

Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu

Stand van zaken en kennislacunes



2003

09

Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu

Stand van zaken en kennislacunes

2003 09

Arthur van Schendelstraat 816

Postbus 8090, 3503 RB Utrecht

Telefoon: 030 - 232 11 99

Fax: 030 - 232 17 66

E-mail: stowa@stowa.nl

<http://www.stowa.nl>

Publicaties en het publicatie-overzicht
van de STOWA kunt u uitsluitend bestellen bij:

Hageman Fulfilment

Postbus 1110

3300 CC Zwijndrecht

Telefoon: 078 - 629 33 32

fax: 078 - 610 42 87

E-mail: info@hageman.nl

o.v.v. ISBN- of bestelnummer
en een duidelijk afleveradres.

Colofon

Utrecht, 2003

Uitgave:
STOWA, Utrecht

Tekst:
Ir. J.G.M. Derksen
Dr.ir. J. Lahr

Met dank aan Rijkswaterstaat/Maximum voor de foto van het omslag

Druk:
Kruyt Grafisch Advies Bureau

STOWA rapportnummer 2003-09

ISBN nummer 90.5773.214.9

Ten geleide

De laatste jaren is er steeds meer belangstelling voor 'nieuwe stoffen' met een specifieke werking die, veelal in lage concentraties, in het water voorkomen, zoals oestrogenen en geneesmiddelen. Tot de oestrogenen behoren natuurlijke vrouwelijke hormonen (oestrogenen), synthetische hormonen (bijvoorbeeld 'de pil'), chemische stoffen met een oestrogene werking en fyto-oestrogenen. De stofgroep geneesmiddelen omvat zowel humane geneesmiddelen als diergeneesmiddelen en veevoederadditieven.

Over deze stoffen is de laatste tijd een groot aantal onderzoeksrapporten en artikelen verschenen. Studies geven aan dat verscheidene stoffen uit deze stofgroepen regelmatig worden aangetroffen in onder andere afvalwater, oppervlaktewater, grondwater, drinkwater en regenwater, hetzij vaak in lage tot zeer lage concentraties.

De studies gaan echter meestal in op slechts één stofgroep (óf oestrogenen óf humane geneesmiddelen óf diergeneesmiddelen en veevoederadditieven). Dit terwijl de bronnen en de verspreidingsroutes voor een deel grote overeenkomsten vertonen. Daarom heeft STOWA aan AquaSense gevraagd om een review te schrijven over oestrogenen én geneesmiddelen in het milieu, zodat een goed inzicht wordt verkregen in de omvang en de aard van de emissie van deze stoffen en de mogelijke effecten die dit veroorzaakt. De review is opgesteld door ir. J.G.M. Derksen en Dr. ir. J. Lahr (AquaSense) met een bijdrage van ir. M.J. Hehenkamp en ing. G.B. Lemmen (Grontmij). Het concept is bijgesteld naar aanleiding van een bespreking met Leo Puijker (KIWA), Gerard Rijs (RIZA) en Bert Palsma (STOWA).

In de bijlage van dit rapport is ook het verslag van een workshop rond hormoonverstorende stoffen en medicijnen opgenomen. Tijdens deze workshop zijn de resultaten van deze review gepresenteerd en zijn mogelijkheden voor verdere acties besproken.

Dit overzichtsrapport is bedoeld voor waterbeheerders en dient antwoord te geven op de volgende vragen:

- Vormen oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu een probleem?
- Wie is daar voor verantwoordelijk?
- Wat valt er mogelijk aan te doen en welke informatie ontbreekt om te bepalen welke stappen moeten worden gezet?

Met dit rapport willen wij de gedachtevorming rond deze nieuwe en enge stoffen ondersteunen en afgewogen oordeel van de waterbeheerders bevorderen.

Utrecht, April 2003
Ir. J.M.J. Leenen

Samenvatting

De laatste jaren is er steeds meer belangstelling voor 'nieuwe stoffen' met een specifieke werking die, veelal in lage concentraties, in het water voorkomen, zoals oestrogenen en geneesmiddelen. Inventariserende studies geven aan dat verscheidene stoffen uit deze stofgroepen regelmatig worden aangetroffen in onder andere afvalwater, oppervlaktewater, grondwater, drinkwater en regenwater, zij het vaak in lage tot zeer lage concentraties. Deze studies gaan doorgaans in op één van de stofgroepen, te weten oestrogenen, humane geneesmiddelen of diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. Om een goed overzicht te verkrijgen over de omvang en de aard van de emissie van deze 'nieuwe stoffen' als één groep en de mogelijk effecten die dit veroorzaakt heeft STOWA aan AquaSense gevraagd om een review te schrijven over oestrogenen én geneesmiddelen in het milieu. Met geneesmiddelen worden in dit verband humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven bedoeld. Dit overzichtsrapport is bedoeld voor waterbeheerders en dient antwoord te geven op de volgende vragen:

- Vormen oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu een probleem?
- Wie is daar voor verantwoordelijk?
- Wat valt er mogelijk aan te doen?

In het overzicht zijn de resultaten van de belangrijkste Nederlandse rapporten verzameld en samengevat.

Oestrogene stoffen zijn stoffen met een vrouwelijke hormonale werking. Er kunnen vier groepen oestrogenen worden onderscheiden:

- natuurlijke oestrogene hormonen, die door gewervelde dieren in het lichaam worden geproduceerd;
- synthetische oestrogene hormonen, die onder meer worden vervaardigd ten behoeve van anticonceptie en ter verhoging van de (vrouwelijke) vruchtbaarheid;
- xeno-oestrogenen, d.w.z. lichaamsvreemde chemische stoffen, zoals alkylfenolen en alkylfenolethyoxylaten, bisfenol-A en ftalaten, die door hun structuur een bepaalde mate van oestrogeniteit vertonen;
- fyto-oestrogenen, d.w.z. stoffen met oestrogene werking van plantaardige oorsprong.

Naast stoffen die het oestrogene systeem verstoren zijn er talloze stoffen die een andere hormoonverstorende werking hebben. Zo kunnen PCB's en dioxine bijvoorbeeld de schildklierhormoonhuishouding aantasten en veroorzaakt het aangroei-werende middel tributyltin dat in scheepsverf wordt verwerkt de groei van een penis-analoog ('imposex') bij vrouwelijke schelpdieren als de wulk. Andere hormoonverstoorders dan stoffen met een oestrogene werking worden in dit rapport niet nader beschouwd.

De groep geneesmiddelen omvat humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven. Veel gebruikte humane middelen zijn onder andere hart- en vaatmiddelen, pijnstillers en antibiotica. In de diergeneeskunde worden vooral antiparasitaire middelen en antibiotica gebruikt.

Een belangrijke route van oestrogenen en geneesmiddelen naar het milieu is het huishoudelijk en stedelijk afvalwater, onder andere afkomstig van industrie en ziekenhuizen. Andere bronnen zijn veeteelt en aanvoer via buitenlandse rivieren. Oestrogenen zijn daarnaast ook in regenwater aangetroffen.

In afvalwaterzuiveringen, rioolwaterzuiveringen en drinkwaterzuiveringen wordt een groot deel van de oestrogenen en geneesmiddelen verwijderd, hetzij door afbraak, hetzij door binding aan organisch slib.

De concentraties oestrogenen en geneesmiddelen die in het milieu worden aangetroffen zijn over het algemeen laag en nemen af gaande langs de route van influent rwzi, effluent rwzi, oppervlaktewater en drinkwater. Concentraties in het effluent van rwzi's liggen in de orde-grootte van $\mu\text{g/l}$. In het oppervlaktewater variëren de concentraties tussen de detectielimiet tot enkele honderden ng/l met enkele uitschieters tot boven $\mu\text{g/l}$, terwijl in drinkwater géén of slechts enkele ng/l oestrogenen en geneesmiddelen kunnen worden aangetoond. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de meeste meetgegevens van geneesmiddelen betrekking hebben op

metingen in het buitenland. Voor wat betreft de oestrogenen zijn inmiddels enkele Nederlandse gegevens bekend (LOES-onderzoek).

Over de effecten van dergelijke lage concentraties voor de mens bestaat nog veel discussie. Een link tussen de blootstelling en het uiteindelijke effect is moeilijk vast te stellen. Voor geneesmiddelen vormt met name het ontstaan van resistente bacteriën een bron van zorg. Het lijkt echter aannemelijk dat andere blootstellingsroutes zoals het gebruik van antibiotica of de consumptie van vlees met resten antibiotica een belangrijkere rol spelen.

Met betrekking tot effecten in het milieu heeft onderzoek bij oestrogenen zich naast metingen in het laboratorium tevens gericht op effectmeting in het veld, terwijl veldmetingen voor geneesmiddelen (nog) niet zijn uitgevoerd.

Metingen van effecten van oestrogenen in het oppervlaktewater hebben zich vooral gericht op onderzoek aan vissen. Bij vissen zijn diverse parameters gemeten, waaronder metingen van vrouwelijk dooierewit in het bloed van mannelijke vissen (vitellogenine analyses, een maat voor blootstelling aan oestrogene stoffen) en onderzoek aan de geslachtsorganen van vissen. Daarnaast hebben ook metingen van de oestrogene activiteit in diverse matrices plaatsgevonden (o.a. binding aan oestrogene receptoren in organismen door middel van de ER-CALUX test). Oestrogene effecten werden vooral aangetoond in regionale wateren.

Metingen van effecten van geneesmiddelen beperken zich tot toxiciteitstesten in het laboratorium. Er zijn vooral acute toxiciteitsgegevens bekend voor standaardorganismen. Vooral antibiotica blijken zeer toxisch te kunnen zijn voor bacteriën en cyanobacteriën. Chronische toxiciteitsgegevens en gegevens over specifieke farmacologische effecten zijn slechts zeer beperkt bekend. Met name specifieke effecten lijken al bij lage concentraties ($< \mu\text{g/l}$) te kunnen plaatsvinden.

De wetgeving met betrekking tot milieuaspecten van oestrogenen en geneesmiddelen is aangekondigd of bestaat in algemene zin, maar is nog niet of nauwelijks geïmplementeerd. Ook zijn de te volgen procedures op sommige punten nog onduidelijk.

Resumerend kan gesteld worden dat voor een goede risicobeoordeling nog onvoldoende gegevens zijn, voor zowel oestrogenen als geneesmiddelen. Oestrogenen en geneesmiddelen kunnen echter op vele plekken in het watermilieu worden aangetoond, hoewel de concentraties meestal laag tot erg laag zijn ($\mu\text{g/l}$ tot ng/l). Effecten echter, met name specifieke effecten, kunnen al bij concentraties van enkele tot tientallen ng/l optreden. Nader onderzoek is dus zeker gewenst.

Voor oestrogenen is nog altijd meer inzicht nodig in het voorkomen van effecten op de mens en het milieu, maar tegelijkertijd zal ook meer nadruk moeten liggen op de verantwoordelijke stoffen. Verder is nog onvoldoende bekend van de emissie van oestrogenen door vee en het voorkomen van oestrogene stoffen in grondwater en regenwater.

Voor geneesmiddelen is met name inzicht in chronische en specifieke farmacologische effecten van belang. Daarnaast zal ook aandacht besteed moeten worden aan combinatietoxiciteit en de toxiciteit van metabolieten. Verder is ook meer inzicht in het voorkomen van geneesmiddelen en hun metabolieten gewenst. Zeker van de gehalten in grondwater en sediment is nog weinig bekend. Van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven is zowel wat betreft het voorkomen als de effecten nog erg weinig bekend.

Er zal nog zeer veel onderzoeksinspanning en tijd nodig zijn om voor alle oestrogenen en geneesmiddelen die gebruikt worden een ecologische risicobeoordeling uit te voeren. De wetgeving is of wordt weliswaar zodanig dat voordat een geneesmiddel of stof wordt toegelaten er een ecologische risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, maar voordat dit werkelijk geïmplementeerd is zijn we jaren, zometeen decennia, verder.

Aanpak van het probleem moet dan ook, behalve via de wetgeving, ook in een andere richting gezocht worden. Terugdringen van het effect kan door het terugdringen van de emissie naar het milieu, het verbeteren van zuiveringen en effectreducerende maatregelen.

Terugdringen van emissies van oestrogenen en geneesmiddelen naar het milieu kan op verschillende niveaus:

- Aan de fabrikantenzijde
Bijvoorbeeld door terugwinnen van grondstoffen of door het zodanig aanpassen van de formulering van geneesmiddelen dat de opname in het lichaam maximaal is en de totale dosis en uitscheiding minimaal is.
- In de medische wereld
Bijvoorbeeld kritisch voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen, lagere dosis voorschrijven, alternatieve behandelingswijzen en dergelijke.
- Door de patiënt / consument
Dit betreft onder andere het bewust gebruiken van geneesmiddelen en andere stoffen (xeno-oestrogenen) en het inleveren van niet gebruikte geneesmiddelen.
- Door een betere zuivering
Een betere afvalwater-, rioolwater- en drinkwaterzuivering vermindert de emissie naar het milieu en de blootstelling van de mens. Voorbeelden van een verbeterde zuivering zijn bijvoorbeeld de membraanbioreactor of andere technieken zoals ozon, UV en/of actief kool. Optimalisatie van de technieken die momenteel reeds worden toegepast dienen echter in dit stadium zeker niet te worden uitgesloten. Zowel in conventionele als in nieuwe concepten van zuivering is het zuiveringsrendement voor geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen nauwelijks bekend.
Er dient wel gerealiseerd te worden dat het verbeteren van de zuivering een end-of-pipe oplossing is. Een dergelijke oplossing kan weliswaar een belangrijke bijdrage aan de emissiereductie leveren, maar mag niet gebruikt worden om aan de eigen verantwoordelijkheid van de industrie, artsen, apothekers en gebruikers voorbij te gaan.
- Door effectbeperkende maatregelen
Er zijn diverse effectbeperkende maatregelen denkbaar zoals het plaatsen van bezinkingsvijvers en/of helofytenfilters bij lozingspunten van rwzi's, het beperken van het aantal riooloverstorten en dergelijke.

De STOWA in het kort

De Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, kortweg STOWA, is het onderzoeksplatform van Nederlandse waterbeheerders. Deelnemers zijn alle beheerders van grondwater en oppervlaktewater in landelijk en stedelijk gebied, beheerders van installaties voor de zuivering van huishoudelijk afvalwater en beheerders van waterkeringen. In 2002 waren dat alle waterschappen, hoogheemraadschappen en zuiveringsschappen, de provincies en het Rijk (i.c. het Rijksinstituut voor Zoetwaterbeheer en de Dienst Weg- en Waterbouw).

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

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

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

U kunt de STOWA bereiken op telefoonnummer: +31 (0)30-2321199.

Ons adres luidt: STOWA, Postbus 8090, 3503 RB Utrecht.

Email: stowa@stowa.nl.

Website: www.stowa.nl.

Inhoud

Colofon
Ten geleide
Samenvatting
STOWA in het kort

1.	Inleiding.....	3
2.	Achtergrond en uitgevoerd onderzoek.....	5
2.1.	Oestrogenen	5
2.2.	Geneesmiddelen.....	6
3.	Typen stoffen, gebruik en werking	9
3.1.	Oestrogenen en andere geslachtshormoonverstorende stoffen	9
3.1.1.	<i>Natuurlijke oestrogenen</i>	<i>9</i>
3.1.2.	<i>Synthetische oestrogene hormonen</i>	<i>10</i>
3.1.3.	<i>Xeno-oestrogenen</i>	<i>10</i>
3.1.4.	<i>Fyto-oestrogenen</i>	<i>11</i>
3.2.	Geneesmiddelen.....	11
3.2.1.	<i>Humane geneesmiddelen</i>	<i>11</i>
3.2.2.	<i>Diergeneesmiddelen</i>	<i>13</i>
3.2.3.	<i>Veevoederadditieven.....</i>	<i>14</i>
4.	Bronnen, emissieroutes, zuivering en aangetroffen concentraties.....	15
4.1.	Bronnen en emissieroutes	15
4.1.1.	<i>Oestrogenen</i>	<i>15</i>
4.1.2.	<i>Humane geneesmiddelen</i>	<i>18</i>
4.1.3.	<i>Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven.....</i>	<i>20</i>
4.2.	Zuivering in awzi en rwzi	21
4.2.1.	<i>Oestrogenen</i>	<i>21</i>
4.2.2.	<i>Geneesmiddelen</i>	<i>21</i>
4.3.	Aangetroffen concentraties	22
4.3.1.	<i>Oestrogenen</i>	<i>22</i>
4.3.2.	<i>Geneesmiddelen</i>	<i>25</i>
5.	Effecten.....	29
5.1.	Risico's voor de mens.....	29
5.1.1.	<i>Oestrogenen</i>	<i>29</i>
5.1.2.	<i>Geneesmiddelen</i>	<i>30</i>
5.2.	Risico's voor het milieu.....	31
5.2.1.	<i>Ecotoxicologische effecten van oestrogenen</i>	<i>31</i>
5.2.2.	<i>Geneesmiddelen</i>	<i>33</i>
6.	Wetgeving en beleid	37
6.1.	Oestrogenen	37
6.2.	Geneesmiddelen.....	39

7. Kennislacunes	43
7.1. Oestrogenen	43
7.2. Geneesmiddelen.....	45
7.3. Reeds lopend en gepland onderzoek.....	48
8. Conclusies.....	51
9. Aanbevelingen.....	53
9.1. Aanbevelingen voor verder onderzoek	53
9.2. Mogelijke aanpak en maatregelen	56
10. Literatuur.....	59
Bijlagen.....	65

1 Inleiding

De laatste jaren is er steeds meer belangstelling voor ‘nieuwe stoffen’ met een specifieke werking die, veelal in lage concentraties, in het water voorkomen, zoals oestrogenen en geneesmiddelen. Tot de oestrogenen behoren natuurlijke vrouwelijke hormonen (oestrogenen), synthetische hormonen (bijvoorbeeld ‘de pil’), chemische stoffen met een oestrogene werking en fyto-oestrogenen. De stofgroep geneesmiddelen omvat zowel humane geneesmiddelen als diergeneesmiddelen en veevoederadditieven.

Over deze stoffen is de laatste tijd een groot aantal onderzoeksrapporten en artikelen verschenen. Studies geven aan dat verscheidene stoffen uit deze stofgroepen regelmatig worden aangetroffen in onder andere afvalwater, oppervlaktewater, grondwater, drinkwater en regenwater, hetzij vaak in lage tot zeer lage concentraties.

De studies gaan echter meestal in op slechts één stofgroep (óf oestrogenen óf humane geneesmiddelen óf diergeneesmiddelen en veevoederadditieven). Dit terwijl de bronnen en de verspreidingsroutes voor een deel grote overeenkomsten vertonen. Daarom heeft STOWA aan AquaSense gevraagd om een review te schrijven over oestrogenen én geneesmiddelen in het milieu, zodat een goed inzicht wordt verkregen in de omvang en de aard van de emissie van deze stoffen en de mogelijke effecten die dit veroorzaakt.

Dit overzichtsrapport is bedoeld voor waterbeheerders en dient antwoord te geven op de volgende vragen:

- Vormen oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu een probleem?
- Wie is daar voor verantwoordelijk?
- Wat valt er mogelijk aan te doen?

In het overzicht worden de resultaten van bestaande Nederlandse rapporten over oestrogenen, humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen en veevoederadditieven verzameld en samengevat. Buitenlandse studies zijn alleen meegenomen indien deze een duidelijke relevantie hebben voor de Nederlandse situatie. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de Nederlandse studies met betrekking tot geneesmiddelen veelal gebaseerd zijn op informatie uit het buitenland, zodat voor deze stofgroep relatief meer internationale gegevens verwerkt zijn. Voor wat betreft oestrogenen is al meer onderzoek in Nederland zelf verricht, zodat de nadruk hier wat meer op de Nederlandse situatie ligt.

De studie geeft inzicht in kennislacunes en onzekerheden omtrent de bronnen, de verspreiding en de mogelijke risico's van oestrogenen en geneesmiddelen in het aquatisch milieu. Hierbij is aandacht besteed aan zowel de oppervlaktewaterkwaliteit als de drinkwaterkwaliteit. Tevens is ingegaan op de wijze waarop maatregelen genomen zouden kunnen worden. Gezien de omvang van de studie behoorde een uitgebreide gerichte literatuursearch niet tot de opdracht.

Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt allereerst ingegaan op de historie en het onderzoek dat reeds is uitgevoerd op het gebied van oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu. In hoofdstuk 3 wordt aangegeven over welke stoffen en stofgroepen we praten. Hoofdstuk 4 behandelt de bronnen en emissieroutes, de zuivering van afvalwater, rioolwater en drinkwater en de concentraties die in het milieu worden aangetroffen. In hoofdstuk 5 wordt ingegaan op de effecten voor mens en milieu, terwijl in hoofdstuk 6 de wetgeving met betrekking tot milieuaspecten van oestrogenen en geneesmiddelen wordt toegelicht.

In hoofdstuk 7 wordt een synthese gemaakt van de kennis omtrent oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu, worden de kennislacunes aangegeven en worden de consequenties van de aannames en beperkingen die in de diverse onderzoeken zijn gemaakt besproken. Tevens wordt kort aangegeven welk onderzoek reeds loopt danwel gepland is. In hoofdstuk 8 en zijn de algemene conclusies verwoord en in hoofdstuk 9 tenslotte worden aanbevelingen gedaan.

2 Achtergrond en uitgevoerd onderzoek

In de jaren tachtig was er korte tijd belangstelling voor het voorkomen van (dier)geneesmiddelen in het milieu en de mogelijke effecten daarvan op mens en milieu. Daarna was het enige jaren rustig. Begin jaren negentig kwam er echter steeds meer belangstelling voor oestrogene stoffen in het milieu. Niet lang daarna nam ook de belangstelling voor resten van (dier)geneesmiddelen in het milieu steeds meer toe. Opvallend hierbij is dat bij het onderzoek naar oestrogenen het accent wat meer aan de kant van effectmetingen heeft gelegen, terwijl bij geneesmiddelen het accent wat meer heeft gelegen op het meten van concentraties in diverse watercompartimenten.

Dit hoofdstuk geeft inzicht in de achtergrond van de belangstelling voor oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu en in het onderzoek dat is uitgevoerd, waarbij de nadruk ligt op onderzoek dat in Nederland is uitgevoerd.

2.1 Oestrogenen

De ongerustheid over het voorkomen en de effecten van vervrouwelijkende (oestrogene) stoffen in het milieu vindt haar oorsprong in werk dat in de jaren '90 in Groot-Brittannië en de Verenigde Staten is verricht. In Groot-Brittannië bleken mannelijke vissen in rivieren op grote schaal vrouwelijke kenmerken te vertoonden. De oorzaak hiervoor werd geweten aan emissies van stoffen door rioolwaterzuiveringsinstallaties. In de VS werd een verminderde vruchtbaarheid van mannelijke alligatoren gevonden. Ook in Nederland ontstond wetenschappelijke belangstelling voor de problematiek en werden diverse workshops en symposia georganiseerd (Leonards *et al.*, 1996; Vethaak *et al.*, 2000). Berichten in de media leidden in 1997 tot vragen in de Tweede Kamer. Enige tijd later bracht de Gezondheidsraad (1999) een advies uit. In deze periode werden in Nederland ook een aantal oriënterende bureaustudies ondernomen:

- een inventarisatie door het RIWA van xeno-oestrogenen en drinkwater(bronnen) (Denneman *et al.*, 1998);
- een overzicht in opdracht van het RIWA m.b.t. de herkomst en het lot van natuurlijke oestrogenen in het milieu (Blok & Wösten, 2000);
- een literatuurstudie naar oestrogeen-actieve stoffen in zoetwatersystemen door het waterwinningsbedrijf Brabantse Biesbosch en de Universiteit Utrecht (Wagenvoort, 1997).

