoor ook de concentraties van humane geneesmiddelen in het milieu toenemen. Als gevolg van klimaatverandering nemen fluctuaties in rivierwaterafvoeren toe. Droge jaren met lage rivierafvoeren kunnen leiden tot hogere concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater, met als gevolg dat veilige concentraties voor het ecosysteem vaker worden overschreden. Ook kan het oppervlaktewater in dit scenario dan (tijdelijk) ongeschikt worden voor drinkwaterbereiding. Nieuwe initiatieven voor hergebruik van afval, bijvoorbeeld covergisting van dierlijke mest of het toevoegen van dierlijke mest aan afvalwater om de economische waarde van afvalwater te verhogen, kunnen de routes en vrachten van geneesmiddelen naar het milieu veranderen.

Door van der Aa et al. (2008) is een schatting gemaakt van het toekomstig geneesmiddelgebruik, uitgaand van demografische ontwikkelingen zoals in 'WLO-scenario's' omschreven staan. Uit dit onderzoek bleek dat het totale gebruik van de top-50 middelen uit 2007, in 2020 met 17% zal toenemen en in 2050 met 37% zal zijn toegenomen. Dit gaat vooral om middelen tegen hart- en vaatziekten, jicht en diabetes. Door liberalisering van de markt kan ook het gebruik van geneesmiddelen die 'over the counter' (zonder recept) te verkrijgen zijn, toenemen. Door het NIVEL is aangetoond dat de verkoop van zelfzorgmiddelen sterk is toegenomen toen ook supermarkten deze middelen mochten verkopen (van Dijk et al., 2010).

Wuijts et al. (2012) hebben met modelberekeningen aangetoond dat als gevolg van klimaatverandering de kwaliteit van oppervlaktewater rond 2050 zodanig kan zijn verslechterd dat het zonder extra maatregelen ongeschikt is om er drinkwater van te bereiden. Deze situatie doet zich voor in droge jaren, als normen voor stoffen gedurende perioden (van dagen tot maanden) worden overschreden. Deze normoverschrijdingen doen zich nu al voor in zeer droge jaren en kunnen in de toekomst toenemen. De mate waarin dit gebeurt, hangt af van de klimatologische ontwikkelingen (Wuijts et al., 2011 en 2012).

Diverse nieuwe zuiveringstechnieken voor afvalwater zorgen er naar verwachting voor dat er minder restanten van (dier)geneesmiddelen in het milieu komen. Maar het is bijvoorbeeld nog niet duidelijk of de emissie van (dier)geneesmiddelen naar het milieu verandert bij mestverwerking, of bij de (co)vergisting van slib en/of mest. (Co)vergisting levert biogas op, maar mogelijk blijven hoge concentraties (dier)geneesmiddelen over in het residu dat als mest wordt aangewend. Ook is onduidelijk hoeveel (dier)geneesmiddelen

achterblijven in grondstoffen die verkregen worden uit de afvalwaterzuivering, zoals de meststof struviet (Derksen et al., 2015).

7.2 Welke nieuwe technieken zijn er om geneesmiddelen uit afvalwater te zuiveren?

Er zijn verschillende technieken waarmee geneesmiddelen goed uit effluent van een RWZI verwijderd kunnen worden. Enkele van deze technologieën worden al bij de drinkwaterbereiding gebruikt. Goede resultaten zijn bereikt met geavanceerde oxidatietechnieken (bijvoorbeeld UV/ozon, UV/H₂O₂), adsorptie aan poederkool of een korrelreactor, het nieuw ontwikkelde 1-STEP filter, nanofiltratie en 'reverse osmosis' (membraanfiltratie). Vermoedelijk kunnen de beste resultaten worden bereikt door een combinatie van een oxidatietechniek (bijvoorbeeld ozonbehandeling) en een adsorptietechniek (bijvoorbeeld actiefkoolfiltratie).

Er zijn verschillende technieken waarmee geneesmiddelen goed uit effluent van een RWZI verwijderd kunnen worden. Een goed overzicht hiervan wordt gegeven in Mulder et al. (2015). Enkele van deze technologieën worden al bij de drinkwaterbereiding gebruikt. Goede resultaten zijn bereikt met geavanceerde oxidatietechnieken (bijvoorbeeld UV/ozon, UV/H₂O₂), adsorptie aan poederkool of een korrelreactor, het nieuw ontwikkelde 1-STEP filter, nanofiltratie en reverse osmosis (membraanfiltratie). Een membraanbioreactor (MBR) verwijdert geneesmiddelen echter niet duidelijk beter dan een conventionele RWZI, aangezien voor een MBR minder fijnmazige membranen gebruikt worden. Vermoedelijk kunnen 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. Een actief koolfilter alleen kan ook al tot een aanzienlijk reductie van geneesmiddelen in het effluent leiden (Tabel 5). Voor een overzicht van de verschillende technieken wordt verwezen naar Bijlage 1.

Tabel 5. Technieken, verwijderingsrendementen en milieuaspecten voor de verwijdering van geneesmiddelen uit water (Vergouwen et al., 2011a).

Voorkeurstechieken	Verwijderingsrendement	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

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

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. *Env Toxicol Chem*, 30: 2030-2040.

Backhaus, T. 2016. Environmental risk assessment of pharmaceutical mixtures: demands, gaps, and possible bridges. *The AAPS Journal: Pharmaceuticals and personal care products in the environment*. DOI: 10.1208/s12248-016-9907-0.

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

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringsdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Rapport 66/2011. UBA, Dessau, Duitsland.

Bisesi Jr. J.H., Sweet, L.E., Van den Hurk, P., Klaine, S.T. 2016. Effects of an antidepressant mixture on the brain serotonin and predation behavior of hybrid striped bass. *Environ Toxicol Chem* 35(4): 938-945.

Boxall, A.B.A., Keller, V.D.J., Straub, J.O., Monteiro, S.C., Fussell, R., Williams R.J. 2014. Exploiting monitoring data in environmental exposure modelling and risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Int* 73: 176-185.

Carvalho, R., Ceriani, L., Ippolito, A., Lettieri, T. 2015. Development of the first Watch list under the environmental quality standards directive. JRC technical report EUR 27142. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC95018/lbna27142enn.pdf> (16 juni 2016).

Coppens, L.J.C., Gils, J.A.G., ter Laak, T., Rateman, B.W., van Wezel, A.P. 2015. Towards spatially smart abatement of human pharmaceuticals in surface waters: Defining impact of sewage treatment plants in susceptible functions. *Water Research* 81: 356-365.

De França Doria, M. (2010) Factors influencing public perception of drinking water quality. *Water Policy* 12:1-19.

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 Moel, P.J., Verberk, J.Q.J.C., van Dijk, J.C. 2005. Drinkwater – principes en praktijk. Tweede druk. Sdu Uitgevers bv. Den Haag.

De Zwart, D., Posthuma, L. 2005. Complex mixture toxicity for single and multiple species: proposed methodologies. *Env. Toxicol Chem.* 24: 2665-2676.

Derksen, J.G.M., Roorda, J.H., Swart, D. 2007. Verg(h)ulde pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. STOWA rapport 2007-03. STOWA, Amersfoort.

Derksen, J.G.M. 2012. Overview of European monitoring results of E2, EE2 and diclofenac in relation to the new EQS. AD Eco Advice, Amsterdam. In opdracht van UvW.

Derksen, A., ter Laak, T. 2013. Humane geneesmiddelen in de waterketen. STOWA rapport 2013-06/KWR rapport 2013-006. STOWA/KWR, Amersfoort.

Derksen, A. 2014. Microverontreinigingen in het watermilieu. Een overzicht. Rapport 2014-45. STOWA, Amersfoort.

Derksen, J.G.M., Moermond C.T.A., Bodar C.W.M. 2015. Recycling of waste streams containing human and veterinary pharmaceuticals: an overview of technological developments and possible consequences for pharmaceutical releases into the environment. RIVM rapport 2015-0174. RIVM, Bilthoven.

Drinkwaterbesluit, 2011. Besluit van 23 mei 2011, houdende bepalingen inzake de productie en distributie van drinkwater en de organisatie van de openbare drinkwatervoorziening (Drinkwaterbesluit).

EFSA. 2013. Scientific Opinion. Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters. *EFSA Journal* 11(7), 3290.