Eind jaren '90 is in Nederland tevens begonnen met onderzoek naar oestrogene effecten in vooral het aquatische milieu. Dit betrof zowel academisch onderzoek dat zich vooral richtte op het ontwikkelen van de methodiek ter detectie van oestrogene stoffen en effecten (zie o.m. Smeets, 1999; Legler, 2001; Meerts, 2001) als de eerste inventarisaties van het voorkomen van potentieel oestrogene stoffen in Nederlandse wateren (o.a. de Voogt *et al.*, 1997; Jonker *et al.*, 1998; Belfroid *et al.*, 1999a).

Kort tijd later is een aantal grotere projecten uitgevoerd waarin naast chemische metingen ook uitgebreid biologische methoden zijn toegepast voor het inventariseren van oestrogene hormoonverstoring:

- Het Landelijke Onderzoek naar oEstrogene Stoffen (LOES). Dit onderzoek behelsde een zeer brede nationale inventarisatie van de bronnen, het voorkomen en de biologische effecten (met name bij vissen) van oestrogenen in zowel het zoete als het zoute watermilieu gedurende het jaar 1999. De pilot-studie van LOES in 1997 (ook wel 'LOESje') is gerapporteerd door Belfroid *et al.* (1999b) en begin 2002 is het complete rapport van de hoofdstudie verschenen (Vethaak *et al.*, 2002).
- Parallel aan LOES is een studie verricht door het RIWA naar oestrogenen in het stroomgebied van de rivieren Rijn en Maas (Ghijsen & Hoogenboezem, 2000). In deze studie is vooral gekeken naar de waterkwaliteit in relatie met proces- en drinkwater.
- Het RIZA te Lelystad heeft deelgenomen aan een grote studie in Europees verband. Dit 'Community Programme of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disruptors (COMPREHEND)'. De belangrijkste speerpunt van dit programma was het onderzoeken van de kwaliteit van afvalwaterstromen die in het aquatische milieu worden

geloosd. Het eindrapport is recent samengesteld door Pickering (2002). Een zeer leesbare samenvatting met commentaar van diverse Britse experts is verschenen in het blad ENDS Report (2002).

- Als aanvulling op LOES en COMPREHEND hebben het RIZA en de STOWA een inventarisatie laten uitvoeren van oestrogene effecten in vissen in kleinere regionale wateren in Nederland (Gerritsen *et al.*, in voorbereiding).

Naast het inventariseren van oestrogenen en hun effecten in het milieu wordt thans ook in meer detail gekeken naar de eigenschappen van oestrogenen ten behoeve van normering. Het RIKZ publiceerde een aantal samenvattingen van de beschikbare literatuur op het gebied van enkele groepen oestrogene stoffen (Okkerman *et al.*, 2001; Groshart *et al.*, 2001a, 2001b). Verder evalueert het RIVM groepen stoffen voor een integrale normstelling (van Wezel *et al.*, 1999).

2.2 Geneesmiddelen

In de jaren tachtig was er enige tijd belangstelling voor het voorkomen van restanten van humane en diergeneesmiddelen in het milieu (de Roij & de Vries, 1982; van der Heide & Hueck-van der Plas, 1982; Watts, 1983; Richardson & Bowron, 1985). Daarna bleef het enig tijd vrij stil tot in 1992 in Duitsland een melding kwam van metingen van een onbekende stof tijdens routinematige screening van het grondwater op bestrijdingsmiddelen (Stan & Linkerhägner, 1992). Deze stof vertoonde gelijkenis met het pesticide mecoprop en bleek clofibrinezuur, een afbraak product van enkele fibraten (middelen die gebruikt worden bij hart- en vaatziekten) te zijn. Nader onderzoek toonde aan dat Clofibrinezuur in zeer veel watermatrices aantoonbaar is (voor een review zie Derksen *et al.*, 2001).

Naar aanleiding van deze bevinding zijn gerichte metingen naar humane geneesmiddelen uitgevoerd, met name in Duitsland, maar ook in Zwitserland, Denemarken en in beperkte mate in Nederland (zie bijlage 1 voor een overzicht van onderzoeksgroepen). Het betreft metingen in influent en effluent van rwzi's, in de rivieren de Rijn, de Elbe, de Main en de Ruhr, maar ook in de Noordzee, meren in Zwitserland en in drinkwater. Meer recent zijn ook metingen verricht in de Verenigde Staten (o.a. Koplin *et al.*, 2002). Parallel hieraan zijn ook studies naar diergeneesmiddelen uitgevoerd (o.a. Jongbloed *et al.*, 2001; de Knecht *et al.*, 2001a; Tolls, 2001; Edwards *et al.*, 2001).

In Nederland zijn een aantal oriënterende en inventariserende studies uitgevoerd:

- In opdracht van RIWA uitgevoerde inventariserende literatuurstudie naar de aanwezigheid en de risico's van humane en veterinaire geneesmiddelen in het aquatisch milieu (Derksen & de Poorter, 1997).
- In opdracht van de Inspectie Milieuhygiëne, na aanleiding van een vraag van de Consumentenbond, is de studie van Derksen & de Poorter (1997) alsmede een Duitse reviewstudie van Römbke *et al.* (1996) samengevat en becommentarieerd in een RIVM-rapport van Vlaardingen & Montforts (1999).
- In 2000 hebben het KIWA, de RIWA en de VEWIN een eerste oriënterende monitoring naar een elftal geneesmiddelen in oppervlaktewater, drinkwater en water tijdens het behandelingsproces tot drinkwater uitgevoerd (Mons *et al.* 2000).
- De Gezondheidsraad heeft een literatuurstudie laten uitvoeren naar de risico's voor de gezondheid van mensen en ecosystemen als gevolg van het vrijkomen van (dier)geneesmiddelen in het milieu. Dit rapport is als advies aan diverse ministeries aangeboden. (Gezondheidsraad, 2001).
- In opdracht van de RIWA en het RIZA is een uitgebreide literatuurstudie uitgevoerd naar de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in water en de risico's voor mens en milieu (Derksen *et al.*, 2001).
- In opdracht van het RIZA is een verkennende studie uitgevoerd naar de milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in Nederlands oppervlaktewater (Jongbloed *et al.*, 2001)

- Een studie naar de risico's voor mens en milieu als gevolg van het gebruik van diergeneesmiddelen bij de kweek van paling en meerval (de Knecht *et al.*, 2001a).

Bovenstaande studies betreffen, met uitzondering van Mons *et al.* (2000), allen bureaustudies waarin gegevens uit veelal buitenlandse literatuur is verzameld. De resultaten van deze bureau-studies vormden aanleiding om een monitoringprogramma te starten naar het voorkomen van geneesmiddelen in het aquatische milieu (zie paragraaf 7.3).

Behalve in Nederland zijn er ook in het buitenland enkele uitgebreide literatuur reviews over milieuaspecten van humane (en veterinaire) geneesmiddelen uitgevoerd, waarin onder andere overzichten van meetgegevens en toxiciteitsgegevens worden gegeven. Deze zijn (in chronologische volgorde):

- Richardson & Bowron (1985; Engeland)
Eén van de eerste onderzoeken die aantoonde dat geneesmiddelen voorkwamen in effluent van rwzi's.
- Römbke *et al.* (1996; Duitsland)
Zeer uitgebreide literatuurstudie naar milieueffecten van humane en veterinaire geneesmiddelen in het milieu.
- Halling-Sørensen *et al.* (1998; Denemarken)
Uitgebreid review artikel over humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen in het milieu.
- Daughton & Ternes (1999; Verenigde Staten / Duitsland)
Uitgebreid samenvattend review artikel over geneesmiddelen en 'Personal Care Products' in het milieu.
- Ayscough *et al.* (2000; Engeland)
Engelse review over humane geneesmiddelen in het milieu.
- Kümmerer (2001; Europees)
Overzicht van recente bevindingen op het gebied van het lot en effecten van geneesmiddelen in het milieu.
- Daughton & Jones-Lepp (2001; wereldwijd)
Recent en uitgebreid overzicht over geneesmiddelen en 'Personal Care Products' in het milieu.

Daarnaast zijn er een aantal symposia geweest over humane (en veterinaire) geneesmiddelen in het milieu, waarvan de bevindingen zijn vastgelegd in symposiabundels (Toussaint, 1998; Kümmerer, 2000; DIA, 2001).

Tevens verschenen een drietal Special Issues, gewijd aan geneesmiddelen in het milieu, van de volgende tijdschriften:

- The Science of the Total Environment Special Issue: Drugs and hormones as pollutants of the aquatic environment: determination and ecotoxicological impacts. January 1999, Vol. 225, no. 1&2.
- Chemosphere Special Issue: Drugs in the environment. April 2000, Vol. 40, no. 7.
- Toxicology Letters Special Issue: Pharmaceuticals in the Environment. 10 May 2002, Volume 131, issues 1-2.

3 Typen stoffen, gebruik en werking

3.1 Oestrogenen en andere geslachtshormoonverstorende stoffen

Het hormonale of endocriene systeem bestaat uit diverse klieren die zich in het lichaam van dieren bevinden en waarin signaalstoffen (hormonen) worden aangemaakt die de groei en een breed scala van andere cruciale levensprocessen reguleren. Bij gewervelde dieren scheiden de klieren de hormonen uit in het bloedvatstelsel waarna deze zich op andere plaatsen in het lichaam aan specifieke receptoren hechten. Hierdoor wordt uiteindelijk een fysiologische respons in werking gezet.

Er zijn talloze stoffen die een hormoonverstorende werking hebben (Gezondheidsraad, 1999; Damstra *et al.*, 2002). Zo kunnen PCB's en dioxine bijvoorbeeld de schildklier-hormoonhuishouding aantasten en veroorzaakt het aangroei-werende middel tributyltin dat in scheepsverf wordt verwerkt de groei van een penis-analoog ('imposex') bij vrouwelijke schelpdieren als de wulk. Ook zijn hormoonverstorende effecten bekend van bestrijdingsmiddelen, zoals de verdunning van eischalen van vogels onder invloed van p,p'-DDE, een derivaat van het organochloorbestrijdingsmiddel DDT. Door diverse instanties worden op dit moment uitgebreide lijsten met potentiële hormoonverstoorders opgesteld, bijvoorbeeld door het Amerikaanse EPA, WWF Canada en de EU.

De vrouwelijke en mannelijke geslachtshormonen spelen een belangrijke rol bij de seksuele ontwikkeling en voortplanting van dieren. Het is daarom aannemelijk dat verstoring van de huishouding van deze hormonen kan leiden tot effecten op populaties van dieren.

Oestrogene stoffen zijn stoffen met een vrouwelijke hormonale werking die de oestrogenreceptor activeren (deze receptor wordt de ER-receptor genoemd). Blootstelling aan (extra) oestrogene stoffen die in het milieu voorkomen kan in principe leiden tot 'vervrouwelijkende' effecten bij mannelijke dieren en ook tot verstoring van de hormoonhuishouding bij vrouwelijke individuen. Ook is van sommige chemische stoffen bekend dat zij een anti-oestrogene werking kunnen vertonen waarbij de werking van de vrouwelijke geslachtshormonen via diverse mechanismen kan worden geremd (Wakefield, 2002). Hetzelfde geldt ook voor de mannelijke steroïden (androgenen). Er zijn zowel stoffen met een androgene als een anti-androgene werking.

In het kader van dit rapport werden andere hormoonverstoorders dan stoffen met een oestrogene (of een mogelijke anti-androgene) werking niet nader beschouwd.

Er kunnen vier groepen oestrogenen worden onderscheiden:

- natuurlijke oestrogene hormonen die door gewervelde dieren in het lichaam worden geproduceerd;
- synthetische oestrogene hormonen die onder meer worden vervaardigd ten behoeve van anticonceptie en ter verhoging van de (vrouwelijke) vruchtbaarheid;
- xeno-oestrogenen, d.w.z. lichaamsvreemde chemische stoffen die door hun structuur een bepaalde mate van oestrogeniteit vertonen;
- fyto-oestrogenen, d.w.z. stoffen met oestrogene werking van plantaardige oorsprong.

Voor een uitgebreider overzicht van de huishouding van de geslachtshormonen en de potentiële verstoring hiervan wordt verwezen naar het rapport van de Gezondheidsraad (1999) over hormoonontregelaars in ecosystemen. In de volgende paragrafen de belangrijkste groepen (xeno-)oestrogenen besproken.

3.1.1 Natuurlijke oestrogenen

Natuurlijke oestrogene steroïden zijn onder meer 17α -oestradiol, 17β -oestradiol, oestron en oestriol. Hiervan is 17β -oestradiol de meest potente en daarom de belangrijkste vertegenwoordiger.

Uiteraard zijn er ook mannelijke tegenhangers van de vrouwelijke oestrogenen. Dit zijn de zogenaamde androgenen. De mannelijke en vrouwelijke geslachtshormonen zijn chemisch aan elkaar verwant en staan ook wel bekend onder de naam steroïden.

Alle steroïden zijn afgeleid van cholesterol en kunnen in elkaar worden omgezet, waarbij verschillende enzymen betrokken zijn (zie Gezondheidsraad, 1999).

3.1.2 Synthetische oestrogene hormonen

Het meest relevante synthetische oestrogene hormoon is 17α -ethinyloestradiol. Dit is de werkzame stof in de anticonceptiepil die in Nederland door ongeveer 1,4 miljoen vrouwen wordt gebruikt (Gezondheidsraad, 1999). De oestrogene potentie is tot 100 maal groter dan dat van het natuurlijke hormoon 17β -oestradiol. De totale excretie door vrouwen in Nederland wordt geschat op 43 g/dag (Blok & Wösten, 2000).

Naast 17α -ethinyloestradiol is uit het verleden ook diethylstilbestrol of DES bekend dat door vrouwen werd ingenomen ter verhoging van de vruchtbaarheid. Vanwege de schadelijke effecten op de gezondheid wordt deze stof al geruime tijd niet meer gebruikt.

3.1.3 Xeno-oestrogenen

Tot recent richtte de aandacht zich voornamelijk op oestrogeen-actieve stoffen die de werking van vrouwelijke hormonen nabootsen. De laatste tijd komt er ook steeds meer belangstelling voor anti-androgenen. Dit zijn stoffen die de werking van mannelijke hormonen zoals testosteron onderdrukken.

Er zijn veel xenobiotische stoffen waarvan vast staat of wordt vermoed dat deze een oestrogene of anti-androgene werking hebben. Er dient opgemerkt te worden dat de oestrogene potentie van xeno-oestrogenen echter vele malen lager is dan die van oestrogene steroïden. Daar staat tegenover dat sommige van deze stoffen in grote hoeveelheden worden gebruikt en dat de concentraties van deze stoffen in het aquatische milieu tevens veel hoger zullen zijn.

Uitgebreide overzichten van stoffen met oestrogene werking worden onder meer gegeven door Denneman *et al.* (1998) en door de Gezondheidsraad (1999). Een aantal groepen stoffen wordt echter het meest genoemd:

- **Alkylfenolen en alkylfenoethoxylaten.** Alkylfenoethoxylaten worden toegepast als industriële detergenten. In (afval)water breken ze af tot alkylfenolen. Beide groepen stoffen bevatten verbindingen met oestrogene potentie. Het bekendst zijn de nonylfenoethoxylaten en het afbraakproduct nonylfenol (eigenlijk een mengsel van verschillende isomeren). Van alkylfenoethoxylaten werd in 1990 in Nederland jaarlijks 5000 ton gebruikt (Denneman *et al.*, 1998).
- **Bisfenol-A.** Deze stof wordt gebruikt voor de productie van polycarbonaat plastics dat onder andere veel in flessen wordt toegepast en kan vrijkomen tijdens sterilisatie (Denneman *et al.*, 1998).
- **Ftalaten**, ook wel ftalaatesters genoemd. De ftalaten zijn een grote groep verbindingen die worden gebruikt als weekmakers bij de productie van PVC plastics. Volgens Denneman *et al.* (1998) werd in Nederland in 1985 20400 ton di(2-ethyl)ftalaat (DEHP) gebruikt en 650 ton dibutylftalaat (DBP) en butylbenzylftalaat (BBP). Van diverse ftalaten is aangetoond dat ze (licht) oestrogeen zijn, maar recent is ook een anti-androgene werking vastgesteld (Wakefield, 2002).

Andere xenobiotische stoffen met een anti-androgene werking zijn het fungicide vinchlozolin, DDE (afbraakproduct van het verboden maar zeer persistente organochloorbestrijdingsmiddel DDT) en het herbicide linuron (Wakefield, 2002).

Overigens is in het LOES-project ook gekeken naar gebromeerde vlamvertragers: polybroombifenylen (PBB's) en polybroomdifenylethers (PBDE's) (zie o.m. Pijnenburg *et al.*, 1995). Hiervan was ten tijde van het begin van LOES nog weinig bekend over hun oestrogene potentie. Inmiddels blijkt steeds meer dat deze stoffen, met name de PBDE's, vooral de schildklierhormoonhuishouding verstoren (dioxineachtige werking via de Ah-receptor) en nauwelijks oestrogene potentie hebben (Groshart *et al.*, 2000; Meerts, 2001).

3.1.4 *Fyto-oestrogenen*

Fyto-oestrogenen zijn stoffen die door sommige planten, waaronder klaver en luzerne, geproduceerd worden en die in dieren en de mens een oestrogene werking kunnen hebben. Volgens de Gezondheidsraad (1999) zijn de fyto-oestrogenen in te delen in een viertal groepen: isoflavonoïden, coumestranen, resorcyclische zure lactonen en lignanen.

3.2 Geneesmiddelen

In Nederland zijn een groot aantal geneesmiddelen toegelaten: circa 12.000 humane en 2.500 diergeneesmiddelen. Elk geneesmiddel bestaat uit een actieve stof (meestal in een laag gehalte) en daarnaast een aantal hulpstoffen om het medicijn hanteerbaar en doseerbaar te maken. Uit milieuoogpunt zijn met name de actieve stoffen van belang. Bij de humane geneesmiddelen worden circa 850 actieve stoffen gebruikt, bij de veterinaire middelen zo'n 200. Gebruik van deze stoffen vindt plaats in verschillende formuleringen¹ en voor verschillende toepassingsgebieden. Sommige middelen, met name antibiotica, worden zowel humaan als veterinair toegepast. Voor elke formulering en toepassing is registratie in het kader van de Geneesmiddelenwet en/of Diergeneesmiddelenwet nodig. Aan deze registratie van het geneesmiddel gaat een hele reeks van farmacologische en toxicologische onderzoeken vooraf, waarbij met name gelet wordt op de werkzaamheid en de eventueel nadelige neveneffecten voor mens en dier. De registratiedossiers worden beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en het Bureau Registratie van Diergeneesmiddelen.

3.2.1 *Humane geneesmiddelen*

Humane geneesmiddelen betreffen een hele diverse groep stoffen. Het grootste deel bestaat uit organische stoffen, van eenvoudig tot complex. Daarnaast zijn er veel stoffen op basis van zouten. De in de literatuur beschreven belangrijkste groepen van stoffen zijn fibraten, β -blokkers, anti-epileptica, analgetica, cytostatica, antibiotica, anti-depressiva, bronchospasmodolyca en joodhoudende röntgencontrastmiddelen². In tabel 1 wordt aangegeven waar deze middelen voor gebruikt worden en worden enkele voorbeelden van stoffen gegeven. De in de tabel genoemde stoffen betreffen de stoffen die in Derksen *et al.* (2001) als aandachtsstof zijn geselecteerd (zie hieronder).

¹ Een combinatie van toedieningsvorm (tablet, capsule, drankje, injectievloeistof, zalf enz.) en concentratie actieve stof.

² Hoewel therapeutisch toegepaste hormonen, zoals ethinyl oestradiol, het actieve bestanddeel uit de pil, strikt genomen ook geneesmiddelen zijn worden ze in het kader van deze review onder hormonale stoffen geschaard.

Tabel 1 Belangrijke groepen van humane geneesmiddelen en de daarbinnen geselecteerde aandachtstoffen (Derksen *et al.*, 2001).

Hoofdgroep	Toepassing	Actieve stof
Fibraten	cholesterol- en triglyceride-reducerende middelen voor gebruik bij hart- en vaatziekten	<ul style="list-style-type: none"> • Bezafibraat • Gemfibrozil • Clofibraat
Betablokkers	middelen tegen hoge bloeddruk en andere hartklachten	<ul style="list-style-type: none"> • Metropolol
Anti-epileptica	middelen tegen epileptie	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepine • Valproïnezuur
Analgetica	pijnstillende middelen	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur • Paracetamol • Naproxen • Ibuprofen • Diclofenac
Cytostatica	middelen die gebruikt worden bij de behandeling van kanker	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclofosfamide • Bleomycine • Cisplatine
Antibiotica	middelen tegen infecties	<ul style="list-style-type: none"> • Tetracyclines • Macrolides • Penicillines • Fluorochinolonen • Nitrofuranen • Cefalosporines • Sulfonamiden
Anti-depressiva	middelen tegen depressies	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline • Erythromycine • Amoxicilline • Ciprofloxacine • Nitrofurantoïne • Cefalexine • Sulfamethoxazol
Joodhoudende röntgencontrastmiddelen	middelen gebruikt bij diagnosedoeleinden	<ul style="list-style-type: none"> • Diazepam • Iopromide • Iopamidol • Diatrizoaat

Andere veelgebruikte humane geneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor maag- en darmklachten alsmede slaapmiddelen. Van deze middelen is echter niet of nauwelijks onderzoek naar het voorkomen in het watermilieu en effecten daarvan beschreven in de literatuur.

Gegevens over het verbruik van geneesmiddelen worden bijgehouden door het Europese IMS Health (die hiervoor in Nederland samenwerkt met het bedrijf Farminform), door de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

De gegevens worden echter primair uitgedrukt in euro's en/of aantal voorschriften, terwijl met betrekking tot concentraties in het milieu vooral de hoeveelheid actieve stof van belang is. Farminform heeft wel gegevens over de hoeveelheid actieve stof die verbruikt wordt, maar deze informatie is in principe alleen voor leden beschikbaar. In Derksen *et al.* (2001) zijn, bij wijze van uitzondering, voor 21 stoffen verbruiksgegevens versterkt. Uit deze verbruiksgegevens blijkt dat met name analgetica in grote hoeveelheden worden gebruikt (tot >200.000 kg/jaar), terwijl anti-epileptica en sommige antibiotica en hart- en vaatmiddelen ook een relatief hoog verbruik kennen (ca. 10.000 kg/jaar).

In Derksen *et al.* (2001) zijn uit de honderden actieve stoffen, 25 humane geneesmiddelen als aandachtstof geselecteerd (zie tabel 1). Deze selectie gebeurde op basis van criteria als het (verwachte) jaarlijks verbruik in Nederland, de buitenlandse meetgegevens, de afbreekbaarheid, de (beschikbare) ecotoxicologische gegevens en andere beweegredenen als de representativiteit (per hoofdgroep één type geneesmiddel) en bekendheid bij het 'grote publiek'. Opgemerkt dient te worden dat deze lijst van aandachtstoffen niet noodzakelijkerwijs gelijk hoeft te zijn aan de top 'vijfentwintig' van (potentiële) probleemstoffen, die prioritair aandacht behoeven.

3.2.2 Diergeneesmiddelen

Er zijn in Nederland binnen de diergeneesmiddelen enkele honderden (farmacologisch) actieve stoffen toegelaten. De middelen die in Nederland zijn toegelaten in het kader van de Diergeneesmiddelenwet zijn geregistreerd in een database van het Bureau Registratie van Diergeneesmiddelen (www.brd.agro.nl/).

Van de in de Diergeneesmiddelenwet beschreven groepen doeldieren, te weten landbouwhuisdieren, kleine huisdieren en vissen, is voor wat betreft het verbruik kwantitatief alleen de groep landbouwhuisdieren relevant. Bij de landbouwhuisdieren worden met name antibiotica en antiparasitaire middelen toegepast als groepsmedicatie.

De meeste informatie is beschikbaar over de stofgroep antibiotica. Het jaarlijks verbruik voor groeps- en individuele medicatie bedroeg in 1999 zo'n 322 ton. In volgorde van afnemend gebruik betreffen het de volgende stofgroepen: tetracyclines, sulfonamiden, penicillinen, macroliden, aminoglycosiden, quinolonen, overig. De tetracyclinen en sulfonamiden vormen samen meer dan 75% van het totale verbruik aan antibiotica (FIDIN, 2000). Van de 322 ton werd circa 75% oraal via voer of water verstrekt. Het gebruik aan antibiotica voor gezelschapsdieren was ca. 1 % van het totaalverbruik.

Het verbruik aan antibiotica stijgt jaarlijks. In 2001 werd 371 ton actieve stof verbruikt, hetgeen een stijging van 9% was ten opzicht van het jaar daarvoor (FIDIN, 2001).

Van het verbruik van afzonderlijke stoffen, zowel van de antibiotica als de antiparasitaire middelen, is in de openbare literatuur vrijwel niets bekend (Jongbloed *et al.*, 2001).

In tabel 2 zijn belangrijke groepen van diergeneesmiddelen (en veevoederadditieven) en de daarbinnen door Jongbloed *et al.* (2001) geselecteerde aandachtstoffen aangegeven. Voor deze selectie werden de volgende criteria gebruikt: toegelaten in Nederland, (verwacht) verbruik, uitscheiding door doeldieren, kans op emissie naar en aanwezigheid in het oppervlaktewater en het in het buitenland als probleemstof gezien worden.

Voor viskwekerijen en aquacultuur zijn officieel geen middelen toegelaten in het kader van de Diergeneesmiddelenwet. Ook zijn er geen middelen vrijgesteld van registratie door middel van de Vrijstellingsregel.

Tabel 2 Belangrijke groepen van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven en de daarbinnen geselecteerde aandachtstoffen (Jongbloed *et al.*, 2001).

Veterinaire geneesmiddelen			Veevoederadditieven	
Groep	Stofgroep	Actieve stof	Groep	Actieve stof
Antibiotica	Aminoglycosiden	Neomycine	Antibiotica	Avilamycine
		Spectinomycine		Flavofosfolipol
	Bèta Lactam verbindingen	Amoxicilline	Coccidiostatica	Amprolium
		Diaminopyrimides		Trimethoprim
	Macroliden		Erythromycine	Nicarbazine
		Quinolonen	Tylosine	Salinomycine
	Sulfonamiden		Enrofloxacin	
		Flumequin		
		Sulfachloorpyridazine		
		Sulfadiazine		
Tetracyclinen	Sulfamethoxazol			
	Doxycycline			
Overige	Oxytetracycline			
	Lincomycine			
	Tiamuline			
Antiparasitica		Flubendazol		
		Ivermectine		

Toch worden in de visteelt en aquacultuur veelvuldig een aantal antibiotica toegepast (de Knecht *et al.*, 2001a; EC-LNV, 2002). Het gebruik wordt als onmisbaar beschouwd voor een goede bedrijfsvoering (de Knecht *et al.*, 2001a). In Nederland wordt niet of nauwelijks vis gekweekt in open water, maar vindt de kweek van vis plaats in zogenaamde

recirculatiesystemen op land (Luiten, 2002). In deze systemen worden diergeneesmiddelen meestal als badbehandeling toegepast (de Knecht *et al.*, 2001).

Het gebruik van diergeneesmiddelen voor kweekvis bevindt zich momenteel in een gedoog-situatie die de overheid niet langer wil toestaan. In paragraaf 6.2 wordt verder op deze gedoogsituatie ingegaan.

3.2.3 Veevoederadditieven

Momenteel zijn er in Nederland een twintigtal farmacologisch actieve stoffen als veevoeder-additief toegelaten. In de basisverordening voor veevoederadditieven (70/524/EEG) wordt omschreven welke middelen in de aangegeven hoeveelheid en voor de aangegeven soort diervoeder zonder dierenartsattest aan het voer mogen worden toegevoegd (Jongbloed *et al.*, 2001). De toegelaten middelen zijn onderverdeeld over een aantal groepen, A t/m P. Voor het aquatische ecosysteem zijn met name de antibiotica (groep A) en de coccidiostatica (groep D) van belang. De overige groepen bevatten onder andere middelen om oxidatie tegen te gaan, aroma's, emulgatoren, kleurstoffen, vitamines, bindmiddelen en enzymen. De categorie J bevatte groeibevorderaars die als preventief middel werden gebruikt tegen de verwekker van varkensdysenterie (Derksen & de Poorter, 1997). In deze categorie zijn echter na de laatste intrekkingen geen middelen meer toegelaten (Jongbloed *et al.*, 2001).

Antibiotica worden op grote schaal (vermoedelijk bij 50 – 90% van de dieren) in lage dose-ringen aan het voer van vooral jonge landbouwhuisdieren (kuikens, kalveren, varkens) toe-gediend ter voorkoming van darmproblemen en met als doel dit voer efficiënter door de dieren te laten benutten. De precieze oorzaak van de efficiëntieverbetering door het gebruik van anti-biotica is ondanks jarenlang onderzoek nog niet precies bekend.

Coccidiostatica worden bij jonge dieren, voornamelijk in de pluimveehouderij, toegepast om de ontwikkeling van bepaalde darmparasieten (van het genus *Eimeria*) tegen te gaan. Salinomycine is de meest gebruikte actieve stof in veevoerders in Nederland (Jongbloed *et al.*, 2001). Het gebruik van veevoederadditieven is omstreden, onder andere vanwege de mogelijkheid van resistentie-ontwikkeling en residuen in vlees. Pugh (2002) gaat in op de achtergronden en de laatste stand van zaken omtrent de toelating en het niet langer toelaten van een aantal vee-voederadditieven in de EU.

4 Bronnen, emissieroutes, zuivering en aangetroffen concentraties

4.1 Bronnen en emissieroutes

De bronnen en emissieroutes van oestrogenen, humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven worden in figuur 1 aangegeven.

In de volgende paragrafen worden de bronnen en emissieroutes toegelicht.

4.1.1 Oestrogenen

Er kunnen de volgende bronnen en emissieroutes voor oestrogenen in het milieu worden aangegeven:

- Huishoudelijk en stedelijk afvalwater
- Industrieel afvalwater
- Veeteelt
- Tuinbouw/Akkerbouw
- Regenwater/atmosferische depositie
- Buitenland

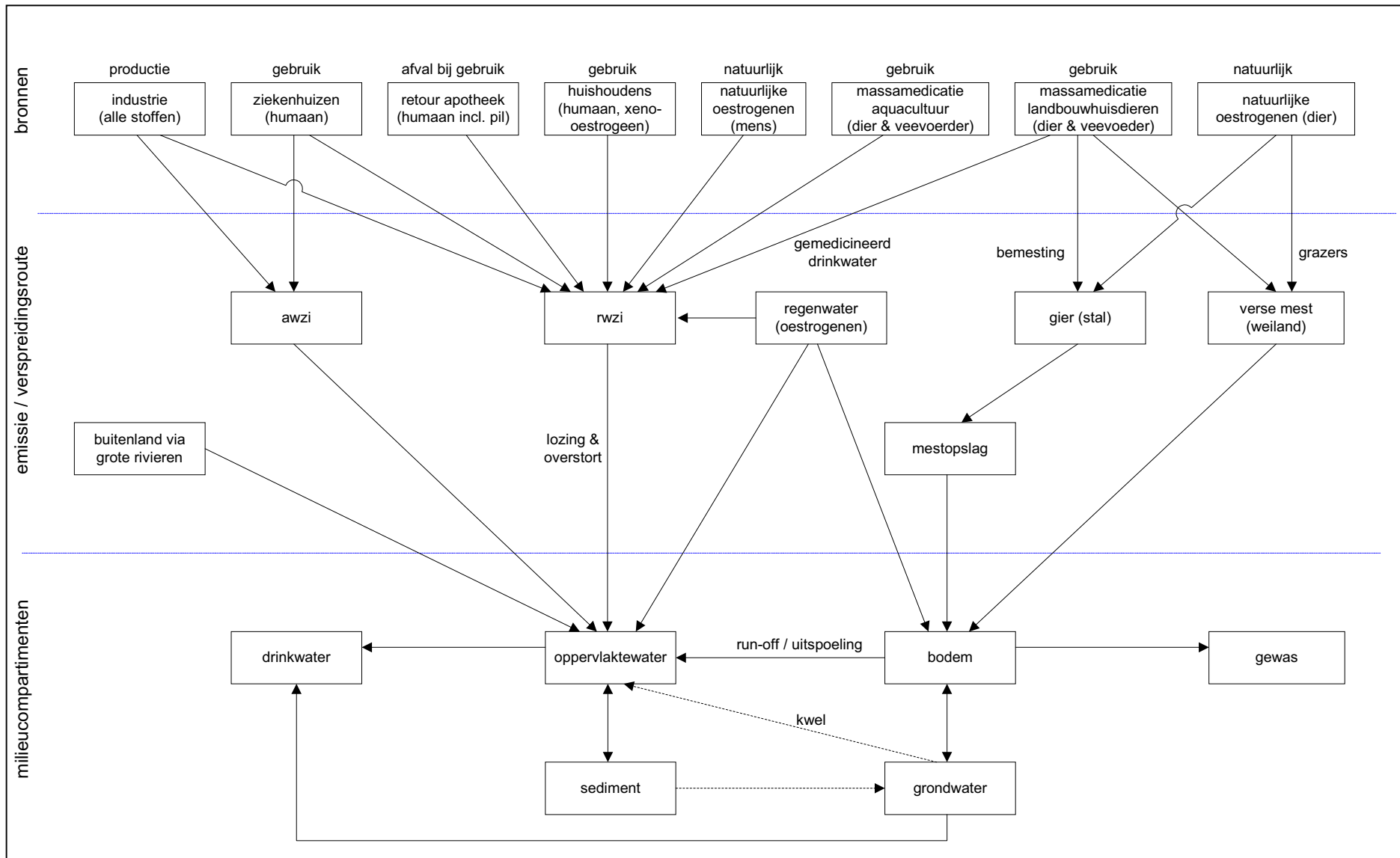
Deze zullen elk afzonderlijk besproken worden. De meeste informatie over deze bronnen is afkomstig uit het LOES-onderzoek (Vethaak *et al.*, 2002). Men moet echter beseffen dat LOES een zogenaamde baseline-studie was en geen uitputtende inventarisatie. LOES metingen zijn alleen in 1999 uitgevoerd en het maximum aantal monsters per lokatie bedroeg 3 (voorjaar, zomer, herfst). Ook het aantal lokaties per type bron of water was veelal gelimiteerd.

Huishoudelijk en stedelijk afvalwater

Tijdens LOES werden natuurlijke en synthetische hormonen gevonden in al het influent van alle 4 onderzochte rioolwaterzuiveringsinstallaties. De meest voorkomende hormoon waren oestron en 17 β -oestradiol. Ethinyloestradiol werd in 1/3 van de influentmonsters gevonden.

Het influent bevatte ook nonylfenol en nonylfenoethoxylaten, bisfenol-A en sommige ftalaten. Huishoudelijk afvalwater bevatte ook deze stoffen, maar er werden lagere concentraties van de xenobiotische stoffen gevonden. In alle influenten werd oestrogene activiteit vastgesteld.

In het water van de woonwijk was deze activiteit hoger dan in rwzi-influent. De verspreiding in het milieu is vergelijkbaar met die van humane geneesmiddelen (zie aldaar).



Figuur 1 Bronnen en emissieroutes van geneesmiddelen naar het milieu (aangepast naar van Vlaardingen & Montforts, 1999).

Industrieel afvalwater

De samenstelling van de industriële afvalwateren die tijdens LOES zijn onderzocht varieerde aanzienlijk met het type industrie. Afvalwater van chemische fabrieken en leveranciers bevatte bisfenol-A, ftalaten en alkylfenoethoxylaten; afvalwater van een textielindustrie bevatte alkylfenoethoxylaten, afvalwater van een tapijtfabriek bevatte alkylfenoethoxylaten en ftalaten; en afvalwater van een ziekenhuis en een farmaceutisch bedrijf bevatte hoge gehalten (synthetische) hormonen. Echter, overall was de gemeten oestrogene activiteit van de industriële afvalwateren lager dan dat van huishoudelijk en stedelijk afvalwater.

De verspreiding in het milieu is vergelijkbaar met die van lozingen van afvalwater van producenten van geneesmiddelen (zie aldaar).

Veeteelt

In LOES is weinig aandacht besteed aan emissies uit de verschillende sectoren van de veeteelt. In twee gevallen werden monsters genomen uit mestkelders van rundveebedrijven. Beide monsters bevatten aanzienlijke hoeveelheden natuurlijke oestrogene hormonen. Deze waren echter minder hoog dan soms elders is gerapporteerd (Gezondheidsraad, 1997, in Vethaak *et al.*, 2002). Deze emissieroute is nog onvolledig onderzocht. Modelberekeningen tonen echter aan dat de totale uitstoot door de veehouderij mogelijk 10 maal zo groot is als die door mensen (Blok & Wösten, 2000). Dit stemt ook overeen met de conclusies van de Gezondheidsraad (1999).

De Gezondheidsraad (1999) heeft eerder literatuuronderzoek gedaan naar fyto-oestrogenen die door landbouwhuisdieren worden gegeten en vervolgens in de mest terecht kunnen komen.

De conclusie was dat emissie naar oppervlaktewater via deze route vrij groot is, maar dat er te weinig bekend is over de lotgevallen en effecten van deze stoffen.

De verspreiding van oestrogenen via veeteelt is vergelijkbaar met die van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven via de bemestingsroute (zie aldaar).

Tuinbouw/Akkerbouw

Andere, weinig onderzochte emissiebronnen zijn de akkerbouw en de tuinbouw. In theorie kan door deze bedrijfstakken emissie van twee groepen potentiële oestrogenen plaats vinden.

Allereerst is het mogelijk dat voor de teelt bestrijdingsmiddelen worden gebruikt met hormoonversturende eigenschappen. Vroeger werd in Nederland bijvoorbeeld het onkruidverdelgingsmiddel linuron gebruikt (anti-androgeen), maar thans is dit verboden. De stoffen kunnen direct via drift, via run-off van de bodem, of via kwel van grondwater in het oppervlaktewater terecht komen. Omdat verwacht wordt dat de kwantitatieve bijdrage via deze route zeer beperkt is, is deze route niet in figuur 1 aangegeven. Verder zouden uit planten fyto-oestrogenen vrij kunnen komen, maar hierover is voor zover kon worden nagegaan niets bekend.

Tijdens LOES zijn er watermonsters genomen uit sloten in twee tuinbouwgebieden. De concentraties van oestrogenen in deze monsters waren niet hoger dan in andere wateren en de gemeten oestrogene activiteit was relatief laag.

Regenwater/atmosferische depositie

Een van de meest opmerkelijke resultaten van LOES was dat direct opgevangen regenwater substantiële hoeveelheden ftalaten bevatte. Andere (xeno-)oestrogenen waren beneden de detectielimiet. Het regenwater bleek ook oestrogene activiteit te bevatten. Vanwege verschillende extractiemethoden kon echter niet achterhaald worden of deze activiteit te wijten was aan de gevonden concentratie ftalaten.

De stoffen kunnen met de regen:

- a) direct in het oppervlaktewater terechtkomen;
- b) afgevoerd worden via gemengde rioolstelsels en via de rwzi op het oppervlaktewater geloosd worden;
- c) afgevoerd worden via gescheiden rioolstelsels en zo direct op het oppervlaktewater geloosd worden;

- d) via de bodem door oppervlakkige afstroming of kwel van grondwater in het oppervlaktewater komen.

Buitenland

Watermonsters die tijdens LOES zijn genomen toonden aan dat op de grenslokaties in de rivieren Rijn, Maas en Schelde concentraties (xeno-)oestrogene stoffen werden gevonden die vergelijkbaar zijn met die in het binnenland. Het zwevende stof en het sediment bij de lokaties in de Maas bevatte echter wel relatief grote hoeveelheden alkylfenol(ethoxylat)en en ftalaten. Bij Schaar van Ouden Doel in de Westerschelde werden hoge concentraties gebromeerde vlamvertragers aangetroffen en in mindere mate alkylfenol(ethoxylat)en en ftalaten.

Overstorten

Wanneer een rioolstelsel door hevige regenval de afvoer naar een rwzi niet aankan, zal rioolwater overstorten op stedelijk oppervlaktewater. Gezien de hoge concentraties oestrogene stoffen in het influent van rwzi's kan worden verwacht dat bij riooloverstorten aanzienlijke hoeveelheden oestrogenen in het oppervlaktewater terecht zullen komen. Er zijn echter geen meetgegevens van deze emissies.

Om een eerste schatting te maken van de emissies van oestrogenen uit overstorten zijn enkele theoretische berekeningen uitgevoerd. De gehalten die voor deze berekeningen gebruikt zijn, zijn mediane gehalten afkomstig uit het LOES-rapport (Vethaak *et al.*, 2002). De berekeningen worden in bijlage 2 gepresenteerd.

Van de in beschouwing genomen stoffen zijn alleen de concentraties van de opgeloste bestanddelen in stedelijk afvalwater en regenwater bepaald. De verdeling van de concentraties over de vaste en vloeibare fase is niet goed bekend. 17α -oestradiol en oestron komen waarschijnlijk voornamelijk in opgeloste vorm voor. Uit de praktijk is bekend dat nonylfenolen zich wel gemakkelijk aan bezinkbare stof bindt. De vuiluitwerpberekeningen zijn alleen gemaakt voor de niet-bezinkbare fracties. Dit betekent dat in alle gevallen een sprake is van een onderschatting van de geloosde vrachten. Deze onderschatting is, voor de drie voorbeeldstoffen, het grootst bij nonylfenolen. Als laatste dient vermeld te worden dat veel van de onderhavige verbindingen in geconjugeerde, en dus beter oplosbare, vorm door mens en dier worden uitgescheiden. Er bestaat nog weinig inzicht over de plaats waar de meeste deconjugering dan plaatsvindt: riool, rwzi of oppervlaktewater. Uitgangspunt in de berekeningen is verder dat geen afbraak plaatsvindt. Daadwerkelijke metingen rond overstort lokaties en rwzi's zullen meer inzicht moeten geven.

De belasting van overstorten met oestrogenen en geneesmiddelen zal afhangen van de hoeveelheid overstort gebeurtenissen in een jaar en het type rioolstelsel. De hoeveelheid overstortwater ten opzichte van het effluent van een rwzi hangt af van het type rioolstelsel en varieert van 2,7% tot 43%. De vracht aan oestrogenen en geneesmiddelen die uiteindelijk via een overstort op het oppervlaktewater komt is echter niet groot (1 tot 36% van het totaal, maar meestal <9%). De werkelijke grootte van deze emissies kan alleen aan de hand van praktijkmetingen worden ingeschat.

4.1.2 Humane geneesmiddelen

Er zijn 3 bronnen en emissieroutes aan te geven voor verontreiniging van het milieu met humane geneesmiddelen (Derksen *et al.*, 2001):

1. De industriële route
Afalwater en vast afval dat bij de productie van geneesmiddelen vrijkomt;
2. De huishoudelijke route
Geneesmiddelen en hun metabolieten die bij het gebruik in urine en feces worden uitgescheiden en zo via afvalwater van huishoudens, ziekenhuizen, verzorgings- en verpleeghuizen na zuivering in een rwzi danwel incidenteel via riooloverstorten in het milieu terechtkomen;
3. De route van niet geconsumeerde geneesmiddelen.

Industriële route

Het afval dat ontstaat bij de productie van geneesmiddelen (actieve stof, vast en vloeibaar) wordt zorgvuldig ingezameld. Indien mogelijk worden actieve stoffen zoveel mogelijk teruggewonnen, vanwege milieubezwaarlijkheid en/of omdat de stoffen veel geld waard zijn. Wat overblijft wordt als gevaarlijk afval afgevoerd naar afvalverbrandingsinstallaties. Afvalwater wordt geloosd op een eigen zuiveringsinstallatie of op een rioolwaterzuiveringsinstallatie. De hoeveelheid geneesmiddelen die door een producent met het afvalwater geloosd wordt is laag in verhouding met lozingen van andere industrieën (Richardson & Bowron, 1985). De ervaring is dat in batchproducties met het spoelwater ongeveer 0,2% van de werkzame stof per batch wordt geloosd (Oranjewoud, 1999).

Huishoudelijke route

De diffuse uitstoot via de huishoudelijke route is kwantitatief gezien veel belangrijker dan de industriële route (Richardson & Bowron, 1985; Stumph *et al.*, 1996; Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Seel, 1998).

Geneesmiddelen kunnen na toediening rechtstreeks worden uitgescheiden in urine of feces (m.n. hydrofiele stoffen) of worden omgezet (m.n. polaire en lipofiele stoffen). De omzetting van een geneesmiddel in het lichaam bestaat gewoonlijk uit twee fasen: een eerste fase waarbij de stof wordt geoxideerd, gereduceerd of gehydrolyseerd en een tweede fase waarbij de in de eerste fase ontstane afbraakproducten (metabolieten) worden gekoppeld aan enkele daarvoor beschikbare laagmoleculaire lichaamseigen stoffen. Dit laatste proces wordt conjugatie genoemd. De geconjugeerde stoffen worden in riolering en/of rwzi vaak weer biologisch geactiveerd. Voorbeelden van conjugatie zijn sulfidering, glucuronidatie, methylering of acetylering. Door conjugatie wordt de stof meestal beter wateroplosbaar en wordt eenvoudiger uitgescheiden. De meeste geneesmiddelen worden door metabolisme geïnactiveerd, maar er zijn ook middelen die hun werkzaamheid pas bereiken door metabolische omzetting. Ook kunnen metabolieten gevormd worden die meer toxisch zijn dan de uitgangsstof.

Uiteindelijk wordt het middel en zijn metabolieten uitgescheiden in feces en/of urine en komt zo in het rioolwater terecht, waarna het lot vergelijkbaar is met de geneesmiddelen die via de industriële route geloosd worden.

Wanneer een rioelstelsel door hevige regenval de afvoer naar een rwzi niet aankan, zal rioolwater overstorten op stedelijk oppervlaktewater. Vooralsnog ontbreken echter concrete meetgegevens over de concentraties in overstortwater. Berekeningen voor oestrogenen hebben aangetoond dat de vracht die overstort klein is in verhouding met de totale afvoer (1-36% van het totaal, afhankelijk van het rioelsysteem en van de concentraties die in regenwater en in het influent zijn aangetroffen, maar meestal <9%, zie bijlage 2). Van geneesmiddelen zijn geen gehalten in het regenwater bekend. Het lijkt logisch dat deze hierin niet voor zullen komen.