EMA. 2000. Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I. VICH Topic GL6. Report nr. CVMP/VICH/592/98-FINAL. European Medicines Agency, London, UK.

EMA. 2005. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II. VICH GL38. Report nr. CVMP/VICH/790/03-FINAL. European Medicines Agency, London, UK.

EMA. 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Report nr. EMA/CHMP/SWP/4447/00. European Medicines Agency, London, UK.

EMA. 2008. Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. Report nr. EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1. European Medicines Agency, London, UK.

Eurobarometer. 2012. Attitudes of Europeans towards water-related issues. Flash Eurobarometer 344. TNS Political & Social at the request of Directorate-General for Environment. European Commission, Brussels.

European Commission, 2011a. Diclofenac EQS dossier 2011. Verkregen via <https://circabc.europa.eu/sd/a/d88900c0-68ef-4d34-8bb1-baa9af220afd/Diclofenac%20EQS%20dossier%202011.pdf> (16 juni 2016).

European Commission, 2011b. Ethinylestradiol EQS dossier 2011.

Evenblij, H., Moll, S., Schuman, E., Kujawa-Roeleveld, K. 2016. Inventarisatie Röntgencontrastmiddelen. Rapportnummer WATBE4100R001WW. Royal Haskoning, Amersfoort.

Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayse, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., Garric, J. 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environ Toxicol Chem* 23(5): 1344-1354.

Ford, A.T., Fong, P.P. 2016. The effects of antidepressants appear to be rapid and at environmentally relevant concentrations. *Environ Toxicol Chem* 35 (4): 794-798.

Gerritsen, A.A.M., Rijs, G.B.J., Klein Breteler, G.P.J., Lahr, J. 2003. Oestrogene effecten in visen in regionale wateren. RIZA-rapport 2003.019

Gregorio, V., Chèvre, N., Junghans, M. 2013. Critical issues in using the common mixture toxicity models concentration addition or response addition on species sensitivity distributions: A theoretical approach. *Environ Toxicol Chem* 32(10): 2387-2395.

Grung, M., Källqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit, S., Thomas, K.V. 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMA guideline. *Ecotox Environ Safe* 71: 328-340.

Heijman, S., Sheng, L., Wessels, P., van Dijk, J.C. 2006. Nieuwe zuiveringsopzet voor directe behandeling oppervlaktewater tot drinkwater. *H2O* 17: 43-46.

Heugens, E.H.W., Rila, J.P., Linders, J.B.H.J., Montforts, M.H.M.M., Vermeire, T.G., Wuijts, S. 2008. Probleemstoffen bij de drinkwaterbereiding: stof- en productregistraties in relatie tot de waterkwaliteitsregelgeving. RIVM Rapport 601024001. RIVM, Bilthoven

Hofman-Caris C.H.M. en Beerendonk, E.F. 2011. New concepts of UV/H₂O₂ oxidation. KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein.

Hofman-Caris, R., Harmsen, D., Wols, B., Groot Kormelinck, K., van Pol, W. 2016. Mogelijkheden voor aanvullende zuivering bij WML in pompstation Heel. H2O-Online / 22 februari 2016.

Houtman, C.J., Kroesbergen, J., Lekkerkerker-Teunissen, K., van der Hoek, J.P. 2014. Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci Total Environ.* 496:54-62.

Ieromina O. 2015. Effects of pesticides on aquatic macrofauna in the field. Proefschrift Universiteit Leiden.

Jobling, S., Beresford, N., Nolan, M., Rodgers-Gray, T., Brighty, G.C., Sumpter, J.P., Tyler, C.R. 2002. Altered sexual maturation and gamete production in wild roach (*Rutilus rutilus*) living in rivers that receive treated sewage effluents. *Biol Reprod.* 66:272-281.

Joss, A. 2004. Arzneimittel in Wasser und Abwasser Schlussfolgerungen von POSEIDON. Kooperationsforum Innovation der Wasserwirtschaftsinitiative NRW und der WEDECO AG „Arzneimittelrückstände und endokrin wirksame Stoffe in Trink- und Abwasser - Herausforderungen, Lösungen und Kosten - " Dienstag, 30. März 2004.

Keessen, A.M., Freriks, A.A., Van Rijswick, H.F.M.W. 2010. The Clash of the Titans: The Relation between the European Water and Medicines Legislation. *CMLRev*, 2010 (5), 1429-1454.

Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., Flick, R.W. 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *PNAS* 104(21): 8897-8901.

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. *Integr Environ Assess Manag* 4(4): 399-408.

Kümmerer, K. 2008. *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer, Berlin, Germany.

Küster, A., Adler, N. 2014. Pharmaceuticals in the environment: Scientific evidence of risks and its regulation. *Philos. Trans. R. Soc.*, B 369.

Lahr, J., ter Laak, T., Derksen, A. 2014. Screening van hot spots van nieuwe verontreinigingen. Een pilot studie in bodem, grondwater en oppervlaktewater. Alterra rapport 2538. Alterra, Wageningen.

MARAN (2015). MARAN 2015. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2014. CVI, Lelystad.

Metzger, S., Kapp, H., Seitz, W., Weber, W.H., Hiller, G. en Süssmuth, W. 2005. Entfernung von iodierten Röntgenkontrastmitteln bei der kommunalen Abwasserbehandlung durch den Einsatz von Pulveraktivkohle. *Wasser-Abwasser*, 146 (9), 638-645.

Ministerie van I&M (2014). Beleidsnota drinkwater. Schoon water 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 rapport 270006002. RIVM, Bilthoven.

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 veevoederadditieven. RIVM rapport 601500003/2006. RIVM, Bilthoven.

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 rapport 601500004/2007. RIVM, Bilthoven.

Montforts, M.H.M.M., Keessen, A. 2007. Openbaarheid van milieu-informatie bij registratie van (dier)geneesmiddelen. RIVM Rapport 601500006/2007. RIVM, Bilthoven.

Mudgal, S., DeToni, A., Lockwood, S., Sales, K., Backhaus, T., Sorensen, B.H. 2013. Study on the environmental risks of medicinal products. Final report prepared for Executive Agency for Health and Consumers (DG Santé). BIO Intelligence Service, Paris, France.

Mulder, M. Antakyali, D., Ante, S. 2015. Verwijdering van microverontreinigingen uit effluenten van RWZIs. Een vertaling van kennis en ervaring uit Duitsland en Zwitserland. STOWA rapport 2015-27. STOWA, Amersfoort.

Murray-Smith, R.J., Coombe, V.T., Grönlund, M.H., Waern, F., Baird, J.A. 2012. Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: an environmental quality approach. *Integr Environ Assess Manag* 8(2): 320-330.

Niemuth N.J., Klaper, R.D. 2015. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere* 135: 38-45.

Oosterhuis, M., Sacher, F., Ter Laak, T.L. 2013. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data, *Science of The Total Environment*, 442: 380-388

PBL. Effecten van klimaatverandering in Nederland: 2012. Beleidsstudies. PBL, Bilthoven.

Posthuma, L., De Zwart, D. 2012. Predicted mixture toxic pressure relates to observed fraction of benthic macrofauna species impacted by contaminant mixtures. *Environ Toxicol Chem* 31(9):2175-88

Postma, D.J., Rijs, G.B.J. 2005. Verkenning van de afvalwatersituatie in de siervissector in Nederland. RIZA-werkdocument 2005.132x 2005

Postma, J.F., Keijzers, C.M. 2014. Behavior as response parameter A literature review on the relevance for population sustainability. Rapport 74. Ecofide, Weesp.

Postma, J.F., Keijzers, C.M. 2015. Landelijke screening nieuwe stoffen. Prioritaire en specifiek verontreinigende. Rapport 72. Ecofide, Weesp.

PQR (2004) Nederlands kraanwater, een landelijke publieksmeting. Onderzoek in opdracht van Vewin.

Pronk, W., Biebow, M. en Boller, M. 2004a. Assessment of processing alternatives for source-separated urine. Proceedings World Water Congress and Exhibition, Marrakech, September 2004.

Pronk, W., Palmquist, H., Biebow, M., Boller, M. 2004b. Nanofiltration for the separation of pharmaceuticals from nutrients in source-separated urine. *Water Research* 40 (7) 1405-1412.

Prosser, R.S., Sibley, P.K. 2015. Human health risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in plant tissue due to biosolids and manure amendments, and wastewater irrigation. *Environ Int* 75: 223-233.