Niet geconsumeerde geneesmiddelen

In onderzoek door Blom *et al.* (1995), in opdracht van onder andere de farmaceutische industrie, is gebleken dat in Nederland 8,3% van de receptplichtige geneesmiddelen niet gebruikt wordt. Over de vrij verkrijgbare geneesmiddelen zijn geen gegevens bekend. Van de niet gebruikte receptplichtige medicijnen gaat ongeveer driekwart retour naar apotheek of wordt als KCA ingezameld voor uiteindelijke afvoer via verbranding. Een deel wordt gestort en een deel belandt in het riool.

4.1.3 Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven

De emissieroutes van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven naar oppervlaktewater zijn complexer dan die van humane middelen. Er kunnen twee routes onderscheiden worden:

1. De bemestingsroute

Het betreft zowel dieren die in de wei worden gehouden als dieren die in de stal worden gehouden;

2. De viskwekerijroute

Beide routes worden afzonderlijk besproken.

Bemestingsroute

Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven worden, al dan niet gemetaboliseerd, uitgescheiden in de mest en urine. Er is weinig kwantitatieve informatie over de uitscheiding. De beperkte informatie laat meestal echter een uitscheidingspercentage van boven de 80% zien (Jongbloed *et al.*, 2001).

Indien landbouwhuisdieren in de weide in de nabijheid van een sloot lopen is directe verontreiniging van het oppervlaktewater mogelijk. Doorgaans echter komt de mest eerst op de bodem terecht, gevolgd door oppervlakkige afspoeling en uitspoeling via de grond naar het oppervlaktewater.

In Nederland wordt een groot deel van de landbouwhuisdieren echter in de stal gehouden, waarbij de mest wordt verzameld in een mestkelder. Als deze mest op het land uitgereden wordt kan door uit- en afspoeling het grondwater en het oppervlaktewater verontreinigd worden.

De te verwachten concentratie in het grondwater en oppervlaktewater hangt af van het doeldier, de concentratie in de mest, de verblijftijd in de mestopslag, de afbraaksnelheid van de stof, het bemestingsregime en de uit- en afspoeling naar de bodem respectievelijk oppervlaktewater.

Voor dit laatste zijn de klimatologische omstandigheden en stofs specifieke bindingseigenschappen van belang.

Vanwege de Nederlandse Mestwetgeving, waarin is geregeld dat mest alleen in het zomerhalfjaar op het land mag worden uitgereden, zal beïnvloeding van het oppervlaktewater door diergeneesmiddelen en veevoederadditieven seizoensgebonden zijn. Dit in tegenstelling tot humane geneesmiddelen, waarvan de emissie naar het oppervlaktewater vaak gelijkmatig over het jaar is verdeeld.

De viskwekerijroute

Hoewel in Nederland het gebruik van diergeneesmiddelen in de viskwekerij formeel niet is toegestaan (zie paragraaf 6.2), worden er toch een aantal middelen gebruikt (EC-LNV, 2002).

Zoals gezegd worden in Nederland open systemen zoals kooicultures nauwelijks toegepast omdat de natuurlijke omstandigheden in Nederland niet optimaal zijn. De visproductie in Nederland vindt voornamelijk plaats via recirculatiesystemen op land. Diergeneesmiddelen worden daarbij meestal toegepast in de vorm van badbehandeling (Luiten, 2002).

Een gering deel van de viskwekerijen loost hun afvalwater, met daarin eventueel residuen van geneesmiddelen, rechtstreeks op het oppervlaktewater. In de meeste gevallen vindt nog enige vorm van voorbehandeling plaats, bijvoorbeeld door middel van filtratie of een bezinktank (de Knecht *et al.*, 2001a). Direct lozing van afvalwater van viskwekerijen op het oppervlaktewater kan lokaal een belangrijke potentiële bron van geneesmiddelen in oppervlaktewater vormen. Bij lozing op de riool is de emissieroute verder vergelijkbaar is met humane geneesmiddelen via de huishoudelijke route.

Opgemerkt dient te worden dat de visteelt in Nederland weliswaar een groeiende sector is maar dat de omvang gering is. In Nederland wordt voornamelijk paling (circa 60 bedrijven, tot 4000 ton per jaar) en meerval (circa 25 bedrijven, tot 2500 ton per jaar) gekweekt (Luiten, 2002). Dus, hoewel directe lozingen van geneesmiddelen uit viskwekerijen plaatselijk een belangrijke bron van verontreiniging kunnen vormen, dragen viskwekerijen op landelijke schaal kwantitatief slechts in geringe mate bij tot verontreiniging van oppervlaktewater met geneesmiddelen.

4.2 Zuivering in awzi en rwzi

In afvalwaterzuiveringen en rioolwaterzuiveringen wordt een groot deel van de oestrogenen en geneesmiddelen verwijderd, hetzij door afbraak, hetzij door binding aan organisch slib. In deze paragraaf wordt verder ingegaan op de zuivering.

4.2.1 Oestrogenen

Riool- en afvalwaterzuivering

Uit het LOES onderzoek is gebleken dat meer dan 90% van (potentieel) oestrogene stoffen zoals hormonen, bisfenol-A, alkylfenolethoxylaten en ftalaten werd verwijderd door biologische waterzuivering. Deze verwijdering uitte zich ook in een duidelijke afname van de oestrogene activiteit van het effluent in vergelijking met het influent. Het zuiveringsslib bevatte echter wel nonylfenolethoxylaten, nonylfenolen (de afbraakproducten van de nonylfenolethoxylaten), ftalaten en enkele gebromeerde vlamvertragers. Het zwevende stof in het effluent bevatte overeenkomende concentraties van deze stoffen, maar de totale hoeveelheid hiervan was beperkt door de lage gehalten zwevend stof in de effluenten (< 10 mg/L).

De concentraties hormonen in het Nederlandse effluent waren lager dan die vanuit Groot-Brittannië gerapporteerd zijn. De precieze oorzaak van dit verschil is niet bekend, maar het kan te maken hebben met extra biologische zuiveringsstappen zoals defosfatering en denitrificatie die in Nederland vaak worden toegepast of met een verschil in retentietijd.

Uit COMPREHEND zou blijken dat bij een retentietijd van meer dan 15 uur de oestrogene potentie van het afvalwater afneemt (ENDS, 2002).

Drinkwaterbereiding

Ghijzen & Hoogenboezem (2000) concluderen aan de hand van de RIWA-studie die gelijktijdig met LOES werd uitgevoerd dat het rivierwater bij sommige inlaatpunten van waterleidingbedrijven weliswaar oestrogene stoffen bevat (zelfde groepen als in LOES), maar dat deze in het proceswater en drinkwater slechts sporadisch worden gevonden. Hetzelfde geldt voor de oestrogene activiteit van het water. Er wordt geconcludeerd dat de waterzuivering in het geval van individuele gevallen afdoende werkt voor hormoonontregelaars. Voorzuivering d.m.v. een bekken lijkt daarbij effectiever dan winning via oeverfiltratie. Wel wordt aanbevolen om oestrogene stoffen en activiteit verder te monitoren maar dan op minder plekken en met een hogere frequentie gedurende langere tijd. Op die wijze moet meer inzicht worden verkregen in de variatie.

4.2.2 Geneesmiddelen

In riool- en afvalwaterzuiveringen wordt een belangrijk deel van de geneesmiddelen verwijderd. De samenstelling van het afvalwater van farmaceutische bedrijven kan door batchproducties onderling en in de tijd sterk wisselen (Polderman, 1984). Resten geneesmiddelen kunnen een biologische zuivering negatief beïnvloeden. Uit een groot aantal studies blijkt echter dat het actief slib in zuiveringen in staat is zeer complexe stoffen af te breken, mits het de tijd krijgt zich daarop in te stellen (Polderman, 1984). Na een gewenningsperiode verdwijnt de remming. Met name de remmende eigenschappen van antibiotica op biologische zuiveringen zijn veel onderzocht. Het blijkt dat antibiotica geen grote problemen veroorzaken (o.a. Liebmann, 1961). De betrekkelijke hoge resistentie van het actief slib in rwzi's voor toxische stoffen is te danken aan de gevarieerde samenstelling van dit slib.

Ook in een biologische rwzi worden de geneesmiddelen afhankelijk van het type verbinding voor een zeker percentage verwijderd, hetzij door afbraak, hetzij door adsorptie aan slib. In de literatuur worden verwijderingspercentage tussen de 7 en 99% vermeld (o.a. Hirsch *et al.*, 1996; Ternes, 1998). In gemengde rioolwatersystemen, kan regenval tot een sterke daling van het zuiveringsrendement leiden (Ternes, 1998), hetgeen waarschijnlijk voornamelijk door een verkorte verblijftijd in de zuivering wordt veroorzaakt.

In drinkwater worden geneesmiddelen zoals eerder gemeld over het algemeen niet of nauwelijks aangetoond. De toegepaste filtratiestap met actief kool op het proceswater bij de bereiding van drinkwater lijkt daarom in staat de meeste middelen en metaboliëten effectief te verwijderen. In het buitenland wordt ook wel geëxperimenteerd met (drinkwater)behandelingen met ozon en/of UV-stralen. Verder gaande zuivering van afvalwater (tot MTR-kwaliteit) zal waarschijnlijk ook de concentraties geneesmiddelen in het effluent verlagen. Hiervoor zijn vooralsnog echter geen meetgegevens beschikbaar.

4.3 Aangetroffen concentraties

4.3.1 Oestrogenen

De belangrijkste studies die in Nederland zijn uitgevoerd op het gebied van het voorkomen van stoffen vonden plaats in het kader van LOES, COMPREHEND en aanverwante projecten. Tijdens deze studies zijn duidelijke keuzen gemaakt om bepaalde verbindingen wel of niet te analyseren. De geanalyseerde verbindingen tijdens LOES worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 Overzicht van de gemeten (xeno-)oestrogenen in het LOES-onderzoek.

Categorie	Stofgroep	Specifieke stof
oestrogenen	natuurlijke oestrogene hormonen	17 -oestradiol
		17 -oestradiol
		oestron
	synthetische oestrogene hormonen	17 -ethinyloestradiol
xeno-oestrogenen	alkylfenoethoxylaten	nonylfenolen nonylfenoethoxylaten octylfenolen octylfenoethoxylaten
	bisfenol-A	
	ftalaten	dimethylftalaat (DMP) diethylftalaat (DEP) di-n-butylftalaat (DBP) dipropylftalaat (DPP) butylbenzylftalaat (BBP) dimethylpropylftalaat (DMPP) dicyclohexylftalaat (DCHP) di(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) di-n-octylftalaat (DOP)
hormoonontregelende stof (schildklierhormoon)	gebromeerde brandvertragers	polybroombifenylen(PBB) BB 15, 49, 52, 101, 153, 169, 209 polybroomdifenylethers (PBDE) BDE 47, 85, 99, 100, 138, 153, 209

Er is tijdens LOES gekozen voor de analyse van enkele oestrogene hormonen (natuurlijke en synthetische), bisfenol-A, alkylfenoylethoxylaten en alkylfenolen (octyl- en nonyl-), diverse ftalaten, maar ook gebromeerde vlamvertragers. Bij deze keuze heeft ook het advies van de Gezondheidsraad (1999) meegespeeld. Gebromeerde vlamvertragers zijn niet specifiek oestrogeen, maar zijn in LOES meegenomen omdat het hier een ‘nieuwe’ groep nog weinig in Nederland gemeten verbindingen betrof. Andere notoire hormoonverstoorders zijn niet gemeten, bijvoorbeeld omdat ze een ander werkingsmechanisme hebben of deze al in routinematige monitoringsprogramma’s zijn opgenomen (bijvoorbeeld organochloorbestrijdingsmiddelen zoals DDT/DDE, organotinverbindingen en herbiciden als linuron en atrazin). Resultaten van de chemische analyses in LOES zijn samengevat in tabellen 4a tot 4e. Naast chemische analyses werden veel monsters tijdens LOES ook geanalyseerd met de zogenaamde *in vitro* ER-CALUX test. Met deze biologische test wordt de gehele oestrogene activiteit (of ‘potentie’, zo men wil) in het monster bepaald.

Voorkomen in oppervlaktewateren

Water

Uit de metingen gedurende LOES blijkt dat een aantal (potentieel) oestrogene stoffen als een soort grauwsluier bijna overal in de Nederlandse wateren worden aangetroffen. Dit zijn met name bisfenol-A, nonylfenoylethoxylaten en nonylfenol (in zwevend stof, hoger in de Maas dan in de Rijn) en ftalaten. Octylfenolen en octylfenoylethoxylaten werden nauwelijks aangetroffen in oppervlaktewater (maar wel in influent van rwzi’s). Van de hormonen werd alleen het goed oplosbare oestron regelmatig in oppervlaktewater gevonden; de andere hormonen waren slechts sporadisch boven de detectielimiet. Voor de meeste stoffen komen deze resultaten overeen met andere Europese landen.

De concentraties oestron in enkele poldersloten in veenweidegebied waren relatief hoog. Dit bevestigt de veronderstelling dat verse mest van lopend vee en/of het uitrijden van gier kunnen leiden tot het voorkomen van hormonen in het oppervlaktewater van dergelijke gebieden.

Sediment

In het sediment werden tijdens LOES zoals verwacht de meer hydrofobe verbindingen aangetroffen: nonylfenoylethoxylaten, nonylfenol en bepaalde ftalaten. De verhouding tussen nonylfenolen en nonylfenoylethoxylaten neemt toe van water naar zwevend stof naar sediment. Dit wijst erop dat in het milieu gekomen nonylfenoylethoxylaten worden omgezet in nonylfenolen en dat deze aan het zwevend stof hechten en later neerslaan.

Tabel 4 Concentratieranges van geselecteerde (xeno-)oestrogene stoffen in emissiebronnen, watermilieu en waterdieren gemeten in voorjaar, zomer en najaar 1999 (uit de brochure van het LOES project; Vethaak *et al.*, 2002).

A. Hormonen

Emissiebron	17 α -oestradiol	17 β -oestradiol	oestron	17 α -ethinyl-oestradiol
Regenwater (ng/l)	< 0,3	< 1,5	< 0,6	< 0,3
ruw stedelijk afvalwater (ng/l)	< 0,7 – 15	17 – 150	20 - 130	< 0,3 - 5,9
effluënten rwzi's (ng/l)	< 0,4	< 0,8	< 0,3 - 11	< 0,3 - 2,6
industriële afvalwater (ng/l)	< 0,3 - 7,1	< 0,8 – 54	13 - 120	< 0,3 - 3,9
mest (ng/g droge stof)	120 – 190	46 – 50	28 -72	< 1
Watermilieu				
Oppervlaktewater (ng/l)	< 0,3 – 0,4	< 0,8 – 1,0	< 0,3 – 7,2	< 0,3 – 0,4

B. Bisfenol-A

Emissiebron	bisfenol-A
regenwater (ng/l)	< 15 – 57
ruw stedelijk afvalwater (ng/l)	250 – 5620
effluënten rwzi's (ng/l)	< 43 - 4090
industriële afvalwater (ng/l)	< 13 – 800
mest (ng/g droge stof)	23 – 24
Watermilieu	
Oppervlaktewater (ng/l)	< 8,8 – 1000
zwevende stof (ng/g droge stof)	5,6 – 56
sediment (ng/g droge stof)	< 1,1 – 43
Waterdieren	
vis, spierweefsel (ng/g natgewicht)	0,18 – 2,6
mossel, totaal (ng/g natgewicht)	0,22 – 1,8

C. Alkylfenolen & alkylfenoethoxylaten

Emissiebron	octylfenolen	octylfenol-ethoxylaten	nonylfenolen	nonylfenol-ethoxylaten
regenwater (μ g/l)	< 0,08 – 0,28	< 0,48	< 0,41	< 0,36 – 0,99
ruw stedelijk afvalwater (μ g/l)	< 0,3 – 13	< 1,1 - 24	< 0,2 - 19	< 0,8 - 125
effluënten rwzi's (μ g/l)	< 0,5 - 1,3	< 0,7	< 0,6 - 1,5	< 1,9 – 2,2
industriële afvalwater (μ g/l)	< 0,2 – 0,5	< 0,4 - 12	< 0,4 - 39	50 - 22500
Watermilieu				
Oppervlaktewater (μ g/l)	< 0,05 – 6,3*	< 0,16 – 17*	< 0,11 – 4,1*	< 0,18 – 87*
zwevende stof (μ g/g droge stof)	< 0,001 – 0,40	< 0,002 – 1,7	< 0,003 – 4,1	< 0,005 - 22
sediment (μ g/g droge stof)	< 0,002 - 0,026	< 0,034	< 0,01 - 3,8	< 0,01 – 2,8
Waterdieren				
vis, spierweefsel (μ g/g natgewicht)	< 0,01 – 0,08	< 0,01 – 0,01	< 0,01 – 0,16	< 0,01 – 0,52
mossel, totaal (μ g/g natgewicht)	< 0,01 – 0,05	< 0,06	< 0,03 – 0,45	< 0,05 – 0,23

* de hoogste waarden zijn hoger dan normaliter

D. Meest voorkomende ftalaten

Emissiebron	DEP diethylftalaat	DMPP dimethylpropyl-ftalaat	DBP di-n-butylftalaat	BBP butylbenzyl-ftalaat	DEHP di(2-ethylhexyl)-ftalaat
regenwater (μ g/l)	< 0,24 - 0,43	0,38 - 0,53	0,28 – 0,88	0,14 - 0,26	0,69 – 1,7
ruw stedelijk afvalwater (μ g/l)	< 4,1 - 44	1,9 - 15	< 0,4 - 51	0,6 - 4,9	< 13 - 101
effluënten rwzi's (μ g/l)	< 0,3 – 0,9	< 1,0 - 20	< 0,4 – 0,8	< 0,1 - 0,3	< 0,5 – 2,4
industriële afvalwater (μ g/l)	< 0,2 – 5,2	< 0,7 - 405	< 0,7 - 21	< 0,2 - 1,3	1,0 - 1498
Watermilieu					
Oppervlaktewater (μ g/l)	< 0,07 – 2,3	< 0,05 – 2,4	< 0,066 – 3,1	< 0,010 – 1,8	< 0,90 – 5,0
zwevende stof (ng/g droge stof)	< 46 – 2692	87 – 920	< 51 – 4100	< 4,5 – 3000	< 92 – 19000
sediment (ng/g droge stof)	< 65 – 1200	< 400 – 1700	34 – 1000	< 4,5 – 60	< 123 – 7600
Waterdieren					
vis, spierweefsel (ng/g natgewicht)	< 6,7 – 320	niet gemeten	< 0,71 - 150	< 0,22 – 9,1	< 2,2 – 1500
mossel, totaal (ng/g natgewicht)	11 -92	iet gemeten	30 - 1900	<0,07 - 56	< 2,2 – 400

Tabel 4 Vervolg.

E. Meest voorkomende gebromeerde brandvertragers

Emissiebron	PBDE 47 2,4,2',4'- tetrabroom- difenylether	PBDE 99 2,4,5,2',4'- pentabroom- difenylether	PBDE 153 2,4,5,2',4',5'- hexabroom- difenylether	PBDE 209 2,3,4,5,6,2',3',4',5',6'- decabroom- difenylether
ruw stedelijk afvalwater (ng/g droge stof)	0,7 - 13	0,5 - 14	< 5,3 - 1	< 20 - 140
effluënten rwzi's (ng/g droge stof)	14 - 35	18 - 29	< 4,0 - 7,1	310 - 920
industriële afvalwater (ng/g droge stof)	< 0,1 - 68	0,3 - 33	< 2,6	< 0,5 - 200
Watermilieu				
zwevende stof (ng/g droge stof)	< 0,3 - 9,0	< 0,13 - 23	< 0,1 - 9,7	< 9,0 - 4600
sediment (ng/g droge stof)	0,3 - 7,1	< 3,3 - 5,5	< 0,1 - 5,0	< 9,0 - 510
Waterdieren				
vis, spierweefsel (ng/g droge stof)	< 1,5 - 130	< 0,011 - 4,6	< 0,018 - 4,1	< 0,35 - 0,9
mossel, totaal (ng/g droge stof)	< 0,8 - 17	< 0,5 - 10,7	< 0,7 - 1,5	< 3,7 - 4,9

Biota

Tijdens LOES werden geen hormonen in biota bepaald. Bisfenol-A en nonylfenol werden aangetroffen in spierweefsel van mosselen en vis. Dit bevatte geen nonylfenoethoxylaten. In vissen en mosselen werden verschillende ftalaten aangetroffen. Vis bevatte vooral DEP en DEHP, terwijl in mosselen DBP het meest algemeen was (DEHP was sowieso de meest voorkomende ftalaat in alle milieucompartmenten).

Voorkomen in grondwater

Voor zover ons bekend zijn er nog geen gegevens bekend met betrekking tot het voorkomen van oestrogene stoffen of oestrogene activiteit in grondwater in Nederland. Ook de kans hier op is in de verzamelde rapporten nauwelijks besproken.

Voorkomen in drinkwater

Ghijsen & Hoogenboezem (2000) rapporteren dat oestrogene stoffen in individuele gevallen in lage concentraties zijn gevonden in Nederlands drinkwater. Ook is in enkele gevallen een oestrogene activiteit vastgesteld.

4.3.2 Geneesmiddelen

Analysemethoden

Eén van de redenen dat er nog relatief weinig meetdata zijn (zie hieronder onder het kopje 'meetgegevens'), is dat tot voor kort geschikte analysemethoden om lage concentraties geneesmiddelen te kunnen meten ontbraken. Goede analysemethoden in sediment, zwevende stof en mest bestaan voor de meeste stoffen nog steeds niet (persoonlijke communicatie met dhr. Rijs, RIZA; Löffler *et al.*, 2002).

In meer algemene zin kan opgemerkt worden dat er een aantal meettechnieken beschikbaar zijn voor het meten van zeer lage concentraties (μg tot ng/l) geneesmiddelen:

- GC/MS of GC/MS/MS
Onder ander geschikt voor bètablokkers, bronchospasmolytica, fibraten, antireumatica en pijnstillers.
Met GC/MS kunnen alleen stoffen gemeten worden die vluchtig zijn of makkelijk te derivatiseren zijn tot vluchtige stoffen (ca. 20 tot 25% van de stoffen).
- LC/MS/MS
Geschikt om monsters op een breed spectrum aan microverontreinigingen door te meten.
- HPLC
Onder andere geschikt voor antibiotica.

- Immunoassays (ELISA)
Zeer gevoelig en specifiek, met name geschikt voor grotere moleculen.

Voorafgaand aan de analyse is meestal een vorm van extractie nodig, bijvoorbeeld XAD-extractie, vaste fase extractie (SPE), gasstrippen en PE-extractie. Voor de meeste metabolieten bestaan geen geschikte referentiestoffen, die voor een zinvolle methodeontwikkeling en voor het kwantificeren noodzakelijk zijn.

Meetgegevens

Sinds halverwege de jaren 90 zijn meer en meer gerichte metingen naar geneesmiddelen in het oppervlaktewater verricht. Overzichten van meetgegevens (en andere kennis omtrent geneesmiddelen) werden onder andere gemaakt door Richardson & Bowron (1985), Römbke *et al.* (1996), Derksen & de Poorter (1997), Halling-Sørensen *et al.* (1998), Daughton & Ternes (1999), Ayscough *et al.* (2000), Mons *et al.* (2000) Jongbloed *et al.* (2001) en Derksen *et al.* (2001). Recente meetgegevens zijn onder andere te vinden in Kümmerer (2001), Daughton & Jones-Lepp (2001) en in een review van Heberer (2002).

De meetgegevens van humane geneesmiddelen uit bovengenoemde studies (tot medio 2000) zijn verzameld in een uitgebreid overzicht van Derksen *et al.* (2001). In dit overzicht worden 553 meetgegevens³ van in totaal 85 verschillende humane geneesmiddelen en hun 10 metabolieten vermeld. Het betreft middelen uit de stofgroepen die in tabel 1 in paragraaf 3.2.1 zijn vermeld. De metingen zijn voornamelijk in het buitenland uitgevoerd, met name uit Duitsland, maar ook uit Zwitserland, Groot-Brittannië, Italië, België, de Verenigde Staten en Brazilië. Daarnaast is eenmalig een inventariserende meting in Nederland uitgevoerd. Er zijn gegevens verzameld van metingen in de volgende matrices:

- Effluent van ziekenhuizen
- Effluent van farmaceutische industrie
- Influent van rwzi's
- Effluent van rwzi's
- Oppervlaktewater
- Grondwater
- Oppervlaktewater tijdens het behandelingsproces tot drinkwater
- Drinkwater

In bijlage 3 worden de meetgegevens ingedeeld naar type middel, matrix en concentratieniveau. In tabel 5 worden deze gegevens samengevat voor wat betreft metingen in influent en effluent van rwzi's, oppervlaktewater en drinkwater. De indeling is gebaseerd op de hoogst gemeten concentratie van een bepaalde actieve stof. Het zou wellicht relevanter geweest zijn om uit te gaan van mediaan concentraties. Deze zijn echter moeilijk te achterhalen omdat in de literatuur-referenties meestal slechts een range of een maximumconcentratie wordt vermeld. De afzonderlijke metingen worden veelal niet vermeld zodat het ook niet mogelijk is een mediaan te berekenen.

Uit de verzameling van (voornamelijk buitenlandse) meetgegevens kunnen een aantal conclusies getrokken worden (Derksen *et al.*, 2001):

- Er zijn meetgegevens voor 85 stoffen en 10 metabolieten gevonden. Dit betekent dat slechts een beperkt aandeel (<10%) van het totale aantal geneesmiddelen dat wordt gebruikt is onderzocht.
- Het betreffen vrijwel allemaal meetgegevens uit het buitenland, met name uit Duitsland, maar ook uit Zwitserland, Brazilië en de Verenigde Staten. In bijlage 1 wordt aangegeven welke onderzoeksgroepen gerichte metingen hebben uitgevoerd.
- De meeste metingen zijn uitgevoerd in effluent van rwzi's en oppervlaktewater. Dit betreft zowel het aantal metingen als het aantal stoffen dat is onderzocht.

³ Met aantal meetgegevens wordt het aantal afzonderlijk gerapporteerde metingen per stof bedoeld.

- Stofgroepen waarbinnen de meeste middelen zijn antibiotica en analgetica en gevolgd door hart- en vaatmiddelen (fibraten en betablokkers), röntgencontrastmiddelen en overige stoffen.
- In het influent van rwzi's zijn alle stoffen die geanalyseerd zijn ook daadwerkelijk tenminste eenmaal aangetroffen.
- De concentraties nemen langzaam af gaandeweg de route influent rwzi, effluent rwzi, oppervlaktewater en drinkwater.
- In oppervlaktewater liggen de concentraties van de meeste middelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l, met uitschieters van enkele stoffen tot boven de µg/l. Deze concentraties liggen in dezelfde ordegrootte als in de literatuur beschreven concentraties van pesticiden.
- In drinkwater worden de meeste geneesmiddelen niet meer aangetroffen en als zij worden aangetroffen betreft het slechts enkele ng/l.
- Er is een correlatie tussen het gehalte in het oppervlaktewater en de bijdrage van effluent van rwzi's aan het betreffende oppervlaktewater.

Meetgegevens uit Nederland

Uit Nederland zijn slechts beperkt meetgegevens van geneesmiddelen bekend. Tijdens routine-matig screening van het Rijnwater bij Lobith en het Maaswater bij Eijsden worden regelmatig geneesmiddelen aangetroffen, waaronder Clofibrinezuur en Carbamazepine (Derksen *et al.*, 2001). Gerichtte metingen zijn voor zover bekend in Nederland slechts éénmalig uitgevoerd door een consortium van RIWA, VEWIN en KIWA (Mons *et al.*, 2000). De resultaten worden in tabel 6 samengevat. Bij deze resultaten dient wel opgemerkt te worden dat analysemethoden nog niet geoptimaliseerd waren en dat voor sommige middelen (Paracetamol, Sulfamethoxazol en Ifosfamide) het percentage dat werd teruggevonden erg laag was (0-20 %). De werkelijke concentraties zouden dus veel hoger (tot een factor 2-10) dan de weergegeven concentratie kunnen zijn. Voor een aantal middelen (Bezafibraat, Ibuprofen, Diclofenac en Fenofibraat) is het percentage dat werd teruggevonden echter al vrij hoog (>75%).

Tabel 5 Indeling van de maximaal gemeten concentraties in concentratieklassen in verschillende compartimenten. De gegevens zijn voornamelijk afkomstig uit Duitsland maar ook diverse andere landen, waaronder één studie in Nederland. De stoffen zijn uitgesplitst naar compartiment en groep geneesmiddel. De getallen geven het aantal stoffen in de betreffende concentratieklasse weer. n = aantal stoffen; dl = detectielimiet.

	max. conc. (µg/l) in rwzi-influent (n=25)					max. conc. (µg/l) in rwzi-effluent (n=63)				
	>10	> 1,0	> 0,1	> dl	< dl	>10	> 1,0	> 0,1	> dl	< dl
Fibraten/β-blokkers		4	1			5	4		2	3
Anti-epileptica		1	1			1				
Analgetica	3	4	5			5	7			2
Cytostatica		1	1	1					3	
Antibiotica						3	4			11
Antidepressiva										1
Röntgencontrastmiddelen						1	2		2	
Overige middelen		2	1			2	3	1	1	1

	max. conc. (µg/l) in oppervlaktewater (n=62)					max. conc. (µg/l) in drinkwater (n=32)				
	>10	> 1,0	> 0,1	> dl	< dl	>10	> 1,0	> 0,1	> dl	< dl
Fibraten/β-blokkers		4	6	4	1			2		9
Anti-epileptica		1								1
Analgetica		6	5	3	2			1		4
Cytostatica				1	3				1	2
Antibiotica		2	4	1	10				1	2
Antidepressiva				1	1				4	
Röntgencontrastmiddelen	1		2	3						1
Overige middelen					1					4

Tabel 6 Samenvatting van de metingen naar het voorkomen van een aantal humane geneesmiddelen in Nederland en België (in ng/l; uit: Mons *et al.*, 2000); n = aantal metingen. Het aantal metingen van Paracetamol en Sulfamethoxazol is tweemaal hoger dan voor de overige middelen omdat deze in dezelfde monsters met twee verschillende methoden werden gemeten.

geneesmiddel	effluent rwzi	n	oppervlakte- water	n	tijdens/na behandeling tot drinkwater	n	drinkwater	n
Paracetamol	<100	4	<100	22	<100	8	<100	12
Sulfamethoxazol	<10 – 70	4	<10 – 70	22	<10 – 100	8	<10	12
Metoprolol	220 – 530	2	<10 – 30	11	<10	4	<10	6
Ifosfamide	<10	2	<10	11	<10	4	<10	6
Erythromycine	120 – 900	2	<10 – 30	11	<10	4	<10	6
Clofibrinezuur	<10 – 70	2	<10 – 30	11	<10 – 10	4	<10	6
Bezafibraat	<10 – 20	2	<10 – 40	11	<10	4	<10	6
Carbamazepine	580 – 870	2	<10 – 310	11	<10	4	<10	6
Ibuprofen	<10	2	<10 – 40	11	<10 – 190	4	<10	6
Diclofenac	100 – 280	2	<10 – 20	11	<10	4	<10	6
Fenofibraat	<10	2	<100	11	<100	4	<100	6

Momenteel loopt er in Nederland een grootschalig monitoringsprogramma waar zowel het RIZA, RIWA, KIWA als het RIVM aan meewerken (zie paragraaf 7.3). De resultaten zullen medio 2003 gepresenteerd worden.

5 Effecten

5.1 Risico's voor de mens

5.1.1 Oestrogenen

De aandacht die hormoonverstoring thans geniet is ten dele terug te voeren op Deens onderzoek in het begin van de jaren '90, waarbij zou zijn aangetoond dat de spermakwaliteit van mannen achteruit gaat. In dezelfde tijd kwam ook het boek 'Our stolen future' van Colborn *et al.* (1996) uit waarin de alarmbel werd geluid over de verminderde vruchtbaarheid bij mens en dier door hormoonversturende stoffen. Sinds die tijd is ook op humaantoxicologisch gebied veel onderzoek gedaan. De Gezondheidsraad (1997) concludeerde enkele jaren geleden dat er geen aanwijzingen zijn dat blootstelling aan hormoonontregelaars een regelrechte, acute bedreiging zou vormen voor de volksgezondheid. Effecten van subtiele aard op de voorplanting en ontwikkeling werden vanwege de bevolkingsbrede blootstelling aan dit soort stoffen echter mogelijk geacht.

Het detecteren van hormoonversturende effecten bij mensen is erg ingewikkeld. Een link tussen blootstelling en uiteindelijke effect is moeilijk vast te stellen omdat het effect vaak pas vertraagd optreedt, bijvoorbeeld een effect op de seksuele rijping. Ook zouden de stoffen werkzaam zijn bij zeer lage doses. Overtuigend bewijs dat hormoonversturende stoffen al bij lage dosis negatieve effecten kunnen veroorzaken is echter nog niet geleverd. Via ons voedsel worden we dagelijks blootgesteld aan vele natuurlijke stoffen die de werking van hormonen nabootsen of onderdrukken. We lijken daar op het eerste gezicht echter geen negatieve effecten van te ontdekken. Aan de andere kant woedt er in de wetenschappelijke wereld nog steeds een discussie over de eventueel teruglopende spermakwaliteit van Europese mannen. Ook wordt er onderzoek gedaan naar bepaalde aandoeningen die aan verstoring van de geslachtshormoonhuishouding te wijten zou kunnen zijn, bijvoorbeeld hypospadie, een aandoening waarbij de opening van de penis van jongetjes zich niet op de juiste plaats bevindt. Volgens vom Saal in Wakefield (2002) vertonen hormoonversturende stoffen ook een ongebruikelijke dosis-effect relatie. Waar bij andere stoffen het effect toeneemt bij toenemende dosis, zouden hormoonversturende stoffen hun grootste effect veroorzaken bij lage dosis terwijl ze geen effect veroorzaken bij hoge dosis. De blootstellingsduur is hierbij mogelijk ook een belangrijke factor. Verder kunnen hormoonverstoorders ophopen. Ftalaten komen bijvoorbeeld vrij bij afvallen (bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap) en borstvoeding. Kinderen en ongeboren kinderen zijn waarschijnlijk gevoeliger voor hormoonversturende stoffen omdat ze kleiner zijn. Wereldwijd wordt er op talloze plaatsen onderzoek naar effecten op de mens gedaan. Desondanks werd 2 jaar geleden naar aanleiding van een internationale workshop (Piersma, 2000) geconcludeerd dat, met uitzondering van het hormoon DES, causale verbanden tussen humane blootstelling aan hormoonverstoorders en gezondheidseffecten nog steeds ontbreken. Hormoonverstoring bij mensen blijft voorslagnog een zorg.

In het kader van dit rapport zijn hier alleen de menselijke blootstelling aan oestrogenen via oppervlaktewater (contact met de huid) en drinkwater (ingestie) van belang. Het lijkt waarschijnlijk dat de opname uit oppervlaktewater verwaarloosbaar is. Het RIWA concludeert verder in een bureaustudie (Blok & Wösten, 2000) dat uitgaande van de hoogst gemeten concentraties van de natuurlijke hormonen en het synthetische ethinyloestradiol in rivierwater en drinkwater er van uitgegaan mag worden dat het risico voor de mens door consumptie van drinkwater nihil is. Zelfs bij een worst case benadering, waarbij wordt uitgegaan van een concentratie ethinyloestradiol in drinkwater die gelijk is aan het hoogst gemeten gehalte in oppervlaktewater, is de inname een factor 3500 onder de werkzame dosis. Het is echter onduidelijk of deze berekeningen vrouwen, mannen of allebei betref. Metingen in drinkwater gaven eveneens geen aanleiding tot ongerustheid (Ghijsen & Hoogenboezem, 2000).

5.1.2 Geneesmiddelen

Inname via drinkwater

Op basis van de incidenteel zeer lage concentraties aan humane geneesmiddelen in drinkwater en de bekende eventueel nadelige bijwerkingen voor de mens bij gebruik mag verwacht worden dat er geen gezondheidskundige effecten bij de mens zullen optreden bij inname van drinkwater. De marge tussen de maximaal therapeutische dosis en de sporadisch aangetoonde concentraties in drinkwater is zeer groot (faktor 10^6).

Inname bij zwemmen

Incidenteel kan ook blootstelling plaatsvinden via zwemwater en inslikken van oppervlaktewater tijdens het zwemmen. Bij de aangetroffen concentratieniveaus zal ook in dergelijke gevallen de blootstelling veel lager zijn dan de therapeutische dosis.

Allergische reacties

Een ander potentieel gevaar van het gebruik van geneesmiddelen is het ontstaan van allergische reacties. Een allergische reactie heeft een aantal belangrijke kenmerken (Grahame-Smith & Aronson, 1992):

- Er is geen dosis-respons relatie. Zeer kleine hoeveelheden kunnen al een reactie veroorzaken als de allergie zich eenmaal ontwikkeld heeft. De reactie verdwijnt als het contact met het middel gestaakt wordt;
- Vaak is er sprake van een vertraging tussen blootstelling en de reactie;
- De allergie uit zich in een vorm van immunologische reactie, bijvoorbeeld koorts, huiduitslag, een verschuiving in de samenstelling van de bloedcellen en astmatische aanvallen.

Allergische reacties ontstaan vooral bij het gebruik van antibiotica. Hoewel geschat wordt dat 10 tot 15 % van de populatie allergisch is voor een of meerdere antibiotica, zijn er weinig gevallen gerapporteerd (Wilson, 1994). Redenen voor het ontbreken van geregistreerde gevallen van allergie veroorzaakt door antibiotica, kunnen zijn dat het moeilijk is om de oorzaak van allergie te achterhalen, evenals het bepalen van dergelijke lage concentraties geneesmiddel bij gebruik. De omvang van het risico op allergische reacties door de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte- of drinkwater staat nog ter discussie. Hoewel zeer kleine hoeveelheden allergische reacties kunnen veroorzaken, is een direct verband tussen de aanwezigheid van geneesmiddelen en het ontstaan van een allergische reactie niet aangetoond. Gezien de hoogte van de concentraties in drinkwater lijkt het aannemelijk dat andere blootstellingsroutes, dat wil zeggen het gebruik van antibiotica voor medicatie of de consumptie van vlees met restanten antibiotica, belangrijker zijn.

Resistentie-ontwikkeling

Het ontstaan van resistentie speelt vooral een rol bij het gebruik van antibiotica. Al vanaf het begin van het gebruik van deze middelen heeft men zich zorgen gemaakt over het eventueel ontstaan van resistente bacteriën. Het gaat hier om de zogenaamde verworven of secundaire resistentie. Deze resistentie kan op verschillende manieren verworven worden (zie Derksen *et al.*, 2001). Met name de overdracht van resistentiegenen baart zorgen. Bij deze vorm van resistentie dragen resistente micro-organismen het deel van hun erfelijk materiaal dat de resistentiefactoren (de 'R-factor') bevat, over op niet-resistente organismen. Deze niet-resistente organismen worden daardoor plotseling blijvend ongevoelig. De R-factor bevat vaak resistentiegenen tegen meerdere antibiotica. Men spreekt dan van kruisresistentie. Dit houdt in dat een micro-organisme niet alleen resistent is geworden tegen een bepaald antibioticum, maar ook tegen verwante stoffen. De kruisresistentie kan volledig zijn, d.w.z. ongevoeligheid voor alle verwante stoffen, of onvolledig, d.w.z. ongevoeligheid voor een bepaald antibioticum en verminderd gevoelig voor de aanverwante antibiotica (Anoniem, 1989).

Gevreesd wordt dat de resistente bacteriën hun resistentiegenen doorgeven aan humane bacteriën. Hierdoor verliezen de antibiotica hun werkzaamheid. Gezien de grote gevolgen is

veel onderzoek verricht naar resistentie en overdracht van resistentie. Over de mogelijke risico's zijn de meningen verdeeld (o.a. Zuidema & Klein, 1993; Wilson, 1994; Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Anoniem, 1995; Pugh, 2002).

Om problemen met resistentie te voorkomen is in de Nederlandse ziekenhuizen een duidelijke tendens ontstaan om nieuwe antibiotica te reserveren voor situaties waarin oudere middelen niet meer effectief zijn (van Klingeren, 1990). Daarnaast wordt het aantal antibiotica voor veterinair gebruik ingeperkt. Bij het gebruik van antibiotica in veevoeder worden de middelen gerouleerd (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; van Gool, 1990).

Geconcludeerd wordt dat de omvang van de risico's voor de mens ten aanzien van overdracht van resistentiegenen nog ter discussie staat. Net als bij het ontstaan van allergieën lijkt het, gezien de hoogte van de concentraties in drinkwater, aannemelijk dat andere blootstellingsroutes, dat wil zeggen het gebruik van antibiotica voor medicatie of de consumptie van vlees met restanten antibiotica, belangrijker zijn.

5.2 Risico's voor het milieu

5.2.1 Ecotoxicologische effecten van oestrogenen

Hormoonverstorende effecten op dieren in het milieu zijn al sinds lange tijd bekend, bijvoorbeeld de effecten van organochloorverbindingen zoals DDT en PCB's op de reproductie van vogels en zeehonden (voor overzichten, inclusief oestrogene effecten, zie o.m. EPA, 1997; Vos *et al.*, 2000; Damstra *et al.*, 2002). Specifiek oestrogene (vervrouwelijkende) effecten worden eigenlijk pas sinds een tiental jaren goed onderzocht. Naast het werk aan amfibieën en reptielen (kikkers, de reeds eerder genoemde alligatoren) heeft de bulk van het onderzoek zich gericht op vissen. Aanleiding hiervoor was de bevinding, begin jaren '90 in Groot-Brittannië, dat mannelijke vissen in riviertjes vrouwelijke kenmerken begonnen te vertonen. Al gauw werd de link gelegd met lozingen van effluent uit rwzi's. In het binnenland van Groot-Brittannië zijn veel rivieren te vinden die voor een aanzienlijk deel uit dit soort effluënten bestaan. In eerste instantie werd aangetoond dat alkylfenolen en -ethoxylaten (met name nonylfenol) aan de effecten bijdroegen. Thans wordt echter aangenomen dat de natuurlijke hormonen oestron en 17β -oestradiol en het synthetische 17α -ethinyloestradiol ook in grote mate verantwoordelijk zijn. Uit Zweeds onderzoek aan een gemeentelijke rwzi bleek dat 100% van de waargenomen oestrogene activiteit in het effluent kon worden verklaard door 'de pil', 17α -ethinyloestradiol (ENDS, 2002).

Bij de studies van oestrogene effecten in vissen wordt van een aantal methoden gebruik gemaakt. Veel van het Britse pionierswerk is uitgevoerd met regenboogforellen in drijvende kooien. Door deze in rivieren te hangen, al dan niet bij de uitlaten van rwzi's, werden de vissen op verschillende wijzen aan (verdunde) effluentstromen blootgesteld. In het kader van COMPREHEND is ook gebruikt gemaakt van mobiele doorstroomsystemen (Mobydick's) waarin vissen ter plekke gedurende langere tijd (tot 3 weken) aan verschillende verdunningen van effluentstromen kunnen worden blootgesteld. Een andere veel gebruikte methode is om op een lokatie wilde vissen te vangen. Dit geeft een beter beeld van de daadwerkelijk optredende effecten, maar het nadeel hiervan is dat deze vissen variabelere zijn en dat vanwege de mobiliteit van de dieren niet precies vastgesteld kan worden waar de dieren eventueel aan oestrogene werkende stoffen bloot zijn gesteld. De relatie van gevonden effecten met de bemonsteringslokatie is dus minder eenduidig.

De twee meest gebruikte methoden om vervrouwelijking van mannetjesvissen vast te stellen zijn:

- Een verhoogd gehalte vitellogenine (VTG) in het bloed. Vitellogenine is een dooierewit dat in de lever van vrouwtjesvissen wordt aangemaakt, door het bloed naar het ovarium wordt getransporteerd en daar in omgezette vorm in de eieren terecht komt. Mannelijke vissen produceren normaliter nauwelijks VTG maar na blootstelling aan oestrogene stoffen kan het eiwit worden aangemaakt. Het hoopt zich dan snel op in het bloed van de mannetjes omdat deze dit niet gemakkelijk op een natuurlijke wijze (eieren leggen) kwijt raken.

- Het voorkomen van ovotestis, d.w.z. dat er zich vrouwelijke eicellen vormen in het weefsel van de mannelijke testis van de vissen (waarschijnlijk onder invloed van oestrogenen). Dit fenomeen wordt ook wel intersex en hermafroditisme genoemd.

Een uitgebreide beschrijving van de mogelijke strategieën en methoden om endocriene verstoring te onderzoeken staat beschreven in het rapport van een internationale workshop die een aantal jaar geleden in Nederland is gehouden (Tattersfield *et al.*, 1997).

Ook in Nederland heeft het onderzoek naar de ecologische effecten van oestrogenen in het aquatische milieu zich voornamelijk gericht op vissen. Dit is gebeurd in het kader van LOES (Vethaak *et al.*, 2002), COMPREHEND (Pickering, 2002; ENDS, 2002) en aanvullend onderzoek in regionale wateren (Gerritsen *et al.*, in voorbereiding).

De belangrijkste bevindingen van LOES m.b.t. de binnenwateren waren:

- In het bloedplasma van mannelijke vis (brasem en bot) werden matig verhoogde, maar zeer variabele VTG-gehalten gevonden voor de grote rivieren en enkele regionale wateren. Gehalten waren laag in het IJsselmeer. Intersex is in deze vissen nauwelijks gevonden. De betekenis van deze matige (vooral fysiologische) effecten laat zich met de huidige kennis nog niet goed vertalen naar een uitspraak over de gezondheid van de vissen en de populatie.
- De hoogste vitellogenine-inductie is gemeten in een regionaal oppervlaktewater nabij het lozingspunt van een rwzi. Op deze lokatie vindt vermenging plaats van het riviertje de Dommel met het effluent van de rwzi Eindhoven in een verhouding van 1:1. Mannelijke regenboogforellen die voor het COMPREHEND-project in de Mobydick's gedurende enkele weken in het effluent van deze rwzi werden gehouden hadden zeer hoge gehalten VTG in hun bloed, maar bij karpers was er geen effect. Het effluent veroorzaakte bij jonge zebravissen in het laboratorium een duidelijke verschuiving in de verhouding tussen de sexen ten gunste van de vrouwtjes (tot 70%, eenzelfde effect als bij blootstelling aan oestradiol). In de Dommel zelf, nabij het lozingspunt van de rwzi, werd mannetjesbrasem gevangen met eveneens zeer veel VTG in het bloed, zelfs meer dan dat van de vrouwtjes. Van deze dieren bevatte 33 tot 43% eicellen in de testis. Hier is dus duidelijk sprake van een gezondheidseffect dat gevolgen kan hebben voor de visstand (50% van de dieren met sterke intersex-kenmerken is onvruchtbaar en bij de nakomelingen van deze dieren is er 70% minder overleving; ENDS, 2002).
- Laboratoriumonderzoek met de ER-CALUX en met transgene zebravissen heeft aannemelijk gemaakt dat het effect van rwzi-effluent voor een aanzienlijk deel veroorzaakt zou kunnen worden door het ethinyloestradiol uit de anticonceptiepil.
- Door middel van een ruwe risicobeoordeling is tijdens LOES verder aannemelijk gemaakt dat de concentraties bisfenol-A en ftalaten waarschijnlijk weinig of geen oestrogene effecten in vissen in Nederland veroorzaken. Bij de huidige concentraties hormonen en nonylfenolen en -ethoxylaten werd die kans echter wel aanwezig geacht op lokaal niveau. Dit werd bevestigd door multivariate analyse van de LOES-gegevens waar een correlatie werd gevonden tussen de interne gehalten nonylfenol en nonylfenoethoxylaten en het VTG-gehalte in het bloed.