Reitsma, M., Brabers, A., Korevaar, J., de Jong, J., van Dijk, M. van Dijk, L. 2013 Een derde van de geneesmiddelengebruikers houdt geneesmiddelen over. Utrecht: NIVEL.

RIWA-Maas. 2015. Jaarrapport 2014 – De Maas. RIWA-Maas, Maastricht.

RIWA-Rijn, 2011. Jaarrapport 2010 – De Rijn. RIWA-Rijn, Nieuwegein.

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

Roorda, J.H., Wortel, N.C., van Dalen, R. 2005. New process for treatment of organically fouled water: experiences with wwtp-effluent. *Desalination*, 178, 141-148.

Rosario-Ortiz, F., Rose, J. Speight, V., von Gunten, U., Schnoor, J. 2016. How do you like your tap water? *Science* 351 (6276): 912-914.

Rundblad, G., Tang, C., Knapton, O., Myzer, M., Tytus, A., Cooke, R., Ragain, L., Breedlove, J.T. 2013. Consumer perceptions and attitudes towards EDCs and PPCPs in drinking water. Water Research Foundation project #4323. Water Research Foundation, Denver, CO, USA.

Sanchez, W., Sremski, W., Piccini, B., Palluel, O., Maillot-Marechal, E., Betoulle, S., Jaffal, A., Ait-Aissa, S., Brion, F., Thyboud, E. 2011. Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. *Environment International* 37(8): 1342-1348.

Sauberplus, 2013. Bekeken augustus 2016.
<http://www.sauberplus.de/index.php/downloads/finish/1-veroeffentlichungen/7-bericht-zum-teilergebnis-des-arbeitspakets-3-2-risikokommunikation-zu-arzneimittelrueckstaenden-im-gewaesserkreislauf-eine-anforderungsanalyse>

Schrap, S.M., Rijs, G.B.J., Beek, M.A., Maaskant, J.F.N., Staeb, J., Stroomberg, G., Tiesnitsch, J. (2003). Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. RIZA rapport 2003.023. RIZA, Lelystad.

Schriks, M., Heringa, M.B., van der Kooi, M.M.E., de Voogt, P., van Wezel, A.P. 2010 Toxicological relevance of emerging contaminants of drinking water quality, *Water Research* 44(2): 461-476.

SDa. 2016. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2015. Trends, benchmarken bedrijven en dierenartsen, en aanpassing benchmarkwaardensystematiek. Autoriteit Diergeneesmiddelen, Utrecht.

STOWA. 2006. Onderzoek MBR Varsseveld. Deelstudie verwijdering bijzondere stoffen. STOWA rapport 2006-06. STOWA, Amersfoort.

STOWA. 2009. 1-Step filter als effluent polishingstechniek. STOWA rapport 2009-34. STOWA, Amersfoort.

STOWA. 2014. Ecologische Sleutelfactoren. Begrip van het watersysteem als basis voor beslissingen. STOWA Rapport 2014-19. STOWA, Amersfoort.

STOWA. 2016. Integrale aanpak medicijnresten begint vruchten af te werpen. In: STOWA Ter info. Nieuwsbrief 62, winter 2016. STOWA, Amersfoort.

TECHNEAU (2007) Consumer trust and confidence. An overview. D 6.1.2. European commission 6th framework program.

Ter Laak T.L., Hofs B., De Jongh C.M., Wols B., Hofman-Caris R. 2011. Selecting relevant pharmaceuticals for monitoring, risk assessment and removal studies, version 1. KWR Watercycle Reserach Institute, Nieuwegein.

Ter Laak, T., Baken. K. 2014. The occurrence, fate and ecological and human health risks of metformin and guanylurea in the water cycle - A literature review. KWR Watercycle Research Institute & Rijkswaterstaat. Nieuwegein, The Netherlands. KWR 2014.001

Ter Laak, T., Baken, K., Büscher, C. 2015. Pharmaceuticals in the environment – science and policy. BTO 2015.041

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.

Tok, S., Hoppenheidt, K. 2006. Biologische und photolytische Deiodierung von Iopromid und Iopamidol. Workshop 'Separate collection of iodinated x-ray Contrast Media and their Transformation', Berlijn, 27 March 2006.

TU Delft, 2016. Water Treatment. Water Treatment Schemes. Lecture notes. Bekeken op 25 februari 2016.
<http://ocw.tudelft.nl/fileadmin/ocw/courses/DrinkingWaterTreatment1/res00059/embedded/!54532057617465722074726561746d656e7420736368656d657332303037.pdf>

Türk, J. 2006. Abbau von Pharmazeutika in Krankenhausabwasser - Teilströmen mittels AOP. Workshop 'Separate collection of iodinated x-ray Contrast Media and their Transformation', Berlijn, 27 March 2006.

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 rapport 609715002/2008. RIVM, Bilthoven.

Van der Aa, N.G.F.M., van Vlaardingen, P.L.A., van Leeuwen, L.C., Post, M. 2011. Assessment of potential risks of 11 pharmaceuticals for the environment using environmental information from public databases. RIVM rapport 601711003. RIVM, Bilthoven.

Van der Aa, N.G.F.M., Janssen, P.J.C.M., Verbruggen, E.M.J., Smit, C.E. 2012. Risicobeoordeling gecombineerde effecten van individuele stoffen in drinkwater. Meetdata Nederlands drinkwater 1996-2008. RIVM briefrapport 703719086. RIVM, Bilthoven.

Van der Aa, N.G.F.M., Tangena, B.T., Wuijts, W., de Nijs, A.C.M. 2015a. Scenario's drinkwatervraag 2040 en beschikbaarheid bronnen. RIVM rapport 2015-0068. RIVM, Bilthoven.

Van der Aa, N.G.F.M., Moermond, C.T.A., Meijers, E., Bak-Eijsberg, C.I. 2015b. Drinkwaterbereiding uit oppervlaktewater: verkennende analyse herkomst vier geneesmiddelen: Carbamazepine, metoprolol, metformine, amidotrizoïnezuur. RIVM rapport 2014-059. RIVM, Bilthoven.

Van der Hoek, J.P. 2012. Topkwaliteit drinkwater: nimmer vanzelfsprekend. Oratie TU Delft 27 januari 2012.

Van der Linden A.M.A., Kruijne, R., Tiktak, A., Vijver, M.G. 2012. Evaluatie van de nota Duurzame gewasbescherming. Deelrapport Milieu. RIVM Rapport 607059001/2012. RIVM, Bilthoven.

Van Dijk, L., van der Maat, M., Salimans, R., Bouvy, M. 2010. De balans tussen verkrijgbaarheid en veiligheid. Evaluatie van de indeling van zelfzorggeneesmiddelen en de rol van drogist en apotheek bij de verstrekking. NIVEL, Utrecht.

Van Donk, E., Peacor, S., Grosser, K., De Senerpont Domis, L.N., Lüring, M. 2016. Pharmaceuticals May Disrupt Natural Chemical Information Flows and Species Interactions in Aquatic Systems: Ideas and Perspectives on a Hidden Global Change. *Rev Environ Contam T*: 238: 91-105.

Van Vlaardingen, P.L.A., de Poorter, L.R.M., Fleuren, R.H.L.J., Janssen, P.J.C.M., Posthuma-Doodeman, C.J.A.M., Verbruggen, E.M.J., Vos, J.H. 2007. Environmental risk limits for twelve substances, prioritised on the basis of indicative risk limits. RIVM rapport 601782003/2007. RIVM, Bilthoven.

Van Voorthuizen, E., Overgoor, C., de Buissonje, F., Verdoes, N., Hoeksma, P., Van Herpen, F., Leeuwis-Tolboom, J. 2016. Achtergronddocument vergunningenbeleid voor lozingen van afvalwater uit mestverwerkingsinstallaties'. Royal HaskoningDHV/WUR-rapport WATBE3311R001F01WW.

Vergouwen, L., Mulder, M., Oomens, A., Rooijmans, D. 2011a. Zuivering geneesmiddelen uit afvalwater. Rapport W&E-1031332-LV/jj. Grontmij, Houten.

Vergouwen, A.A., Pieter, B.J., Kools, S. 2011b. Zorg Deel C. Eindrapportage. STOWA rapport 2011-02. STOWA, Amersfoort.