Het beeld na LOES was dat in kleine wateren die in belangrijke mate beïnvloed worden door lozingen van oestrogene stoffen, bijvoorbeeld uit rwzi's, een verhoogde kans bestaat op het optreden van oestrogene effecten bij vissen.

Door het aanvullende onderzoek in regionale wateren werd dit beeld bevestigd (Gerritsen *et al.*, in voorbereiding). In de helft van acht bemonsterde regionale wateren, die beïnvloed worden door rwzi-effluenten, zijn in meer of mindere mate oestrogene effecten bij in het wild levende vissen (brasem, blankvoorn en karper) aangetroffen. De resultaten lieten zien dat op basis van lozingspecifieke kenmerken van (potentiële) oestrogene emissiebronnen (in dit geval alléén rwzi-effluenten) met succes regionale wateren met een verhoogde kans op het optreden van oestrogene effecten kunnen worden geïdentificeerd.

Tijdens COMPREHEND is ook een Mobydick experiment uitgevoerd bij de rwzi Westpoort te Amsterdam. Qua opzet en capaciteit is deze rwzi vergelijkbaar met die in Eindhoven.

Het afvalwater bleek matig oestrogeen voor regenboogforellen in de doorstroomsystemen te zijn. In het Noordzeekanaal, waar deze rwzi haar effluent op loost, werden in plasma van brasems en botten zeer variabele maar gemiddeld wel iets verhoogde gehalten VTG aangetroffen. Het aandeel effluent uit de installatie in het Noordzeekanaal water zal de 1% niet overschrijden (Vethaak *et al.*, 2002).

Uit zowel het LOES-onderzoek als COMPREHEND experimenten in Nederland bleek dat ook met specifiek industrieel afvalwater hormoonverstorende stoffen werden geloosd die sterk oestrogeen voor vissen kunnen zijn (Vethaak *et al.*, 2002; Pickering, 2002).

5.2.2 Geneesmiddelen

Door (continue) blootstelling aan lage concentraties geneesmiddelen zijn, althans in theorie, de volgende negatieve effecten bij water- en bodemorganismen mogelijk (Derksen & de Poorter, 1997; Vlaardingen & Montforts, 1999; Derksen *et al.*, 2001):

- Ecotoxicologische effecten. Deze kunnen inzichtelijk worden gemaakt door beschikbare biologische testen (acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit);
- Farmacologische effecten. Deze zijn een gevolg van de specifieke farmacologische werking van het type geneesmiddel op niet-doel organismen (zoals beïnvloeding van het hormoon- en immuunsysteem);
- Genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit;
- Verschuiving in de samenstelling van micro-organismen;
- Resistentie-ontwikkeling van micro-organismen.

Deze effecten worden hieronder besproken, waarbij de nadruk op effecten in het aquatisch milieu ligt.

Ecotoxiciteit

Een overzicht van aquatische ecotoxiciteitsgegevens van humane geneesmiddelen worden onder andere gegeven door Derksen *et al.* (2001). Zij verzamelden in de (openbare) literatuur 456 ecotoxicologische gegevens voor 76 stoffen en 6 metaboliëten gevonden. Webb (2001) verzamelde voor ruim 100 geneesmiddelen ecotoxiciteitsgegevens. Het betreft voor een belangrijk deel dezelfde literatuurbronnen als die uit Derksen *et al.* (2001), onder andere reviewstudies van Halling-Sørensen *et al.* (1998) en Daughton & Ternes (1999).

De ecotoxiciteit van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven voor aquatische organismen is slechts beperkt onderzocht. In Jongbloed *et al.* (2001) worden voor 10 diergeneesmiddelen en 1 veevoederadditief toxiciteitsdata gegeven. Een deel van deze middelen worden ook humaan gebruikt. Dit betekent dat de toxiciteitsgegevens voor deze middelen ook in het overzicht van Derksen *et al.* (2001) zijn opgenomen.

Voor zover bekend is de ecotoxiciteit van geneesmiddelen in sedimenten niet of nauwelijks onderzocht. Van diergeneesmiddelen zijn enkele ecotoxiciteitsstudies in de bodem bekend (o.a. Batchelder, 1982; Baguer *et al.*, 2000; Edwards *et al.*, 2001).

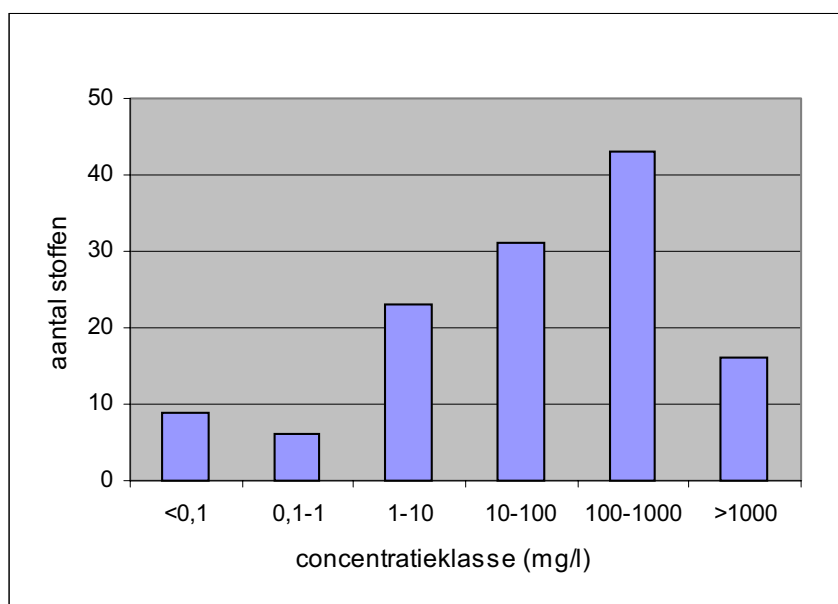
Uit alle overzichten blijkt dat de aquatische ecotoxiciteitsgegevens met name betrekking hebben op acute toxiciteitstesten met een aantal standaardorganismen, met name bacteriën en watervlooien en in mindere mate algen. Chronische ecotoxiciteitsgegevens werden slechts beperkt gevonden. Voorbeelden van specifieke werking werden nauwelijks gevonden (zie hieronder onder het kopje farmacologische effecten).

In figuur 2 wordt aangegeven in welke concentratieklasse de acute toxiciteitsgegevens voor humane toxiciteitsgegevens die door Derksen *et al.* (2001) verzameld zijn vallen.

Uit figuur 2 blijkt dat een groot deel van de stoffen niet toxisch is (d.w.z. acute EC₅₀- of LC₅₀-waarde >100 mg/l). Een aanzienlijk deel van de stoffen is schadelijk (EC₅₀- of LC₅₀-waarde 10 – 100 mg/l) of toxisch (1 - 10 mg/l). Een klein deel van de stoffen is erg toxisch of extreem toxisch.

De stoffen die als extreem toxisch worden geclassificeerd betreffen antibiotica die werden getest in een groeiremmingstest met de bacterie *Pseudomonas putida* en een groeiremmingstest met de cyanobacterie (blauwalg) *Microcystis aeruginosa*. Gezien het gebruik van antibiotica voor de bestrijding van bacteriële infecties is het in de lijn der verwachting dat deze stoffen extreem toxisch zijn voor bacteriën en daarop gelijkende organismen.

Door Derksen *et al.* (2001) werden voor 25 stoffen chronische toxiciteitsgegevens gevonden. Het betreft gegevens van een aangepaste chronische uitvoering van de Microtoxtest, reproductietesten met watervlooien, Early Life Stage testen met zebrafissen en een test met waterplanten.



Figuur 2 Verdeling van acute toxiciteitsgegevens van humane geneesmiddelen over concentratieklassen. Naar Derksen *et al.* (2001).

De gevonden effectconcentraties liggen in de ordegrrootte van enkele tot enkele tientallen $\mu\text{g/l}$. Dit ligt aan de bovengrens van de concentraties die in het oppervlaktewater worden aangetoond. Chronische negatieve effecten van geneesmiddelen op organismen in het oppervlaktewater zijn dus niet uit te sluiten, met name in kleine wateren met een grote belasting.

In vrijwel alle onderzoeken wordt geconcludeerd dat er nog te weinig ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar zijn om een goede risico-inschatting te kunnen maken, maar dat risico's op voorhand niet als onbetekenend beschouwd mogen worden (Vlaardingen & Montforts, 1999; Gezondheidsraad, 2001; Derksen *et al.*, 2001; de Knecht *et al.*, 2001a).

Farmacologische effecten

Voor stoffen met een hoge biologische activiteit of een specifieke farmacologische werking is het niet uit te sluiten dat de gebruikelijke toxiciteitstesten geen goede indicatie geven van de potentiële milieubezwaarlijkheid voor waterorganismen (Gezondheidsraad, 2001; Derksen *et al.*, 2001).

Er zijn (nog) weinig metingen naar specifieke effecten bekend in de openbare literatuur. Er is echter een inmiddels zeer bekend voorbeeld van Fong (1998) en Fong *et al.* (1998). Hij vond dat een bepaald soort antidepressiemiddelen (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors of SSRIs) waaronder het middel Prozac, al bij zeer lage concentraties effect op de reproductie van mosselen kunnen hebben. Zo is het middel Flovoxamine (Luvox) in staat om al bij een concentratie van $0,3 \mu\text{g/l}$ de kuitvorming bij mannelijke mosselen te stimuleren. SSRIs blijken hiermee de meest potente stimulators van de reproductie van mosselen die er bekend zijn.

Hoewel het een stimulerend effect betreft, kan door verstoring van het natuurlijke evenwicht het uiteindelijke effect negatief zijn. De reproductie van mosselen is normaliter sterk gereguleerd

door omstandigheden als temperatuur, voedselaanbod en dergelijke, zodat de omstandigheden voor de jonge mosselen gunstig zijn om zich te ontwikkelen. Als de reproductie door een middel wordt gestimuleerd op een moment dat de omstandigheden minder gunstig zijn, zal het broedsucces laag zijn. De volwassen mosselen hebben echter hun energie en reserves verbruikt voor dit broedsel en hebben geen tot weinig energie over voor een nieuw broedsel.

Het uiteindelijke effect op de populatiedichtheid zal in de meeste gevallen waarschijnlijk ongunstig uitpakken.

Een ander voorbeeld van specifieke farmacologische werking is hormoonverstoring. Het best onderzocht is de oestrogene werking van 17 β -ethinyloestradiol, het actieve bestanddeel uit 'de pil'. De effectconcentraties voor acute toxiciteit van deze stof liggen in de mg/l range, maar ontregeling van het hormonale systeem kan al optreden bij enkele ng/l. Een concentratie van 0,5 ng/l kan bijvoorbeeld al leiden tot vervrouwelijking bij mannelijke vissen, zoals de productie van het eiwit vitellogenine in het bloed (Rijs *et al.*, 2002; Vethaak *et al.*, 2002).

Bovenstaand voorbeelden geven aan dat onbedoelde specifieke farmacologische effecten op niet doeldieren voor geneesmiddelen zeer relevant kunnen zijn. In een Nederlands onderzoek naar ecotoxiciteit van (dier)geneesmiddelen (zie paragraaf 7.3) zal de specifieke farmacologische werking van stoffen aandacht krijgen.

Genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit

Onder genotoxische effecten worden alle beschadigingen van genetisch materiaal verstaan.

Dit kan bestaan uit kleinere of grotere mutaties (mutageniteit) in genen, maar ook effecten op chromosoom niveau. Onder carcinogene effecten wordt de vorming van tumoren verstaan.

Genotoxische en carcinogene effecten hebben beiden te maken met beschadiging van erfelijk materiaal en moeten daarom als ernstig worden beschouwd. In principe kan één enkele gemuteerde cel voldoende zijn om een tumor te veroorzaken. Het is echter ook bekend dat de meeste mutaties niet leiden tot tumorfvorming omdat gemuteerde cellen vaak niet levensvatbaar zijn of gerepareerd kunnen worden. Het enige dat zeker is, is dat de blootstelling aan genotoxische en carcinogene stoffen de kans op een tumor vergroot. Het contact met dergelijke stoffen kan daarom het beste zoveel mogelijk vermeden worden. In van Genderen *et al.* (1994) worden een aantal algemene aspecten van genotoxische en carcinogene processen beschreven. Effecten op het genetisch materiaal zijn o.a. geconstateerd bij enkele cytostatica en diverse antibiotica. Wat de betekenis is van het aantonen van genotoxiciteit in afvalwater, oppervlaktewater en drinkwater en hoe mogelijke risico's geïnterpreteerd moeten worden, is nog onduidelijk (Giuliani *et al.*, 1996).

Verschuivingen in de samenstelling van micro-organismen

Het is aangetoond dat residuen van sommige typen antibiotica tijdelijk natuurlijke bacteriële processen in sediment kunnen remmen (Anoniem, 1995). Met name de nitrificatie is een gevoelig proces (Polderman, 1984). Remming van natuurlijke bacteriële processen kan leiden tot een verminderde afbraak van organisch materiaal, waardoor natuurlijke nutriëntenkringlopen verstoord worden.

In zuiveringsinstallaties is de remmende werking van residuen van onder andere antibiotica, corticosteroïden, cytostatica en sulfonamiden op het zuiveringsproces aangetoond (diverse referenties uit Polderman, 1984). Na adaptatie verdwijnt deze remming echter. Het is waarschijnlijk dat deze adaptatie veroorzaakt wordt door een verschuiving in de soortensamenstelling van de microflora in het zuiveringsslib.

Op basis van de huidige informatie is het niet uit te sluiten dat ook in oppervlaktewater en/of grondwater een verschuiving van de soortensamenstelling van de microflora onder invloed van de aanwezige geneesmiddelen plaatsvindt. Hoe de gevolgen van een eventuele verschuiving beoordeeld moeten worden, staat nog ter discussie.

Resistentie-ontwikkeling van micro-organismen

Zoals reeds gemeld in paragraaf 5.1.2 speelt resistentie-ontwikkeling vooral een rol bij antibiotica en maakt men zich al vanaf het begin van het gebruik van deze middelen zorgen over het eventueel ontstaan van resistente bacteriën. Deze zorg wordt echter voornamelijk gevoed vanuit het risico dat resistentiegenen van resistente bacteriën wordt overgedragen op ziekteverwekkende bacteriën, die daardoor ongevoelig worden voor behandeling met (groepen van) geneesmiddelen.

De laatste tijd wordt steeds meer onderzoek gedaan naar het voorkomen van resistente organismen in het milieu. Hieruit is naar voren gekomen dat antibiotica kan leiden tot het voorkomen van (multi)resistente bacteriën en resistente nematoden (Römbke *et al.*, 1996). Ook zijn studies uitgevoerd naar het voorkomen van resistente bacteriën in het oppervlaktewater als gevolg van de aanwezigheid van antibiotica in het afvalwater van viskwekerijen en effluenten van rwzi's (Rijs *et al.*, 2002).

Wat de ecologische betekenis is van het voorkomen van resistente organismen in het oppervlaktewater, is vooralsnog onbekend (Gezondheidsraad, 2001).

6 Wetgeving en beleid

Met betrekking tot oestrogene stoffen is er nog weinig in specifieke wetgeving vastgelegd. Industriële stoffen vallen onder de stoffenwetgeving, terwijl 'de pil' onder de geneesmiddelenwetgeving valt. Voor geneesmiddelen zijn milieuaspecten in algemene zin wel in de wetgeving vastgelegd. In de volgende paragrafen worden de wetgeving en het beleid toegelicht.

6.1 Oestrogenen

De volgende 2 paragrafen over Europees en nationaal beleid zijn nagenoeg letterlijk overgenomen uit de samenvatting van het LOES-rapport (Vethaak *et al.*, 2002), waarin het beleid t.a.v. oestrogene stoffen tot eind 2001 is samengevat.

Europees beleid

Mede naar aanleiding van verontrustende berichten in de jaren negentig over de achteruitgang van menselijk sperma en vanwege genoemde Britse veldstudies met vissen besteedt de EU al enige jaren aandacht aan hormoonontregelende stoffen. Eind jaren negentig heeft het Europese Parlement regelmatig vragen gesteld aan de Europese Commissie over het gebruik en regulering van enkele verdachte hormoonontregelende stoffen. In 1999 kwam de Commissie met haar plan van aanpak getiteld 'Community Strategy for Endocrine Disrupters' (COM706, 1999). Hierin worden vervolgacties geformuleerd op het gebied van internationale samenwerking, het opstellen van stoflijsten met potentiële hormoonontregelende stoffen, voorlichting aan de maatschappij en het opzetten van internationale monitoringprogramma's. Voorbeeld van een dergelijk door de EU gesubsidieerd project is het COMPREHEND-programma ('COMMunity Programme of Research on Environmental Hormones and ENdocrine Disrupters') (Pickering, 2002), waarmee tijdens het LOES-onderzoek een goede afstemming heeft plaatsgevonden. Eveneens in 1999 heeft de EU-werkgroep CSTEЕ haar rapport gepresenteerd 'Human and Wildlife Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals, with emphasis on Wildlife and on Ecotoxicology test methods' (CSTEЕ, 1999). Het rapport bevat een uitgebreid overzicht van de nadelige effecten van hormoonontregelende stoffen op verschillende dieren. In 2000 heeft het Europese Parlement een resolutie aangenomen om voor hormoonontregelende stoffen het voorzorgsprincipe toe te passen en om een prioriteitenlijst op te stellen van stoffen, die nadere vervolgacties vereisen. In 2001 heeft de EU aan de hand van een 'dedicated call' onderzoeksinstituten opgeroepen onderzoeksvoorstellen op het gebied van hormoonontregeling in te dienen.

Ook in OSPAR-kader is aanbevolen om in de selectiecriteria voor de aanpak van milieugevaarlijke stoffen aandacht te besteden aan hormoonontregeling als ecotoxicologische parameter naast toxiciteit, persistentie en bioaccumulatie (OSPAR, 1998). Op basis van bestaande literatuur is binnen OSPAR een lijst van potentieel hormoonontregelende stoffen opgesteld op basis van *in vivo* (levende organismen) en *in vitro* (celmateriaal) testenexperimenten.

Nationaal beleid

In Nederland heeft bezorgdheid over hormoonontregelende stoffen in 1997 geleid tot 'Tweede Kamer'-vragen. Als antwoord heeft de minister van VROM in 1999 een notitie 'Hormoonontregelende stoffen' opgesteld, waarin een overzicht wordt gegeven van het beleid en het lopend onderzoek op het gebied van hormoonontregelende stoffen (VROM, 1999a). In deze notitie wordt tevens geconcludeerd dat de aanpak van hormoonontregelende stoffen niet principieel anders benaderd dient te worden dan die van andere stoffen die ecotoxicologische effecten kunnen veroorzaken. Om deze reden is 'hormoonontregeling' als één van de ecotoxicologische parameters opgenomen in de beleidsvernieuwende notitie 'Strategienota Omgaan Met Stoffen' (SOMS) en verdient dus eenzelfde aanpak verdient als bijvoorbeeld persistentie en bioaccumulerende stoffen. In deze strategienota wordt evenwel opgemerkt dat

met de terugdringing van de hormoonontregelende stoffen zal moeten worden gewacht tot er betere methoden beschikbaar zijn om stoffen op hormoonontregelende eigenschappen te screenen.

Op verzoek van de minister van VROM heeft de Gezondheidsraad in 1999 een advies opgesteld, getiteld 'Hormoonontregelaars in ecosystemen', waarin de raad ook zijn bezorgdheid uit over de mogelijke negatieve gevolgen van hormoonontregelende stoffen op het watermilieu (Gezondheidsraad, 1999). De Gezondheidsraad stelt dan ook dat onderzoek naar de aanwezigheid van dit soort stoffen in oppervlaktewater en naar de potentiële effecten op waterorganismen prioriteit dient te krijgen. De Gezondheidsraad heeft circa dertig voor het Nederlandse watermilieu verdachte stoffen aangemerkt. Het betreft enkele persistente gechloreerde koolwaterstoffen (zoals PCB's en enkele gechloreerde pesticiden), en een aantal 'nieuwe' stoffen, zoals bisfenol-A, ftalaten, alkylfenol(ethoxylaten) en de gebromeerde brandvertragers. Ook zijn enkele natuurlijke hormonen (17α - en 17β -oestradiol, oestron), synthetische hormonen (17α -ethinyloestradiol in de 'anticonceptiepill'), en enkele fyto-oestrogenen, stoffen die van nature in gewassen voorkomen, als potentiële hormoonontregelaars aangemerkt. Deze hormonen hebben een hoge oestrogene potentie en worden door de mens en vooral door landbouwhuisdieren in aanzienlijke hoeveelheden uitgescheiden, en kunnen via respectievelijk een rioolwaterzuiveringsinrichting en af- en uitspoeling van landbouwgrond in het oppervlaktewater terecht komen. Naast monitoring van de aanwezigheid en mogelijke effecten van deze stoffen op waterorganismen beveelt de Gezondheidsraad tevens aan de aandacht te richten op het compartiment mest.

De raad constateert ook dat er nog geen beproefde aanpak bestaat voor het systematisch meten van effecten op waterorganismen in het veld. Zij stelt dan ook dat een dergelijke effectmonitoring vooralsnog een iteratief proces van samenwerking tussen disciplines zal moeten inhouden, waarbij stapsgewijs zal moet blijken welke methode de meest effectieve is.

In een reactie (VROM, 1999b) op dit advies van de Gezondheidsraad refereert het Ministerie van VROM aan de eerder aan de Tweede Kamer toegestuurde notitie 'Hormoonontregelende stoffen' aan de Tweede Kamer en aan de strategienotitie SOMS inzake de 'beleidsvernieuwing stoffen'. Tevens is toegezegd dat aan enkele specifieke aanbevelingen uit het advies van de Gezondheidsraad aandacht zal worden geschonken. Dit betreft de ontwikkeling van testmethoden voor het screenen van stoffen op hormoonontregelende eigenschappen en onderzoek naar de mogelijke gevolgen van uitscheiding van natuurlijke hormonen door landbouwhuisdieren en de concentraties hiervan in kleine poldersloten op het ecosysteem in gebieden met intensieve veeteelt en kleine poldersloten.

Recente beleidsontwikkelingen

Op dit moment komen vertegenwoordigers van de ministeries V&W, VROM, LNV en VWS bij elkaar om te bezien op welke wijze de problematiek van hormoonontregeling beleidsmatig het beste opgepakt zou kunnen worden en welke vervolgstappen hiervoor nodig zijn.

Aandachtspunten hierbij zijn:

- *Nationaal stoffenbeleid*
Wet Milieugevaarlijke Stoffen;
SOMS (zie eerdere paragraaf nationaal beleid);
Normstelling algemene milieukwaliteit in NMP3
- *Internationaal stoffenbeleid*
EU verordening m.b.t. evaluatie van risico's van bestaande stoffen;
EU Verbodsrichtlijn (bij op de markt brengen van stoffen);
EU Witboek Chemische Stoffen (strategie voor toekomstig EU beleid);
EU Kaderrichtlijn Water (o.a. het tegengaan van emissies van prioritare stoffen);
aanpassing van richtlijnen voor het testen van stoffen (de OECD, Organization for Economic Cooperation and Development, heeft hiervoor een 'task force' ingesteld).

6.2 Geneesmiddelen

Wetgeving bij registratie van geneesmiddelen

In enkele Europese richtlijnen, alsmede in de Nederlandse Geneesmiddelenwet, Diergeneesmiddelenwet en Diervoederwet, is vastgelegd dat in beginsel alleen geregistreerde geneesmiddelen mogen worden toegepast. Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en eventueel negatieve neveneffecten op de mens. Deze toelating kan zowel centraal voor de EU worden vastgesteld of decentraal door één of meerdere landen.

Ecotoxicologische aspecten van geneesmiddelen kunnen aan de orde komen bij toelating van nieuwe stoffen, verlenging van toelating van bestaande stoffen of toelating van nieuwe formuleringen van reeds toegelaten stoffen.

De registratie van geneesmiddelen is in belangrijke mate binnen Europa geharmoniseerd. Sinds enige jaren bestaat er voor een aantal producten de mogelijkheid deze voor geheel Europa centraal te registreren bij het EMEA (European Medicines Evaluation Agency). Ook is de verplichte wederzijdse erkenningsprocedure ingevoerd, ook wel decentrale procedure genoemd. Dit betekent dat de registratie van een product in een Europees land in principe ook in andere Europese landen geaccepteerd wordt. Puur nationale registraties zijn ook nog steeds mogelijk. De coördinatie van de centrale procedure berust bij de European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Overleg tussen de lidstaten vindt plaats in het Europese beoordelingscollege, het Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP) voor humane geneesmiddelen en het Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) voor diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. Voor een nationale registratie in Nederland ligt deze afweging voor humane geneesmiddelen bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De verantwoordelijkheid voor de registratie van diergeneesmiddelen ligt in Nederland bij de Ministeries van LNV en VWS. Zij laten zich adviseren door de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen (CRD). Fabrikanten van diergeneesmiddelen kunnen hun dossiers indienen bij het Bureau Registratie Diergeneesmiddelen (BRD), dat in samenwerking met een aantal evaluerende instituten (ID-Lelystad, RIKILT en RIVM) de besluitvorming voorbereidt.

Op internationaal niveau vindt tevens overleg plaats tussen Amerikaanse, Europese en Japanse overheden ten aanzien van registratie-eisen voor geneesmiddelen. Dit overleg wordt gevoerd onder de vlag van de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (afgekort ICH) en de International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (afgekort VICH).

De laatste stand van zaken omtrent de milieuwetgeving bij registratie van geneesmiddelen, en dan met name van diergeneesmiddelen, wordt beschreven in Montforts & de Knecht (2002).

Humane geneesmiddelen

Humane geneesmiddelen worden beoordeeld en geregistreerd volgens de Nederlandse Geneesmiddelenwet, die afgeleid is van EU-richtlijnen. De meest recente EU-richtlijn is 2001/83/EC, die richtlijn 65/65/EEC vervangt.

In EU-richtlijn 2001/83/EG staat onder andere beschreven dat voor registratie gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden verstrekt moeten worden. Om aan dit laatste aspect meer inhoud te geven wordt binnen de EU een 'Note of Guidance' voorbereid waarin een procedure voor het inschatten van de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen is uitgewerkt.

De huidige EU-conceptrichtlijn (EMEA⁴, 2001) houdt in dat allereerst een berekening moet worden gemaakt over de te verwachten concentratie in het milieu (oppervlaktewater) op basis van gegevens over het verbruik en enkele stoffeigenschappen van het geneesmiddel. Als de berekende concentratie (Predicted Environmental Concentration PEC) in het oppervlaktewater een bepaalde drempelwaarde (0,01 µg/l) overschrijdt, is een ruwe ecotoxicologische risico-

⁴ EMEA European Agency for the Evaluation of Medical Products

beoordeling noodzakelijk. Ligt de berekende concentratie lager dan deze drempelwaarde, dan is er géén aanvullende ecotoxicologische informatie vereist. Bij de ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling wordt een PNEC (Predicted No Effect Concentration) uitgerekend op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de ratio PEC/PNEC groter is dan 1, is er een gedetailleerde aanvullende ecotoxicologische risicobeoordeling vereist. Straub (2002) gaat verder in op de EU-conceptrichtlijn en maakt een vergelijking met andere richtlijnen voor de beoordeling van milieuaspecten van geneesmiddelen, industriële stoffen en pesticiden.

Mogelijke milieueffecten van met name humane geneesmiddelen, en eventueel te nemen maatregelen in het geval er milieueffecten verwacht mogen worden, liggen erg gevoelig. Het positieve belang van geneesmiddelen voor de gebruikers staat voorop, mogelijke milieueffecten zijn daaraan ondergeschikt. In de richtlijn voor humane geneesmiddelen (EMEA, 2001) staat:

"Since for medicinal products the benefit for humans has relative precedence over any environmental risks, the environmental risk management procedures adopted for industrial chemicals and pesticides (i.e. prohibiting or restricting their use if an unacceptable risk to the environment is evident) is neither possible nor desirable in this case. Precautionary measures through product labelling are therefore the recommended risk management procedures for medicinal products, when concerns for the environment are present."

Dit betekent dat een verbod op een middel niet aan de orde is. Maatregelen kunnen bestaan uit speciale productlabeling, beperking van het gebruik tot ziekenhuizen met gecontroleerde inzameling en afvoer of aanbevelingen voor milieumonitoring of veldstudies (Straub, 2002).

Diergeneesmiddelen

Diergeneesmiddelen worden beoordeeld en geregistreerd volgens de Nederlandse Diergeneesmiddelenwet, die afgeleid is van EU-richtlijnen. De meest recente EU-richtlijn is 2001/82/EC, die richtlijnen 81/851/EEG en 81/852/EEG vervangt. Het risico voor het milieu is als criterium voor het eerst beschreven in de wijzigingsrichtlijn 92/18/EEG. In de daarop volgende jaren heeft de EMEA de beoordelingsmethodiek voor de milieurisico's verder uitgewerkt (EMEA, 1997), die in 1998 van kracht is geworden. Na verschijnen van deze richtlijn is er echter een internationale harmonisatie procedure tussen de EU, de USA en Japan gestart door de VICH. In dit kader is een richtlijn verschenen (VICH, 2000), die in juli 2001 van kracht geworden is. Deze richtlijn vervangt de EMEA-richtlijn (Montforts & de Knecht, 2002).

In de richtlijn zijn twee fasen te onderscheiden. In fase I moet de aanvrager een globale blootstellingsschatting maken aan de hand van enkele rekenmodellen. Als deze berekende waarde een bepaalde drempelwaarde overschrijdt is in fase II een meer verfijnde blootstelling- en risicoschatting nodig. In de VICH-richtlijn (VICH, 2000) is deze drempelwaarde verhoogd naar 100 µg/kg bodem (in EMEA, 1997 was dit 10 µg/kg), waarbij zowel de actieve moederstoffen als de belangrijkste hieruit gevormde metabolieten in beschouwing worden genomen.

Momenteel ontbreekt echter dit inzicht in de gevormde metabolieten voor de meeste geneesmiddelen. Voor diergeneesmiddelen die rechtstreeks in het oppervlaktewater kunnen geraken, zal fase II uitgevoerd moeten worden als het gehalte van een bepaald geneesmiddel in het te lozen water de 1 µg/l overschrijdt. Dit houdt in dat trapsgewijs een reeks van (toxiciteits)testen moet worden uitgevoerd. Fase I moet in de periode 1998-2003 geïmplementeerd zijn; vanaf 2003 moet informatie worden verstrekt over de mogelijke milieueffecten indien de drempelwaarde wordt overschreden. De methodologie voor beoordeling in fase II is nog in ontwikkeling. In verband met de intentie het guidance document voor diergeneesmiddelen, waarin de uit te voeren testen en beoordelingsmethodiek zijn vastgelegd, internationaal te harmoniseren is thans voorgesteld deze fase pas in 2005 te laten ingaan.

De methoden zoals die in de geharmoniseerde richtlijn voor fase I van de VICH zijn vastgelegd worden niet door iedereen even eenduidig gevonden. Kritische kanttekeningen worden onder andere gemaakt in Montforts & de Knecht (2002), Montforts (2001) en Halling-Sørensen *et al.* (2001).

Behalve door Nederland en het Verenigd Koninkrijk wordt een milieurisicobeoordeling (door middel van een globale blootstellingschatting voor fase I) bij registratie van diergeneesmiddelen nog niet uitgevoerd (de Knecht *et al.*, 2001b).

Diergeneesmiddelen visteelt

Diergeneesmiddelen die gebruikt worden bij de visteelt nemen vooralsnog een bijzondere positie in. In Nederland zijn namelijk géén diergeneesmiddelen geregistreerd voor gebruik in de viskwekerij. Ook is de toepassing van enkele noodzakelijke geneesmiddelen voor kweekvis niet vrijgesteld door middel van de Vrijstellingsregeling. Hoewel elk gebruik dus in feite illegaal is, worden er toch een aantal middelen gebruikt (EC-LNV, 2002).

Eerder overleg tussen sector, overheid en deskundigen heeft onder meer geleid tot de samenstelling van de werkgroep Diergeneesmiddelen. Deze werkgroep heeft een voorlopige lijst met geneesmiddelen vastgesteld die voor de kweekvissector onmisbaar worden geacht. De geneesmiddelen op de lijst mogen nu onder strenge voorwaarden toegepast worden bij kweekvis. Het uiteindelijke doel is om deze geneesmiddelen op te nemen in de bijlage van de Vrijstellingsregeling. (EC-LNV, 2002). De directie VVA (Voedings- en Veterinaire Aangelegenheden), de verantwoordelijke directie voor registratie van diergeneesmiddelen, heeft tegelijkertijd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een onderzoek laten uitvoeren naar de mogelijke risico's voor de volksgezondheid en voor het milieu bij gebruik van de betreffende geneesmiddelen in kweekvis (de Knecht *et al.*, 2001a). De Knecht *et al.* concludeerden dat er een tekort aan gegevens is om voldoende gefundeerde uitspraken te kunnen doen over de veiligheid van volksgezondheid en milieu en adviseerden daarom om de geneesmiddelen voorlopig niet in de bijlage van de Vrijstellingsregeling op te nemen. Directie VVA heeft dit advies overgenomen (EC-LNV, 2002).

Vervolgens is een impasse ontstaan, waarbij middelen formeel niet zijn toegestaan maar in de praktijk wel onmisbaar worden geacht en worden toegepast. De overheid wil deze gedoogsituatie niet langer toestaan. Het Expertisecentrum van het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij formuleert nu oplossingsrichtingen die leiden tot een handhaafbare situatie waarbij dierenarts en de viskweeksector kunnen (blijven) beschikken over geneesmiddelen. In een vervolgstap worden deze mogelijke oplossingen ter besluitvorming voorgelegd aan de betrokken directies en een klankbordgroep (EC-LNV, 2002).

Veevoederadditieven

De toelating van veevoederadditieven is evenals die van de diergeneesmiddelen afgeleid van EU-regelgeving. De basisverordening (70/524/EEG) dateert van 1970 en is aangepast in 87/153/EEC en 95/11/EC. De meest recente wijziging dateert van 2001 (2001/79/EC). Net als bij humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen wordt een gefaseerde beoordeling van de milieurisico's gevraagd voordat de middelen geregistreerd kunnen worden. In tegenstelling tot de diergeneesmiddelen zijn de beoordelingscriteria vastgelegd in de wet, terwijl er nauwelijks wordt aangegeven welke methoden moeten worden gebruikt (Montforts & de Knecht, 2002). De verwachting is dat bij de veevoederadditieven wat betreft de milieuaspecten steeds meer aansluiting zal worden gezocht bij de beoordelingsmethodiek van diergeneesmiddelen en dat antibiotica en coccidiostatica geheel onder de Diergeneesmiddelenwet zullen gaan vallen (Rijs *et al.*, 2002).

Wetgeving emissie geneesmiddelen

Er bestaan geen normen voor de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en/of drinkwater. Omdat er nog nauwelijks iets bekend is over de aanwezigheid én de mogelijke risico's, en omdat het om zo'n complexe groep van stoffen gaat, is normstelling op korte termijn ook niet te verwachten (Derksen & de Poorter, 1997). Wel zijn er voorwaarden gesteld ten aanzien van het gebruik en emissies.

Emissienormen zijn vastgelegd in lozingseisen, hinderwetvergunningen, de Meststoffenwet en Besluit Gebruik Dierlijke Meststoffen. Bij het opstellen van deze emissienormen wordt rekening gehouden met de algemene uitgangspunten van het Nederlandse milieubeleid (Anoniem, 1993): het voorkómen van verdere aantasting van het milieu en onnodige milieuvervuiling, waarbij gebruik wordt gemaakt van de best uitvoerbare technieken. Bestrijding aan de bron is te verkiezen boven bestrijding later in de keten.

7 Kennislacunes

De uitgevoerde studies hebben elk hun eigen afbakening en beperkingen gehad. Ook zijn in enkele gevallen aannames gemaakt. In dit hoofdstuk zal een synthese gemaakt worden van de consequenties van deze aannames en afperkingen binnen de diverse studies en worden de kennislacunes aangegeven. Daarnaast wordt aangegeven welk onderzoek reeds loopt of is gepland.

7.1 Oestrogenen

Wat de humane effecten van oestrogenen (en andere hormoonverstoorders) betreft is te verwachten dat er overal ter wereld nog jaren onderzoek zal worden gedaan, met name op het gebied van de causaliteit en de effecten van mengsels van stoffen. Vooral nog lijkt het niet van belang om thans op grote schaal verder te kijken naar de risico's van blootstelling van mensen via oppervlakte- en drinkwater. Inzicht in verwijderingsrendementen voor enkele frequent aangetroffen hormoonverstoorders kan over deze vermoedelijk geringe risico's meer zekerheid geven.

Toekomstige inspanningen op het gebied van oestrogene stoffen in het Nederlandse watermilieu zullen derhalve vooral gericht moeten zijn op het onderzoeken en voorkomen van ecologische effecten. Hierbij is er op het gebied van bronnen, verspreiding, blootstelling en uiteindelijke effecten nog een groot aantal zaken onbekend:

- De emissies van oestrogene stoffen uit de veehouderij via **mest/gier** worden in alle bestaande documenten als groot ingeschat. Toch is tot op heden maar nauwelijks gekeken naar deze potentieel aanzienlijke bron, bijvoorbeeld welke typen bedrijven binnen de veeteeltsector in meer of mindere mate aan de belasting bijdragen. Onbekend is welke stoffen in welke hoeveelheden in het watermilieu terechtkomen als mest of gier op het land wordt gebracht. Ook **erfafspoeling** van restanten (drijf)mest zou een belangrijke bijdrage aan de verontreiniging van het oppervlaktewater kunnen leveren. Uit onderzoek van het Waterschap Zuiderzeeland en het RIZA (van den Bosch *et al.*, 2002) blijkt dat - gemeten in vervuilingseenheden⁵ (v.e.) - erfafspoeling van onder andere perssappen, voederresten, restanten drijfmest, gewasresten en (klei)grond een substantiële bijdrage levert aan de verontreiniging van het lokale oppervlaktewater (erf- en kavelsloten). De bijdrage is vooral groot bij melkveehouderijen, met 12 tot 100 v.e. per jaar. Ter vergelijking: een gemiddeld huishouden loost 3 v.e. per jaar. Ook werd bij melkveehouderijen acute toxiciteit voor waterorganismen aangetoond. In het onderzoek is niet specifiek gekeken naar oestrogenen en/of diergeneesmiddelen. Wat de betekenis van deze cijfers is voor de hoeveelheid oestrogenen (en/of diergeneesmiddelen) naar het oppervlaktewater is, is daarom niet geheel duidelijk. Gezien de grote bijdrage in v.e. is het niet uit te sluiten dat deze route lokaal een belangrijke bron van oestrogenen (en/of diergeneesmiddelen) in het milieu kan zijn.
- De (achtergrond)concentraties van **fyto-oestrogenen** in het milieu en hun potentiële effecten zijn nagenoeg onbekend. Het is aannemelijk dat deze stoffen ook van nature voorkomen in wateren, maar de intensieve landbouw zorgt mogelijk voor additionele aanvoer. Tevens zal nagegaan moeten worden in hoeverre de **landbouwbestrijdingsmiddelen** oestrogene of andere hormoonontregelende eigenschappen kunnen uitoefenen.
- Het voorkomen van oestrogene activiteit in **regenwater** is aanleiding tot enige bezorgdheid. Het is niet bekend welke stoffen hiervoor verantwoordelijk zijn en of deze stoffen via de regen ook in het oppervlaktewater terechtkomen en daar oestrogene activiteit bewerkstelligen. Mogelijk spelen zeer lage concentraties bestrijdingsmiddelen hierbij een rol.

⁵ Het aantal vervuilingseenheden wordt bepaald op basis van de geloosde hoeveelheid hemelwater en de concentraties CZV en N-Kjeldahl.

- Voor zover kon worden nagegaan is in Nederland nog niet onderzocht of (xeno-)oestrogene stoffen ook in het **grondwater** aanwezig zijn. Kans op besmetting bestaat via mest/gier en regenwater. Het feit dat een aantal oestrogene stoffen (o.a. hormonen) zeer goed oplosbaar zijn, zou kunnen betekenen dat zij zeer mobiel zijn in de bodem.
- **Rwzi's** zijn een belangrijke bron van oestrogene stoffen en activiteit en het is aangetoond dat de effluenten oestrogene effecten bij vissen veroorzaken. Welke van de meest waarschijnlijke boosdoeners in welke mate bijdragen aan de oestrogeniteit is echter nog niet bekend. In Nederland is hier in het licht van LOES en COMPREHEND wel naar gekeken, maar vaak betroffen de metingen slechts een beperkte periode en werd niet gekeken op het niveau van de gehele installatie. Het is daarom niet goed bekend waar in de installatie verwijdering van bepaalde (xeno-)oestrogenen plaats vindt en hoe deze het meest efficiënt verloopt. Ook is de bijdrage van overstorten van rioleringen en rwzi's aan de oestrogene belasting van oppervlaktewateren nog onvoldoende bekend.
- Een van de conclusies van COMPREHEND was dat een retentietijd van 15 uur in rwzi's voldoende zou zijn om de meeste oestrogene activiteit te verwijderen. Dat is percentageel misschien inderdaad het geval, maar de vraag is ook of de resterende hoeveelheden (xeno-)oestrogenen daarna laag genoeg zijn om effecten in het effluent en oppervlaktewater te voorkomen. Dit lijkt in Nederland ondanks retentietijden die langer zijn dan 15 uur niet altijd het geval (zie resultaten LOES-onderzoek; Vethaak *et al.*, 2002). De afgelopen tijd is onderzoek naar alternatieve **zuiveringstechnieken** voorgesteld. De effectiviteit van deze methoden is echter nog niet onderzocht.
- Er is zeer weinig bekend over de **verspreiding en afbraak** van oestrogene stoffen in het Nederlandse watermilieu. De betreffende stoffen zijn zeer divers van aard, van natuurlijk tot synthetisch en van zeer goed oplosbaar tot uitermate hydrofoob. Uit LOES blijkt dat de milieucompartimenten waarin de stoffen gevonden worden op voorspelbare wijze samenhangen met dit soort bekende eigenschappen (Vethaak *et al.*, 2002). Minder duidelijk is echter op welke wijze en hoe snel de stoffen afbreken.
- Uit LOES en het daarop volgende onderzoek in enkele regionale wateren bleek dat op sommige plaatsen duidelijke vervrouwelijkende effecten waarneembaar waren bij vissen zoals brasem en blankvoorn maar op andere lokaties juist helemaal niet. Het hoe en waarom voor deze verschillen in **regionale effecten** is niet duidelijk. Mogelijk dat onderzoek in de toekomst (zie paragraaf 7.3) zal uitwijzen welke factoren precies het al dan niet optreden van dit soort effecten bij vissen veroorzaken.
- Oestrogene effecten bij vissen zijn tot op heden voornamelijk vastgesteld in de vorm van verhoogde gehalten vitellogenine in het bloed van mannetjes en op histologische wijze door de aanwezigheid van vrouwelijke eicellen in het mannelijke geslachtsorgaan (ovotestis). Of door deze individuele effecten ook **populatie-effecten** op vissen in het veld optreden is nauwelijks bekend. Het is echter aannemelijk dat de voortplanting kan worden aangetast. In buitenlandse studies wordt hier soms iets over gezegd. Een gebrek aan bewijs zou echter niet de reden moeten zijn om met de aanpak van het probleem te wachten als men weet dat in bepaalde wateren bijna de helft van de individuele mannelijke vissen is aangetast.
- In het aquatische milieu in Nederland is tot op heden alleen naar oestrogene effecten bij vissen gekeken. Het is echter bekend (xeno-)oestrogene stoffen ook bij **andere diergroepen** effecten kunnen veroorzaken. Zo induceert het herbicide atrazin mogelijk een geslachtsverandering in kikkers en bij diverse crustaceeën zijn effecten op de huishouding van ecdysteroiden hormonen (groei, vervelling) bekend. Ook zijn er potentieel oestrogene stoffen die bij andere dieren dan vissen mogelijk bij veel lagere concentraties effecten veroorzaken, bijvoorbeeld bisfenol-A in slakken en amfibieën (zie Vethaak *et al.*, 2002).

7.2 Geneesmiddelen

Binnen de stofgroep geneesmiddelen blijkt het meest bekend omtrent de milieurisico's van humane geneesmiddelen. De kennis van verschillende stofgroepen is als volgt samen te vatten:

type geneesmiddel	verbruik als humaan geneesmiddel	concentratie in oppervlaktewater	afbreekbaarheid	ecotoxicologische gegevens beschikbaar
fibraten/ β -blokkers	+ ¹	+	-	a, b ²
anti-epileptica	+	+	-	a, b
analgetica	++	-	+	a, b
cytostatica	--	--	--	a, c
antibiotica	+	-	-	a, b, c
anti-depressiva	?	?	?	d
röntgencontrastmiddelen	?	++	--	a, b

¹ ++ = zeer hoog, + = hoog, - = laag en -- = zeer laag

² a = acute toxiciteit, b = chronische toxiciteit, c = genotoxiciteit,
d = specifieke farmacologische werking

Van de overige stofgroepen binnen de humane geneesmiddelen is nog weinig bekend. Bij de bovenstaande samenvatting dient bij de beschikbaarheid van ecotoxicologische gegevens wel gerealiseerd te worden dat er een vertekend beeld kan ontstaan: de lettercode geeft niet aan voor hoeveel middelen gegevens beschikbaar zijn, dit kunnen één of meerdere middelen zijn.