Vergouwen, A.A., Hehenkamp, M.J., Vissers, M.J.M., Jannink, B.H. 2011c. Gebiedsstudie geneesmiddelen provincie Utrecht. STOWA rapport 2011-09. STOWA, Amersfoort.

Verliefde, A.R.D. 2008. Rejection of organic micropollutants by high pressure membranes (NF/RO). Proefschrift TU Delft, Delft.

Versteegh J.F.M., Stolker, A.A.M., Niesing, W., Muller, J.J.A. 2003. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. RIVM rapport 703719004/2003. RIVM, Bilthoven.

Versteegh J.F.M., van der Aa, N.G.F.M., Dijkman, E. 2007. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. RIVM rapport 703719016/2007. RIVM, Bilthoven.

Vestel, J.A., Caldwell, D.J., Constantine, L., D'Aco, V.J., Davidson, T., Dolan, D.G., Millard, S.P., Murray-Smith, R., Parker, N.J., Ryan, J.J., Straub, J.O., Wilson, P. 2016. Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem* 35 (5): 1201-1212.

Vethaak A.D., Rijs, G.B.J., Schrap, S.M., Ruiter, H., Gerritsen, A., Lahr, J. 2002. Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands - Occurrence, Potency and Biological Effects. RIZA/RIKZ rapport 2002.001. RIZA, Lelystad.

Vewin (2013). Water in zicht 2012 – Bedrijfsvergelijking drinkwatersector. Vewin nr. 2013/119/6281. Accenture Nederland in opdracht van Vereniging van Waterbedrijven in Nederland.

Vissers, M., Vergouwen, L., Hoegen, S. 2014. Quick scan geneesmiddelen Provincie Gelderland. Grond- en oppervlaktewaterkwaliteit geneesmiddelen. Grontmij, De Bilt.

Vissers, M. en van Gelderen, J. 2016. Nieuw inzicht in geneesmiddelen en nieuwe stoffen in het grondwater van de provincie Utrecht. H2O-Online, 24 februari 2016.

Vos, J., Smit, E., Kalf, D., Gylstra, R. 2015. Normen voor het waterkwaliteitsbeheer: wat kun, mag en moet je er mee? H2O-online, 14 december 2015.

WHO, 2012. Pharmaceuticals in Drinking-water. Publicatie WHO/HSE/WSH/1. WHO, Geneve.

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.

Wuijts, S., Büscher, C.H., Zijp, M.C., Verweij, W., Moermond, C.T.A., de Roda Husman, A.M., Tangena, B.H., Hooijboer, A. 2011. Toekomstverkenning Drinkwatervoorziening in Nederland. RIVM-rapport 609716001. RIVM, Bilthoven.

Wuijts, S., Bak-Eijsberg, C.I., van Velzen, E.H., van der Aa, N.G.F.M. 2012. Effecten klimaatontwikkeling op de waterkwaliteit bij innamepunten voor drinkwater. Analyse van stofberekeningen. Rapport 609716004/2012. RIVM, Bilthoven.

Bijlage 1: Huidige en innovatieve zuiveringstechnieken

Hoe wordt het afvalwater in Nederland gezuiverd?

In rioolwaterzuiveringsinstallaties worden eerst de vaste delen uit het water verwijderd. Vervolgens wordt het afvalwater behandeld in de biologische zuivering, vaak een actief slibinstallatie, waarin vlokkelig bacteriemateriaal in grote tanks wordt belucht en het opgeloste organisch materiaal afbreekt. Verwijdering van stikstof en fosfaat vindt tegelijk met de verwijdering van organisch materiaal plaats of in een nageschakeld proces. De zuiveringsstappen in een RWZI zijn niet specifiek ontworpen om organische microverontreinigingen, zoals geneesmiddelen, te verwijderen. Dit zou in de toekomst kunnen worden gedaan door het effluent te behandelen met geavanceerdere zuiveringsmethoden, zoals geavanceerde oxidatie, membraanfiltratie, actief koolfiltratie of het 1-STEP filter.

Rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZIs) zuiveren het afvalwater uit huishoudens en bedrijven. De RWZIs verwijderen organische stof en nutriënten (stikstof en fosfaat) uit het afvalwater. Ze zijn niet bedoeld voor de verwijdering van organische microverontreinigingen. De processen van een traditionele RWZI worden hieronder kort beschreven. Na de laatste nabezinktank wordt het effluent geloosd op het oppervlaktewater.

Eerste stap: verwijdering vaste stoffen

In eerste stap wordt het afvalwater gezuiverd van (vaste) stoffen, zoals plastic, bladeren, vet en zand, door bezinking en opdrijving. Dit gebeurt met grofvuilroosters, zandvangsers en voorbezinktanks.

Tweede stap: biologische zuivering

In de tweede zuiveringsstap wordt het mechanisch voorgezuiverde water in beluchtingstanks in contact wordt gebracht met biologische slibvlokken. De bacteriën hierin breken het organisch materiaal af. De hoeveelheid bacteriemateriaal neemt door groei van de bacteriën toe, waardoor extra biologisch actief slib gevormd wordt. In de nabezinktank wordt het gezuiverde water gescheiden van het slib en wordt een deel van het slib teruggeleid naar de beluchtingstank. Het overige deel van het slib wordt verwerkt en afgevoerd. Een actief slibinstallatie is de meest toegepaste vorm van rioolwaterzuivering.

Derde stap: verwijdering nutriënten

De derde stap is een uitbreiding van tweede stap, waarbij specifiek nutriënten zoals stikstof en fosfaat uit het afvalwater worden verwijderd. Afhankelijk van de RWZI vindt tertiaire zuivering plaats in dezelfde tanks als secundaire zuivering of in een nageschakelde tank. Voor tertiaire zuivering zijn extra voorzieningen nodig, waaronder een aangepaste sturing van de beluchting, voorzieningen om het water terug te pompen van het einde van de beluchting naar het begin, en aparte zuurstofloze tanks of onbeluchte zones in een beluchtingstank. Hierdoor is het mogelijk om ammonium biologisch om te zetten in nitraat en vervolgens

onder zuurstofloze omstandigheden in stikstofgas, dat uit het water ontsnapt. Fosfaat kan gedeeltelijk uit het afvalwater worden opgenomen door speciale fosfaatbindende bacteriën. Daarnaast vindt vaak chemische fosfaatverwijdering plaats door toevoeging van ijzer- of aluminiumzouten. Er wordt dan een ijzer- of aluminiumfosfaatneerslag gevormd, die in een bezinktank wordt verwijderd.

Zuivering van organische verontreinigingen

De eerste drie zuiveringsstappen zijn niet specifiek ontworpen om geneesmiddelen en andere verontreinigingen te zuiveren. Desondanks wordt gemiddeld 65% van de vracht geneesmiddelen gedurende deze stappen gezuiverd. Vanwege de verschillende eigenschappen van geneesmiddelen is de variatie in zuivering echter zeer groot: sommige geneesmiddelen worden in de RWZI voor 100% afgebroken, anderen helemaal niet.

Innovatieve technieken voor de behandeling van RWZI effluent *Geavanceerde oxidatietechnieken*

Onder geavanceerde oxidatie (AOP) worden combinaties verstaan als UV/ waterstofperoxide, Ozon/UV, Ozon/ waterstofperoxide. Er is 60% verwijdering van geneesmiddelen door ozonbehandeling aangetoond (Pronk et al., 2004a). Dit percentage hangt onder meer af van de toegediende ozondosis, type geneesmiddelen en de aanwezigheid van ander organisch materiaal. Andere organische stoffen worden ook deels afgebroken. Ozon is bij hogere dosering ook effectief op röntgencontrastmiddelen. Op RWZI Groote Lucht van het Hoogheemraadschap van Delfland wordt een ozon pilotinstallatie geplaatst voor de behandeling van het effluent. Daarnaast worden op RWZI Horstermeer van Waternet de mogelijkheden verkend om de effectiviteit van het actiefkool in het filterbed van het 1-stepfilter op deze zuivering te verhogen door ozondosering (STOWA, 2016). Met waterstofperoxide zijn in Duitsland goede resultaten behaald voor de afbraak van geneesmiddelen in geconcentreerd ziekenhuisafvalwater (Türk, 2006). Cytostatica worden met waterstofperoxide (en UV) bij 30°C binnen 30 minuten volledig afgebroken, antibiotica binnen 20 minuten en hormonen binnen 40 minuten. Ander organisch stof wordt ook deels afgebroken (Derksen et al., 2007). Met UV-behandeling is veel ervaring als methode voor desinfectie. Over de behandeling van (geconcentreerd) afvalwater voor de verwijdering van geneesmiddelen is weinig bekend. Met UV-behandeling is vergaande deïodering van ziekenhuisafvalwater mogelijk, maar de blootstelling van het afvalwater aan UV licht moet relatief lang (enkele uren) duren (Tok en Hoppenheidt, 2006).

Fysische technieken

Membraanfiltratie is een scheidingsmethode op grond van deeltjesgrootte (micro- en ultrafiltratie) en op grond van molecuulgewicht (nanofiltratie en reverse osmosis). Geneesmiddelen zullen door micro- en ultrafiltratie niet worden tegengehouden, omdat de molecuulgrootte van deze middelen te klein is. Nanofiltratie en reverse osmosis zijn wel in staat om een groot gedeelte van de geneesmiddelenresten tegen te houden (Derksen et al., 2007). Voor de nabehandeling van effluent van RWZIs lijkt de toepassing van nanofiltratie (NF) mogelijk, maar kostbaar. Geneesmiddelen worden

voor 50% tot 90% verwijderd (Roorda et al., 2005). Pronk et al. (2004a en 2004b) beschrijven onderzoek naar de verwijdering van aan urine gedoseerde ethinylestradiol (het actieve bestanddeel uit de pil), de bètablokker propranolol, de pijnstillers ibuprofen en diclofenac en het anti-epilepticum carbamazepine. Van deze stoffen werd 92%-98% door het NF-membraan tegengehouden. Een nadeel bij deze techniek is de vrijkomende geconcentreerde afvalstroom (brijn), dat ook verwerkt zal moeten worden. Dit is een kostenverhogende factor (Derksen et al., 2007).

MBR

In 2005 is in Varsseveld een membraanbioreactor (MBR) in gebruik genomen ten behoeve van een vergaande zuivering van huishoudelijk afvalwater. Een MBR is gebaseerd op een conventioneel afvalwaterproces, maar de afscheiding van het actief slib gebeurt door filtratie met membranen in plaats van door bezinking in nabezinktanks. De werking van de MBR-installatie is onder andere onderzocht op verwijdering van geneesmiddelen. Zuiveringsrendementen voor geneesmiddelen met de MBR in Varsseveld bleken zeer wisselend te zijn (STOWA, 2006). Uit een vergelijking tussen de effluentkwaliteit van Varsseveld (met MBR) en twee conventionele RWZIs blijkt dat concentraties geneesmiddelen in dezelfde range liggen (STOWA, 2006). Een MBR verwijdert geneesmiddelen dus niet duidelijk beter dan een conventionele RWZI.

Actiefkoolfiltratie

Adsorptie van geneesmiddelen aan actief kool kan door dosering van poederkool in het water of doorstromen van een korrelkoolreactor. Als nageschakelde techniek voor de behandeling van RWZI-effluent zijn er goede pilotresultaten behaald, en op een enkele RWZI is deze techniek full-scale ingezet. Op een RWZI in Duitsland is een goede verwijdering (>90%) van röntgencontrastmiddelen aangetoond (Metzger et al., 2005). Ook voor andere geneesmiddelenresten kan een vergaande reductie worden behaald (Joss, 2004). Uit RWZI-effluent is tot meer dan 90% verwijdering aangetoond (Derksen et al., 2007).

Mede op basis van de goede ervaringen met poeder actief kool in Zwitserland wordt deze maatregel nu ook in Nederland beproefd. Er wordt nagegaan in hoeverre het doseren van poeder actief kool in actiefslibtanks bijdraagt aan kosteneffectieve verwijdering van geneesmiddelen en andere microverontreinigingen onder Nederlandse praktijkomstandigheden (STOWA, 2016).

In Apeldoorn is na het effluent van een conventionele RWZI een pilot met een actief kool filter geplaatst, gevolgd door nanofiltratie. Het actief koolfilter verwijdert de meeste geneesmiddelen met een rendement tussen 36 en 83%. Nanofiltratie zorgt voor (een geringe) extra verwijdering (STOWA, 2006).

1-STEP filter

Het One Step total effluent polishing (1-STEP) filter is een nieuw ontwikkeld neerwaarts doorstroomd vastbedfilter dat vijf behandelingsstappen combineert: coagulatie, vlokvorming, filtratie, denitrificatie en actiefkool-adsorptie. Het vast bed bestaat uit actief kool. Hiermee kunnen geneesmiddelen uit RWZI effluent worden verwijderd.

In een onderzoek beschreven in STOWA (2009) wordt de proefinstallatie gevoed met water uit de afloop nabezinktank (NBT) van de RWZI Horstermeer. Er is een groot verschil tussen de verwijdering van verschillende geneesmiddelen in het 1-STEP filter. Deze is 31-82% na filtratie van 4600 bedvolumes (standtijd 4 maanden) en 0-21% na 32000 bedvolumes (standtijd 11 maanden), afhankelijk van de stoffeïenschappen. De resultaten laten een duidelijk effect zien van de standtijd op het verwijderingsrendement van een geneesmiddel. Waternet past de 1-STEP filter inmiddels toe als nabehandeling op RWZI Horstermeer, met als primaire doel nitraat en fosfaat vergaand te verwijderen (STOWA, 2009).

Hoe wordt het drinkwater in Nederland gezuiverd?

Drinkwater wordt in Nederland bereid uit grondwater of oppervlaktewater. Een standaard grondwaterzuivering bestaat uit beluchtings- en filtratiestappen die vooral bedoeld zijn voor de verwijdering van ijzer, mangaan en ammonium. Grondwater is een aantrekkelijke bron voor de productie van drinkwater, omdat het microbiologisch betrouwbaar is en meestal goed beschermd tegen invloeden van buitenaf. Daarom is de behandeling tot drinkwater relatief eenvoudig en goedkoop. Kwalitatief goed grondwater is echter niet overal in Nederland beschikbaar. Geneesmiddelen worden ook in grondwater aangetroffen.

Een oppervlaktewaterzuivering is gecompliceerder, omdat er meer verschillende soorten verontreinigingen, zowel chemisch als biologisch, in oppervlaktewater aanwezig kunnen zijn. Veelvoorkomende processen in de oppervlaktewaterzuivering zijn verwijdering van zwevende stof door vlokvorming met een vlokmiddel, filtratie, desinfectie, actiefkoolfiltratie voor de verwijdering van microverontreinigingen en een einddesinfectie. In de moderne drinkwaterzuivering wordt ook steeds meer gebruikt gemaakt van membraanfiltratie en geavanceerde oxidatie door middel van UV/H₂O₂. Met dit laatste proces worden organische microverontreinigingen afgebroken.

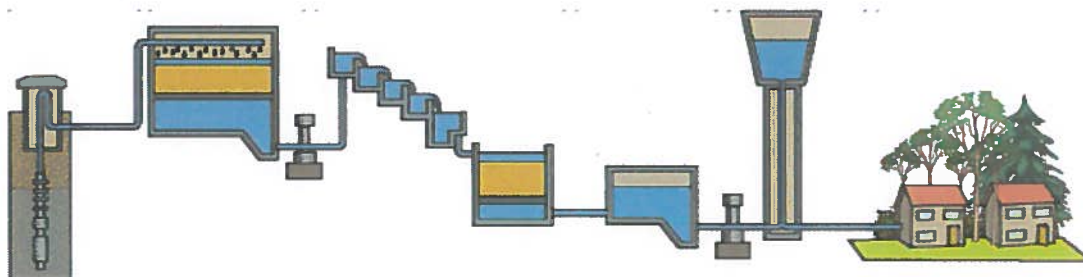
In Nederland wordt drinkwater geproduceerd uit zowel grond- als oppervlaktewater. Ongeveer 60% van het drinkwater in Nederland wordt bereid uit grondwater, 40% uit oppervlaktewater. Oppervlaktewaterwinningen (waaronder ook oevergrondwaterwinningen) voorzien West-Nederland, een deel van Limburg en een deel van Groningen van drinkwater. Grondwater vormt de voornaamste bron voor drinkwater in de rest van Nederland.