Voor diergeneesmiddelen en veevoederadditieven is bekend dat ze veel gebruikt worden, met name antibiotica en antiparasitaire middelen, terwijl slechts zeer beperkt informatie beschikbaar is over het voorkomen in het milieu, de afbreekbaarheid en de ecotoxiciteit.

Hieronder wordt nader ingegaan op de kennislacunes met betrekking tot geneesmiddelen in het milieu.

Bronnen

- Er is slechts **beperkt inzicht in het jaarlijks gebruik** van geneesmiddelen. Het gebruik wordt primair bijgehouden in euro's en/of aantal voorschriften, terwijl voor het milieu het verbruik in hoeveelheid actieve stof van belang is. Dergelijke gegevens zijn wel bekend bij de industrie, maar zijn vertrouwelijk en in principe niet voor derden beschikbaar. Vanwege de financiële belangen van de geneesmiddelenindustrie lijkt het niet realistisch te verwachten dat dergelijke gegevens op korte termijn beschikbaar zullen komen.
- Naast de geregistreerde geneesmiddelen worden ook nog een aantal **illegale drugs** gebruikt. Het betreft onder andere stimulerende middelen (uppers), onderdrukkende middelen (downers), hallucinerende middelen, opiaten en steroïden. Van deze groep van middelen is vrijwel niets bekend over het voorkomen van de effecten in het milieu. Daughton (2001) suggereert dat het monitoren van illegale drugs in het influent van rwzi's een goede methode kan zijn om op een continue, niet opdringerige en anonieme manier het collectieve drugsgebruik in te schatten. Ook zou het voorkomen in het watermilieu onderzocht kunnen worden.
- De **relatieve bijdragen** van de diverse bronnen is nog onvoldoende bekend. Voor humane geneesmiddelen vormt de rwzi kwantitatief de belangrijkste bijdrage naar het oppervlaktewater. Er is een correlatie aangetoond tussen de concentraties in het oppervlaktewater en de bijdrage rwzi-effluent aan dit oppervlaktewater. Er is echter nog onvoldoende bekend wat de kwantitatieve bijdrage is van bijvoorbeeld vee, visteelt, industrie en riooloverstorten. Deze bronnen lijken voornamelijk voor lokale belasting te zorgen. Verder is er weinig inzicht in de bijdrage vanuit het buitenland en is er vrijwel niets bekend van de hoeveelheid illegale drugs die in het milieu terecht komen.

Meetgegevens geneesmiddelen

- Hoewel de informatie over het voorkomen van geneesmiddelen in het milieu gestaag groeit, zeker de laatste paar jaar, is het aantal geneesmiddelen dat geanalyseerd kan worden nog steeds beperkt. Er wordt geschat dat op dit moment zo'n 200 stoffen gemeten kunnen worden. Dit is ongeveer 10-20% van de middelen die gebruikt worden. Dit aantal neemt echter wel snel toe door de ontwikkeling van nieuwe **analysemethoden**. Voor sediment, zwevend stof en voor zover bekend ook voor sterk vervuild afvalwater, bestaan er echter nog nauwelijks geschikte analysemethoden.
- Er dient benadrukt te worden dat het overgrote deel van de meetgegevens van (met name humane) geneesmiddelen betrekking heeft op **metingen in het buitenland**, met name in Duitsland, maar ook in Zwitserland, Brazilië en de Verenigde Staten. Bij de vertaling van deze meetgegevens naar de Nederlandse situatie kan een aantal kritische kanttekeningen geplaatst worden. Er zullen (culturele) verschillen zijn in het gebruik in diverse landen. Daarnaast zijn de plaats, omstandigheden en meetmethodes die gebruikt zijn in de geciteerde onderzoeken vaak niet te achterhalen. De relevantie van de gegevens voor de Nederlandse situatie is daarom moeilijk vast te stellen. Zo geldt bijvoorbeeld voor Duitsland dat effluënten van rwzi's vaak op relatief kleine wateren worden geloosd. Het aandeel gezuiverd afvalwater kan in deze kleinere wateren, met name in droge seizoenen, zeer hoog oplopen, waardoor de gemeten concentraties relatief hoog zullen zijn. In Nederland is het aandeel hemelwater dat naar de zuivering wordt afgevoerd in vele gevallen groter dan in Duitsland of andere landen. Daarnaast is in Nederland de wateraanvoer constanter en wordt ook op grotere waterstromen geloosd, zodat verwacht mag worden dat de concentraties over het algemeen lager zullen zijn. Verder is het bekend dat de efficiëntie en dekkingsgraad van de waterzuivering in Nederland over het algemeen goed is, hetgeen ook zou kunnen resulteren in lagere gehalten.
- Er is vaak erg **steekproefsgewijs** bemonsterd in beperkte meetprogramma's. Er is dus weinig inzicht in piekconcentraties, seizoenfluctuaties, fluctuaties op korte termijn enzovoorts. Ook de aanwijzing van prioritaire stoffen is (nog) niet gedaan.
- Er is nog weinig bekend over gehalten in **grondwater, sediment** en kleine oppervlaktewateren. In kleine oppervlaktewateren, zoals **poldersloten**, zouden de concentraties diergeneesmiddelen en/of veevoederadditieven hoog kunnen oplopen, waardoor lokale beïnvloeding van het watermilieu niet uit te sluiten is. Onduidelijk is in hoeverre gehalten in het sediment een belangrijke bron voor nalevering naar het oppervlaktewater kunnen vormen.
- Hoewel de uitgevoerde metingen in **drinkwater** aangeven dat de onderzochte stoffen niet of slechts in ng/l aantoonbaar zijn, is slechts een beperkt deel van de middelen die gebruikt worden onderzocht. Gezien de ongewenste blootstelling van de mens verdient het meten van (andere) geneesmiddelen in drinkwater zeker aandacht.
- Veel meetgegevens hebben betrekking op effluent of oppervlaktewater in de nabijheid van (rioolwater)zuiveringsinstallaties. Voor de beïnvloeding van het milieu is het echter ook van belang wat de persistentie en de concentraties, en daarmee effecten **op enige afstand** van lozingspunten zijn.

Zuivering en afbraak

- Bij de monsternamen bij rwzi's is veelal slechts beperkt rekening gehouden met de verblijftijd in de zuivering. Voor zover bekend is er nooit een **stoffenbalans** opgemaakt waarin bepaald is wat de zuivering in gaat, wat er uit komt, wat er in het slib terecht komt, wat er verdampt, wat er afbreekt enzovoorts. Of met andere woorden: het **relatieve belang** van verschillende afbraak- en verwijderingsmechanismen, zoals biologische afbraak, fotodegradatie, absorptie aan slib en dergelijke is nog onvoldoende onderzocht. Met name het gedeelte van de stoffen dat in het (zwevend) slib terecht komt is onderbelicht gebleven.
- Er nog onvoldoende inzicht in de **factoren die het zuiveringsrendement** van geneesmiddelen **beïnvloeden**, zoals neerslag of de verblijftijd in de rwzi. De literatuur geeft

aanwijzingen dat het zuiveringsrendement sterk daalt bij neerslag, hetgeen gepaard gaat met een groter debiet en daarmee waarschijnlijk een kortere verblijftijd. Deze en andere factoren die het zuiveringsrendement beïnvloeden zouden verder onderzocht moeten worden.

Effecten geneesmiddelen

- Voor wat betreft de te verwachten blootstelling en ecotoxicologische effecten zijn het aspect **tijd en ruimte** van belang. Deze aspecten zoals de blootstellingsduur, de hersteltijd, piekbelastingen, ruimtelijke verspreiding van de residuen en het gebied rondom lozingspunt dat beïnvloed wordt, zijn in de risicobeoordeling van geneesmiddelen (nog) niet meegenomen.
- De toxiciteitsgegevens die bekend zijn voor geneesmiddelen hebben betrekking op stoftesten in het laboratorium. Een algemeen gegeven binnen de ecotoxicologie is dat deze **laboratoriumgegevens** niet één op één doorvertaald kunnen worden naar effect in het veld. Hierbij spelen factoren zoals bijvoorbeeld biologische beschikbaarheid, binding aan zwevende stof, verspreiding van de verontreiniging, biologische afbraak, fotodegradatie, het gedrag van organismen en verschillen in temperatuur tussen laboratorium en veld een rol. De toxiciteitsgegevens uit het laboratorium geven echter wel inzicht in hoe de toxiciteit van stoffen zich onderling verhoudt.
- Bij het onderzoek naar het voorkomen en het effect van geneesmiddelen zijn **metabolieten** tot op heden nauwelijks onderzocht. Het voorbeeld van Clofibrinezuur, dat in alle onderzochte matrixen is aangetroffen, vaak in relatief hoge concentraties, illustreert dat het belangrijk is om wel degelijk naar metabolieten te kijken, omdat deze soms vele malen persistenter zijn dan de uitgangsstoffen. Dit verschilt echter per stof. Een ander belangrijk aspect van metabolieten is dat deze, vanwege de wijze waarop het lichaam stoffen omzet en uitscheidt, vaak beter oplosbaar zijn dan de uitgangsstoffen. Het gedrag en de verspreiding in het milieu zal dus anders zijn dan de uitgangsstof.
- Voor zover bekend is nog nooit de toxiciteit van een mengsel van geneesmiddelen getest. Stoffen kunnen elkaars effect echter versterken of verzwakken. Ook vanuit de farmacologie is bekend dat geneesmiddelen elkaars (farmacologische) effect kunnen beïnvloeden. Omdat in het milieu vrijwel altijd meerdere middelen tegelijkertijd worden aangetroffen verdient de **combinatietoxiciteit** zeker aandacht.
- Er is nog weinig bekend over de **chronische toxiciteit** van geneesmiddelen. Gezien de geringe marge tussen de concentraties in het oppervlaktewater en de effectconcentraties in chronische bioassays zijn chronische effecten echter niet uit te sluiten en verdient dus zeker aandacht. Naast de bekende chronische toxicologische eindpunten zoals groei en reproductie zou ook meer naar **andere subtiele effecten** gekeken moeten worden zoals bijvoorbeeld gedragsverandering of afname van de genetische diversiteit. De gehele levenscyclus, inclusief belangrijke stappen zoals de metamorfose of de seksuele rijping zouden onderzocht moeten worden, het liefst gedurende meerdere generaties.
- Geneesmiddelen zijn ontworpen om biologisch actief te zijn, een bepaald farmacologisch effect te veroorzaken. Datzelfde **farmacologische effect** en/of andere niet bedoelde neven-effecten kunnen bij niet doelorganismen ongewenste effecten veroorzaken. Het voorbeeld van stimulatie van de reproductie van mosselen door antidepressiva en vitellogenineproductie bij mannelijke vissen door ethinyloestrodiool laat zien dat dergelijke effecten al bij zéér lage concentraties kunnen plaatsvinden. Het is daarom van belang dergelijke effecten te onderzoeken.
- Er is vrijwel niets bekend van het **effect van continue levenslange blootstelling** van organismen aan **lage tot zeer lage concentraties** geneesmiddelen. Zo is het onbekend of bij geneesmiddelen ook ongebruikelijke dosis-effectrelaties voorkomen, waarbij het effect bij lage dosis hoger kan zijn dan bij hoge dosis. Dergelijke relaties zijn voor hormonen gesuggereerd.
- De **bioaccumulatie** en **omzetting** van geneesmiddelen in organismen zoals wormen, vissen maar ook (water)planten, is nog nauwelijks onderzocht. Inzicht in de bioaccumulatie is niet

alleen van belang voor het ecosysteem, maar door bijvoorbeeld visconsumptie, ook voor mensen.

- De ecotoxiciteitsgegevens die op dit moment bekend zijn hebben meestal betrekking op standaard testorganismen (bacterie, alg en watervlo). Het voorbeeld van het effect van antidepressiva op mosselen geeft aan dat het zeker relevant is om ook **niet standaard testorganismen** te onderzoeken.
- Populaties en zeker **veldpopulaties** zijn vrijwel niet onderzocht op effecten als gevolg van de aanwezigheid van geneesmiddelen.

Wetgeving

- De wetgeving ten aanzien van milieuaspecten bij de toelating van geneesmiddelen bevat nog de nodige onduidelijkheden. Richtlijnen zijn of nog in ontwikkeling of worden in de praktijk nog nauwelijks toegepast. Ook is het de vraag of de veiligheidsfactoren en grenswaarden die in de richtlijnen wordt gehanteerd relevant voor stoffen met een specifieke werking. De veiligheidsfactoren zijn gebaseerd op extrapolaties tussen acute en chronische effecten. Voor stoffen met een specifieke werking zoals hormonale stoffen blijken de veiligheidsfactoren onvoldoende bescherming te bieden. Zo blijkt bij 17α -ethinyloestradiol, het actieve bestanddeel uit 'de pil', al onder de voorgestelde EU-grenswaarde van $0,01 \mu\text{g/l}$ effecten meetbaar te zijn.

7.3 Reeds lopend en gepland onderzoek

Op dit moment loopt reeds een aantal nieuwe projecten of is reeds een aantal nieuwe projecten gepland op het gebied van oestrogenen en geneesmiddelen. Een aantal van deze projecten worden hieronder genoemd.

Diverse projecten op het gebied van hormoonverstorende stoffen

Het landelijke LOES project is in het voorjaar van 2002 afgerond. De deelnemende instanties houden elkaar op de hoogte van hun verdere activiteiten. Meerdere projecten op het gebied van hormoonverstorende stoffen lopen reeds of zijn pas begonnen. Enkele hiervan zijn:

- **EDEN** ('Endocrine disruptors: exploring novel endpoints, exposure, low-dose- and mixture-effects in humans, aquatic wildlife and laboratory animals'). EDEN is een Europees samenwerkingsverband dat begin december 2002 van start is gegaan. Doelstellingen zijn onder meer het onderzoeken van effecten van mengsels (combinatietoxiciteit) en lage doses van hormoonverstorende stoffen. Ook androgenen (vermanneijkende) effecten worden meegenomen. Het project kent een belangrijke humaan-toxicologische component, maar er zal ook aandacht worden besteed aan waterdieren (vis) en risicobeoordeling. Het RIZA is in het project coördinator van visonderzoek. Onderaannemers van het RIZA hierbij zijn de OVB, AquaSense en TNO Chemie. De andere Nederlandse partner is de vakgroep Farmacochemie van de VU te Amsterdam die samenwerkt met de Erasmus Universiteit te Rotterdam.
- **FIRE** ('Risk assessment of brominated flame retardants as suspected endocrine disruptors for human and wildlife health'). FIRE is eveneens een Europees project. Het richt zich op verspreiding en effecten van gebromeerde vlamvertragers (niet oestrogeen, maar wel hormoonverstorend), zowel bij mensen als waterdieren. Het programma is aangevangen in begin december 2002 en duurt 4 jaar. Nederlandse partners zijn RIVM, IRAS, UvA (MTC), IVM, RIVO, RIKZ en NIOZ.
- **ENDIS-RISKS**. Dit project richt zich op de endocriene verstoring in het Schelde-estuarium. Hierbij worden de verspreiding van stoffen, blootstelling van dieren en ecologische effecten (op crustaceeën en grondels) onderzocht. Uiteindelijk is het de bedoeling tot een

risico-analyse voor het estuarium te komen. Partners zijn de Universiteit van Gent (3 onderzoeksgroepen), het BMM (België) en het RIKZ in Nederland.

Het project is per februari 2002 begonnen en zal duren tot april 2006.

- Bij het RIVM vindt reeds gedurende enkele jaren onderzoek plaats naar **testen met zebra-vissen** om de effecten van hormoonverstorende stoffen (en milieumonsters) te detecteren. Dit onderzoek is in december 2002 afgerond.
- **Botten** die door het RIKZ worden gevangen in het kader van monitoringsprogramma's worden soms getest op oestrogene effecten (vitellogenine in mannetjes).

In het kader van dit rapport is geen inventarisatie gemaakt van lopend onderzoek in Nederland naar de humane effecten van hormoonverstorende stoffen. Er zijn echter zeker diverse onderzoeksgroepen mee bezig, o.a. het RIVM en de Erasmus Universiteit.

Global Water Research Coalition

Dit is een internationaal initiatief van partijen die betrokken zijn binnen de gehele waterketen om onderzoeksinitiatieven af te stemmen. Deelnemers aan dit initiatief zijn de Verenigde Staten, Zuid Afrika, Australië, Groot Britannië, Duitsland, Frankrijk en Nederland. Het GWRC heeft besloten onderzoek aan hormoonverstorende stoffen (Endocrine Disrupting Compounds oftewel EDC) te doen.

Monitoring en ecotoxicologisch onderzoek (dier)geneesmiddelen in Nederland

In het voorjaar van 2002 is een uitgebreid monitoringsprogramma gestart naar het voorkomen van geneesmiddelen in het aquatische milieu in Nederland.

Het doel van het onderzoek is om inzicht te krijgen in de concentraties humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven die in verschillende watermilieus in Nederland gemeten kunnen worden. Een tweede doel is inzicht te krijgen in het zuiveringsrendement van awzi's, rwzi's en drinkwaterzuiveringen. Deze inzichten zullen in een latere fase van het onderzoek gebruikt worden om eventuele potentieel gevaarlijke stoffen aan te wijzen en om richting te geven aan onderzoek naar ecotoxicologische effecten.

De volgende partijen nemen deel aan het monitoringprogramma:

- RIZA
In twee meetrondes, één in april en één in september 2002, wordt een groot aantal stoffen gemeten in onder andere rioolwater, afvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen, influent en effluent van rwzi's en kleine en grote oppervlaktewateren.
- RIWA
RIWA meet gedurende een jaar elke maand circa 60 stoffen op diverse lokaties langs de Rijn.
- KIWA
KIWA meet gedurende een jaar elk kwartaal circa 50 stoffen in drinkwaterbronnen, in water na voorbehandeling en in drinkwater.
- RIVM
Het RIVM meet eenmalig circa 11 stoffen in drinkwater, in drinkwaterinlaatpunten en bij enkele fasen van het zuiveringsproces.

Omdat het een eerste screening in Nederland betreft, is voor een praktische benadering gekozen. De geselecteerde stoffen zijn met name stoffen die in het buitenland reeds zijn onderzocht en waarvoor dus analysemethoden bestaan. Daarnaast worden aanvullend een aantal diergeneesmiddelen gemeten, alsmede een aantal nieuwe stoffen binnen de eerder genoemde stofgroepen. In totaal worden meer dan 100 stoffen geanalyseerd. De analyses worden uitgevoerd door TZW, Karlsruhe, Duitsland, door RIZA (met name de diergeneesmiddelen) en door KIWA Water Research. In het voorjaar van 2003 worden de monitoringsdata door alle partijen gezamenlijk gepresenteerd.

Volgend jaar zal als vervolg op de monitoring door RIZA een onderzoek plaatsvinden naar ecotoxiciteit van (dier)geneesmiddelen. Het plan van aanpak voor dit onderzoek zal begin 2003 geschreven worden. Daarna zal gestart worden met uitvoering ecotoxicologisch onderzoek, waarbij de nadruk zal liggen op het genereren van toxiciteitsdata.

Vergaande zuivering rioolwater

Bij het Waterschap Rivierenland vindt een pilot studie plaats naar zuivering van rioolwater met een membraanbioreactor. Daarnaast wordt een proef gedaan met “full scale zandfiltratie” na het actief slib systeem. Met beide technieken wordt MTR-kwaliteit nagestreeft. Een membraanbioreactor is een in Nederland vrij nieuwe techniek. De reactor combineert biologische afvalwaterzuivering met slib/waterscheiding door membranen.

Met beide technieken worden stoffen als fosfaat en stikstof beter verwijderd dan met de bestaande technieken. Mogelijk worden ook allerlei ziekteverwekkers (virussen, bacteriën) én andere stoffen in het water verwijderd. In deze pilot worden onder andere oestrogenen gemeten.

Vooralsnog zijn geneesmiddelen niet bij deze proef betrokken.

Grontmij heeft een marktonderzoek voor het toepassen van de membraanbioreactor technologie uitgevoerd bij waterschappen. De belangrijkste conclusie was: deze techniek is alleen toepasbaar als er strengere emissie-eisen worden gesteld of in specifieke situaties zoals ruimtegebrek.

Ecologische effecten en zuiveringstechnieken van humane geneesmiddelen

In EU-kader wordt momenteel het project ‘Ecotoxicological assessments and removal technologies for pharmaceuticals in wastewaters’ (<http://cde.unina.it/~rmarotta/index.html>) uitgevoerd. Aan dit project doen diverse partijen uit Italië en partijen uit Zweden, Frankrijk en Griekenland mee. Het project wordt gecoördineerd door de Universiteit van Napels. Het project is vorig jaar gestart. Naast het opzetten van analysemethoden en het meten van het voorkomen van geneesmiddelen in rioolwaterzuiveringen in bovengenoemde landen wordt ook naar verwijdering door afbraak en absorptie gekeken en worden ecotoxicologische effecten bepaald. De studie focused zich op de volgende stoffen: Carbamazepine, Clofibrinezuur, Diclofenac, Sulfamethoxazol, Ofloxacin en Propranolol.

Onderzoek naar antidepressiva in het watermilieu

In opdracht van de US Environmental Protection Agency vindt een onderzoek plaats naar het voorkomen, de verspreiding en de ecotoxicologische effecten van ‘Selective Serotonin Reuptake Inhibitors’ (SSRI’s) in het watermilieu (http://es.epa.gov/ncer_abstracts/grants/00/drinking/armbrust.html). Deze groep van antidepressiva, waartoe onder andere het bekend middel Prozac behoort, staan bekend als stoffen die de reproductie van mosselen zeer sterk kunnen stimuleren. Het project wordt uitgevoerd door de Universiteit van Georgia en loopt tot 2004. Van de stoffen wordt een groot aantal fysisch chemische eigenschappen, de afbraak en de acute en chronische toxiciteit voor water-vlooien en muskietvissen bepaald. De toxiciteit wordt zowel bepaald voor de stof zelf, maar ook voor rioolwater en effluent. Tevens zullen Toxiciteit Identificatie en Evaluatie (TIE) studies uitgevoerd worden.

8 Conclusies

Uit de onderzoeken die zijn uitgevoerd, valt af te leiden dat bij het onderzoek naar oestrogenen het accent wat meer aan de kant van effectmetingen heeft gelegen, terwijl bij geneesmiddelen het accent wat meer heeft gelegen op het meten van concentraties in diverse watercompartimenten. De effectmetingen van de oestrogenen betreffen vooral milieumonsters, die het totale effect van de aanwezige stoffen integreren, terwijl effectmetingen van geneesmiddelen vrijwel uitsluitend stoftesten betreft. Of met andere woorden: bij oestrogenen is wat meer bekend over de effecten in het milieu maar niet altijd welke stoffen hiervoor precies verantwoordelijk kunnen zijn, terwijl voor geneesmiddelen meer inzicht is in welke stoffen aanwezig zijn, maar niet wat de mogelijke effecten zijn.

De plaats van deze ‘nieuwe’ stoffen ten opzichte van de ‘traditionele’ milieuvervuilende chemicaliën zoals metalen, pesticiden, POP's⁶ en PBT's⁷ is nog niet geheel duidelijk. Oestrogenen en geneesmiddelen kunnen voor een deel dezelfde kenmerken als deze stoffen vertonen (soms persistent, bijna altijd organisch, soms bioaccumulerend en