Zuivering van grondwater

Grondwater wordt beschouwd als de meest aantrekkelijke bron voor de productie van drinkwater, omdat het microbiologisch betrouwbaar is en meestal goed beschermd tegen invloeden van buitenaf. Daarom is de behandeling tot drinkwater relatief eenvoudig en goedkoop. Kwalitatief goed grondwater is echter niet overal in Nederland beschikbaar (Van der Aa et al., 2015a). Grondwater is niet vrij van microverontreinigingen. Ook geneesmiddelen worden geregeld in grondwater aangetroffen.

In Figuur 1-1 is een typische zuivering voor de bereiding van drinkwater uit grondwater weergegeven (TU Delft, 2016). Achtereenvolgens zijn te

zien: de winningsput, het voorfilter, cascade/nafilter, de reinwaterreservoir, de watertoren en aflevering bij de consumenten.



Figuur 1-1. Voorbeeld van drinkwaterbereiding uit grondwater (TU Delft, 2016).

Tijdens de beide filtratiestappen worden door middel van beluchting/ontgassing en filtratie ijzer, mangaan en ammonium uit het (zuurstofloze) grondwater verwijderd. Tevens vindt ontgassing plaats van eventueel aanwezig methaan, koolzuurgas en zwavelwaterstof. Het proces is niet toegerust op het verwijderen van medicijnresten. De watertoren is tegenwoordig meestal vervangen door pompinstallaties die het leidingnet op druk houden.

Zuivering van oppervlaktewater

Oppervlaktewater bevat meer chemische en microbiologische verontreinigingen dan grondwater. Wanneer oppervlaktewater wordt gebruikt voor de productie van drinkwater, zijn er daarom meer zuiveringsstappen nodig dan wanneer grondwater wordt gebruikt. Deze stappen bestaan over het algemeen uit (De Moel et al., 2005):

- een voorraadbekken met voldoende water voor een overbruggingstijd van 1-3 maanden, zodat een innamestop mogelijk is bij ernstige verontreiniging van de rivier
- een procesbekken met een verblijftijd van circa 1 maand, waarin een aanzienlijke zelfreiniging optreedt (bezinking zwevende stof, oxidatie van ammonium)
- verwijdering van zwevende stof door vlokvorming en vlokverwijdering door filtratie, eventueel voorafgegaan door bezinking of opdrijving
- primaire desinfectie door een minimale hoeveelheid chloor of ozon.
- verwijdering van microverontreinigingen door middel van actiefkoolfiltratie
- secundaire desinfectie met een minimale hoeveelheid chloor, chloordioxide of m.b.v. UV-straling.

In de moderne drinkwaterzuivering wordt ook steeds meer gebruikt gemaakt van membraanfiltratie. Ultra- en microfiltratie verwijderen vooral grovere bestanddelen, zoals zwevende stof, cysten en bacteriën. Nanofiltratie verwijdert ook tweewaardige ionen, zoals calcium en sulfaat, grotere organische stoffen en de meeste microverontreinigingen. Omgekeerde osmose houdt ook eenwaardige ionen tegen.

Het gebruik van UV/H₂O₂ (peroxide) bij de drinkwaterzuivering is ook in opmars. Hiermee worden sterk oxiderende hydroxylradicalen gevormd,

die micro-organismen inactiveren en organische microverontreinigingen omzetten.

Bijlage 2. Verwijderingspercentages in RWZIs

Tabel 2-1. Verwijderingspercentages op basis van metingen bij RWZIs.

stofnaam	Gemiddeld verwijderingspercentage (\pm SD) [bron: Vergouwen et al., 2011b]
metformine	89 (15)
dipyridamol	96 (4)
lidocaïne	22 (13)
benzafibraat	93
sotalol	19 (19)
metoprolol	26 (18)
bezafibraat	64 (35)
gemfibrozil	48 (32)
trimethoprim	8 (18)
sulfamethoxazol	76 (35)
diclofenac	29 (23)
ibuprofen	96 (5)
naproxen	84 (23)
ketoprofen	49 (13)
carbamazepine	9 (17)
gabapentine	15 (13)
levetiracetam	84 (24)
pipamperon	58 (39)
clozapine	56 (21)
quetiapine	87 (12)
oxazepam	18 (34)
	Range verwijderingspercentage (en mediaan) [bron: Schrap et al., 2003]
azitromycine	22-59 (27)
claritromycine	6-63 (19)
oxytetracycline	89-96 (92)
sulfamethoxazol	2-43 (25)
trimethoprim	13-49 (23)
amidotrizoïnezuur	7-22 (8)
jomeprol	3-86 (9)
jopromide	50- > 71 (61)
pijnstillers (analgetica)	60-100
anti-epileptica	50
cholesterolverlagende middelen	69-76
hart- en vaatmiddelen (betablokkers)	11-70

Bijlage 3. Meetgegevens en risicoquotiënten voor geneesmiddelen in effluent en oppervlaktewater

Monitoringsdata

Als bron voor de monitoringsgegevens van effluent (Tabel 3-1) is gebruik gemaakt van de Watson database³⁴ met gegevens uit 2013 en 2014. Als bron voor de monitoringsgegevens van oppervlaktewater (Tabel 3-2) is gebruik gemaakt van de database in het Waterkwaliteitsportaal³⁵ van het informatiehuis Water met gegevens uit 2014 van de waterschappen en andere waterbeheerders. Deze laatste database bevat alle mogelijke monitoringsdata van watersystemen (bv. ook doorzicht, en nitraat) en geneesmiddelen zijn niet apart aangemerkt als geneesmiddel. Daarom kan het zijn dat in onze analyse niet alle geneesmiddelen uit deze dataset gehaald zijn. De geneesmiddelen uit de Watson database en de geneesmiddelen die ook in de Norman lijst stonden (zie hieronder bij effectgegevens) zijn opgezocht. Dat zijn in totaal meer dan 200 verschillende stoffen. Vanwege de bewerkelijkheid is alleen 2014 nagezocht in het Waterkwaliteitsportaal. De hier gepresenteerde gegevens zijn daardoor een momentopname, die bepaald wordt door keuze, in dat jaar, van de te analyseren stoffen (doorgaans wordt slechts een fractie van alle mogelijk stoffen gezocht), de meetlocaties (die niet per se het meest relevant zijn voor geneesmiddelen), beschikbaarheid ecotox-gegevens (niet alle geneesmiddelen zijn geselecteerd) en de meetresultaten van dat ene jaar. Een beter beeld kan verkregen worden met metingen over meerdere jaren, om zodoende van meer stoffen inzicht te krijgen in variaties of trends in ruimte en tijd.

Alle metingen van alle locaties zijn samengevoegd (effluent en oppervlaktewater apart). Van alle geneesmiddelen die drie of meer keer boven de rapportagegrens³⁶ zijn gemeten is het gemiddelde, de minimum en de maximum concentratie gerapporteerd.

Veilige concentraties

Het RIVM heeft voor de risicoschatting geen eigen normen afgeleid. Er is gebruik gemaakt van openbare bronnen met bestaande risicogrenzen (veilige concentraties; ook wel *predicted no effect concentrations* (PNECs) of *environmental quality standards* (EQSs) genoemd). Voor sommige geneesmiddelen zijn meerdere veilige concentraties beschikbaar (zie tabel 3-3). Bij de keuze voor de te gebruiken veilige concentratie is een prioritering gemaakt. Eerst zijn door het RIVM afgeleide gedegen normen (carbamazepine, metoprolol, metformine) en normvoorstellen die zijn gedaan in het kader van prioritering onder de Kaderrichtlijn water gebruikt. In de overige gevallen zijn getallen gebruikt uit de publieke literatuur, de Norman database, de fass.se website of de AstraZeneca website. Wanneer meerdere veilige

³⁴ www.emissieregistratie.nl

³⁵ <https://www.waterkwaliteitsportaal.nl/Beheer/Rapportage/Bulkdata>

³⁶ De rapportagegrens is de concentratie van een stof in water die met de huidige analysetechnieken betrouwbaar kan worden aangetoond

concentraties per stof beschikbaar waren, is de laagste (meest kritische) waarde gebruikt. In eerste instantie zijn de veilige concentraties gebruikt die zijn afgeleid met behulp van chronische toxiciteitstesten. Wanneer deze er niet waren, is gebruik gemaakt van veilige concentraties die zijn afgeleid met acute toxiciteitstesten en een hogere veiligheidsfactor. Veilige concentraties die in het Norman netwerk bepaald zijn aan de hand van modelberekeningen, zijn niet gebruikt in de risicoschatting, maar ter informatie wel opgenomen in de tabel.

Risicoquotiënt

Een risicoquotiënt wordt bepaald door de gemeten concentraties te delen door de veilige concentratie. Wanneer dit risicoquotiënt boven de 1 is, is er een risico.

Uitdagingen rondom de risicoschatting

Er zijn een aantal uitdagingen rondom de hier gepresenteerde risicoschatting.

- De meetgegevens zijn geleverd door verschillende instanties. Het aantal monitoringspunten en -momenten verschilt sterk per stof. Voor sommige stoffen is de gemiddelde concentratie dus gebaseerd op maar drie analyses, voor andere stoffen betreft dit meer dan 100 metingen.
- Van veel geneesmiddelen ontbreken monitoringsgegevens.
- Het gemiddelde in de Watson database is een gemiddelde van alle metingen boven en onder de rapportagegrens. Metingen onder de rapportagegrens zijn in deze database op nul gesteld. Deze metingen worden in de onderliggende rapportage genegeerd, omdat ze geen kwantitatief meetpunt vertegenwoordigen. Het gemiddelde uit de Watson database is gecorrigeerd door het gemiddelde te nemen van alle metingen boven de rapportagegrens²¹, metingen waarin de stof niet of beneden de rapportagegrens is aangetroffen tellen niet mee in de berekening. De risicoschatting heeft dus betrekking op de locaties en tijdstippen waar het geneesmiddel is aangetroffen boven de rapportagegrens. - Normaliter wordt de veilige concentratie vergeleken met de jaargemiddelde concentratie. De jaargemiddelde concentratie wordt bepaald door het gemiddelde te nemen van 12 maandelijkse of bemonsteringen per locatie. In dit geval is de dataset dusdanig gevarieerd, dat van een jaargemiddelde concentratie geen sprake is. Het is echter aannemelijk dat geneesmiddelen continu geloosd worden en dat eventuele pieken dus ook langer duren dan een aantal dagen. In dat geval is de maximaal gemeten concentratie wellicht een betrouwbaarder schatting van een 'realistic worst-case' situatie dan een gemiddelde van enkele metingen. In de onderzochte dataset blijken de maximale concentraties geen extreme pieken te representeren: ze niet veel hoger dan de gemiddelde concentraties.
- Bij het bepalen van de risicoquotiënten is geen rekening gehouden met de aanwezigheid van metabolieten of afbraakproducten. Hier zijn geen specifieke veilige concentraties voor afgeleid, en vaak worden ze ook niet opgenomen in het analysepakket. Van sommige stoffen zoals diclofenac en carbamazepine is echter bekend dat ook de afbraakproducten

nog biologisch actief zijn en effecten op organismen in het milieu kunnen veroorzaken. Van andere afbraakproducten, zoals guanylurea (afbraakproduct van metformine), zijn helemaal geen gegevens bekend terwijl het wel zeer geregeld wordt aangetroffen (Ter Laak en Baken, 2014).

- Op sommige locaties heeft het effluent een zeer grote invloed op de waterkwaliteit, vooral in die wateren waar het effluent vrijwel niet verdund wordt. De monitoringsgegevens voor oppervlaktewater zijn grotendeels afkomstig van KRW monitoringslocaties. Dit zijn in de regel grotere wateren die niet specifiek zijn gekozen vanwege hun blootstelling aan geneesmiddelen. Om ruimtelijke en temporele variatie in beeld te brengen is gebiedsgerichte modellering nodig.
- De schatting van de vracht naar het oppervlaktewater is een best guess' op basis van een zeer kleine groep stoffen. Er zijn circa 2000 werkzame stoffen, waarvoor de 14 stoffen uit de ER model staan. Het tonnage van deze stoffen is ook maar 11% van dat van alle stoffen. Dit betekent dat alleen al een handvol stoffen met een zeer lage of zeer hoge verwijdering, in combinatie met een relatief hoog verbruik, tot een heel andere emissie kunnen leiden. De bandbreedte van de schatting ligt tussen de 17 ton (voor de 14 stoffen) en 3500 ton (het totale verbruik).
- De studies en de aanpak die onderliggend zijn aan de veilige concentraties uit externe bronnen zijn niet door RIVM getoetst. Zeker wanneer acute gegevens gebruikt zijn voor de afleiding of wanneer modelberekeningen zijn gebruikt, is de onzekerheid rondom de veilige concentratie erg groot. Risicoquotiënten die gebaseerd zijn op deze modelberekeningen (schuingedrukt in de tabel) zijn dan ook niet meegenomen in de uiteindelijke figuur in de hoofdtekst.

Tabel 3-1. Metingen en risicoquotiënten (RQ) in effluent. Rood gedrukte geneesmiddelen hebben een RQ hoger dan 1, en vormen een risico voor de waterkwaliteit.

Stofnaam	PNEC	Effluent				
		Min ^a - Max	Gem ^b	% aanwezig boven RG	RQ (gem. waarde)	RQ (max waarde)
	µg/L	µg/L	µg/L	(n/n) ^c		
amidotrizoïnezuur	130 ^d	<RG - 0.2	0.147	6 (3/47)	0.0011	0.0015
atenolol	148 ^{e,f}	0.018 - 0.43	0.237	100 (4/4)	0.0016	0.0029
bezafibraat	1000 ^f	< RG - 0.11	0.042	25 (12/49)	0.0000	0.0001
carbamazepine	0.5 ^g	0.039 - 2.0	0.561	100 (49/49)	1.12	4.00
claritromycine	0.04 ^h	< RG - 0.4	0.127	75 (35/47)	3.17	10.0
clindamycine	-	< RG - 0.15	0.055	36 (16/45)	-	-
clozapine	-	< RG - 0.24	0.097	55 (11-20)	-	-
diclofenac	0.1 ⁱ	< RG - 1.1	0.257	97 (67/69)	2.57	11.0
dipyridamol	2.4 ^h	< RG - 4.1	0.906	38 (17/45)	0.378	1.71
gabapentine	5 ^d	0.16 - 2.5	0.989	100 (45/45)	0.198	0.500
gemfibrozil	1.5 ^j	< RG - 0.52	0.363	75 (3/4)	0.242	0.347
hydrochloorthiazide	6.3 ^m	< RG - 5.6	1.692	60 (28/47)	0.269	0.889
irbesartan	704 ^h	0.07 - 5.1	1.467	100 (45/45)	0.0021	0.0072
jopamidol	1.252 ^k	< RG - 32	5.75	21 (10/47)	4.59^k	25.6^k
ketoprofen	0.5 ^d	< RG - 0.017	0.012	9 (4/47)	0.0245	0.0340
lidocaïne	81.7 ^h	< RG - 0.19	0.083	88 (41/49)	0.0010	0.0023
metformine	780 ^g	0.19 - 6.6	1.63	100 (10/10)	0.0021	0.0085
metoprolol	62 ^g	0.078 - 4.1	1.14	100 (69/69)	0.0183	0.0661
naproxen	0.64 ^h	0.009 - 0.5	0.203	100 (4/4)	0.317	0.781
oxazepam	215.3 ^k	< RG - 0.84	0.294	96 (64/67)	0.0014 ^k	0.0039 ^k
pipamperon	9808 ^k	0.58	0.247	23 (3/13)	0.0000 ^k	0.0001 ^k
sotalol	47.88 ^k	0.044 - 4.5	0.932	100 (49/49)	0.0195 ^k	0.0940 ^k
sulfamethoxazol	0.118 ^l	< RG - 0.24	0.111	86 (42/49)	0.940	2.03
trimethoprim	16 ^{j,l}	< RG - 0.88	0.158	88 (43/49)	0.0099	0.0550
valsartan	560 ^h	3.6	0.672	54 (24/44)	0.0012	0.0064

^a <RG = Beneden rapportagegrens³⁶

^b Gemiddelde van alle waardes boven rapportagegrens. Waardes beneden rapportagegrens zijn niet meegenomen.

^c n/n = n geanalyseerd / n aangetroffen boven rapportagegrens

^d Norman database (Peter von der Ohe, UmweltBundesAmt, persoonlijke mededeling)

^e AstraZeneca data (www.astrazeneca.com)

^f Vestel et al., 2016

^g Moermond, 2014

^h www.fass.se

ⁱ EQS dossier (European Commission, 2011a)

^j Agerstrand and Ruden, 2010

^k PNEC gebaseerd op QSAR schatting (Norman database)

^l Grung et al., 2008

^m Murray-Smith et al, 2012

Tabel 3-2. Metingen en risicoquotiënten (RQ) in oppervlaktewater. Rood gedrukte geneesmiddelen hebben een RQ hoger dan 1.

Stofnaam	PNEC	Oppervlaktewater				RQ (gem. waarde)	RQ (max. waarde)
		Max ^a	Gem ^b	% aanwezig boven RG	(n/n) ^c		
	µg/L	µg/L	µg/L				
amidotrizoïnezuur	130 ^d	0.54	0.143	35 (36/103)	0.0011	0.0042	
atenolol	148 ^{e,f}	0.42	0.077	59 (40/68)	0.0005	0.0028	
azitromycine	0.09 ^g	0.5	0.333	4 (3/68)	3.70	5.56	
bezafibraat	1000 ^f	0.02	0.016	11 (11/98)	0.0000	0.0000	
caffeïne	40 ^h	0.93	0.131	98 (49/50)	0.0033	0.0233	
carbamazepine	0.5 ⁱ	1	0.094	60 (177/297)	0.188	2.00	
claritromycine	0.04 ^h	0.16	0.040	26 (28/106)	1.00	4.00	
clindamycine	-	0.04	0.019	30 (28/94)	-	-	
clozapine	-	0.07	0.036	11 (7/61)	-	-	
diclofenac	0.1 ^j	0.35	0.065	53 (55/104)	0.655	3.50	
dipyridamol	2.4 ^h	0.06	0.050	6 (3/48)	0.0208	0.0250	
fenazon	-	0.03	0.018	8 (8/103)			
gabapentine	5 ^d	2.2	0.370	90 (85/94)	0.0741	0.440	
gemfibrozil	1.5 ^k	0.29	0.066	40 (27/68)	0.0442	0.193	
irbesartan	704 ^h	2.5	0.249	93 (87/94)	0.0004	0.0036	
jomeprol	1000 ^h	1	0.305	6 (4/68)	0.0003	0.0010	
jopamidol	1.252 ^l	3.3	0.200	16 (16/98)	0.160 ^l	2.64^l	
ketoprofen	0.5 ^d	0.02	0.017	3 (3/98)	0.0333	0.0400	
lidocaïne	81.7 ^h	0.21	0.046	46 (45/98)	0.0006	0.0026	
metformine	780 ⁱ	4.4	0.481	48 (65/136)	0.0006	0.0056	
metoprolol	62 ⁱ	2.6	0.319	81 (88/109)	0.0051	0.0419	
naproxen	0.64 ^h	0.3	0.123	16 (11/68)	0.193	0.469	
oxazepam	215.3 ^l	0.64	0.080	78 (73/94)	0.0004 ^l	0.0030 ^l	
paracetamol	9.2 ^h	0.3	0.130	12 (8/68)	0.0141	0.0326	
sotalol	47.88 ^l	2.2	0.194	82 (80/98)	0.0041 ^l	0.0459 ^l	
sulfamethoxazol	0.118 ^m	0.24	0.051	54 (56/104)	0.428	2.04	
sulfapyridine	-	0.04	0.030	80 (4/5)			
trimethoprim	16 ^m	0.08	0.029	18 (18/98)	0.0018	0.0050	
valsartan	560 ^h	3.7	0.268	56 (53/94)	0.0005	0.0066	

<RG = Beneden rapportagegrens³⁶

^a In tegenstelling tot effluent data zijn voor alle geneesmiddelen in oppervlaktewater de minimum concentraties beneden de rapportagegrens. In de tabel wordt dus alleen het maximum gerapporteerd.

^b Gemiddelde van alle waarden boven rapportagegrens. Waarden beneden rapportagegrens zijn niet meegenomen.

^c n/n = n geanalyseerd / n aangetroffen boven rapportagegrens

^d Norman database (Peter von der Ohe, UmweltBundesAmt, persoonlijke mededeling)

^e AstraZeneca data (www.astrazeneca.com)

^f Vestel et al., 2016

^g EQS dossier (Carvalho et al., 2015)

^h www.fass.se

ⁱ Moermond, 2014

^j EQS dossier (European Commission, 2011a)

^k Agerstrand and Ruden, 2010

^l PNEC gebaseerd op QSAR schatting (Norman database)

^m Grung et al., 2008

Veilige concentraties

Wanneer meerdere PNECs (Predicted No Effect Concentrations) aanwezig zijn, wordt de gekozen PNEC gebaseerd op de volgende keuzes:

- Eerst de door het RIVM en in het kader van de EQS-afleiding beschikbare getallen (1a/1b).
- Wanneer die er niet zijn, getallen uit de publieke literatuur, de Norman database, de fass.se website of de AstraZeneca website (2a t/m 2i). Wanneer binnen deze categorie meerdere getallen aanwezig zijn, wordt van de getallen gebaseerd op chronische data de laagste gekozen. Deze waarden zijn verder niet geëvalueerd en zijn niet gelijkwaardig aan de door RIVM afgeleide gedegen norm-getallen.
- Wanneer er geen PNEC gekozen kan worden gebaseerd op ecotoxiciteitsstudies, dan worden de getallen gekozen die zijn berekend met modellen, de zogenaamde QSARs (3)

Tabel 3-3. Overzicht van PNECs (Predicted No Effect Concentration) in µg/L

	Bron												
	Gekozen waarde	1a	1b	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	3
amidotrizoïnezuur	130				130								
atenolol	148					148	148		148			150	175.7
azitromycine	0.09		0.09				0.019						22.9
bezafibraat	1000						1000						4.144
cafeïne	40			40	44.7								
carbamazepine	0.5		0.5	2.6				17	2.5	0.5			130
claritromycine	0.04 ^a		0.13	0.04									26.05
clindamycine		Geen data											
ciozapine		Geen data											
diclofenac	0.1		0.1		0.0004		32	10	0.1	20	0.1		
dipyridamol	2.4			2.4									
fenazon (antipyriene)		Geen data											
gabapentine	5				5		704						
gemfibrozil	1.5							1.5					622.9
hydrochlorothiazide	100 ^c			100		1000	200	0.058				6.3	8.7
irbesartan	704 ^b			704			191						33.12
jomeprol	1000			1000									49.1
jopamidol	1.252												1.252
ketoprofen	0.5				0.5								
lidocaïne	81.7			81.7		106		106				110	42
metformine	780		780	1030			1030	20					4.2

	Bron												
	Gekozen waarde	1a	1b	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	3
metoprolol	62			7.3	60	7.3		58.3			31	7.3	
naproxen	0.64			0.64				0.64	4.2			4.2	130
oxazepam	215.3												215.3
paracetamol	9.2			9.2				9.2			9.2		60.4
pipamperon	9808												9808
sotalol	47.88												47.88
sulfamethoxazol	0.118 ^c			0.59			0.2	0.0268		0.59	0.118		1.5
sulfapyridine		Geen data											
trimethoprim	16			56			120	16			16		22.7
valsartan	560			560									13.11

^a Voor claritromycine is de waarde uit fass.se gekozen, aangezien de waarde uit het EQS dossier is bepaald met een foutieve assessment faktor.

^b Voor irbesartan is de waarde uit fass.se gekozen, aangezien de waarde van Vestel et al. (2016) is gebaseerd op acute toxiciteitsgegevens.

^c De laagste waarde voor sulfamethoxazol en hydrochlorothiazide komt uit Agerstrand en Ruden (2010), die de waarde uit fass.se gehaald hebben. Deze waarde is nu echter niet meer terug te vinden op fass.se, dus hier ook niet meer meegenomen.

Bronnen :

1a: Moermond, 2014

1b: EQS dossiers (diclofenac: European Commission, 2011a; rest: Carvalho et al., 2015)

2a: www.fass.se

2b: Norman database (Peter von der Ohe, UmweltBundesAmt, persoonlijke mededelling)

2c: AstraZeneca data (www.astrazeneca.com)

2d: Vestel et al., 2016

2e: Ågerstrand and Ruden, 2010

2f: Boxall et al., 2014

2g: Ferrari, 2004

2h: Grung et al., 2008

2i: Murray-Smith et al., 2012

3: PNEC gebaseerd op QSAR schatting (Norman database; Peter von der Ohe, UmweltBundesAmt, persoonlijke mededelling)

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag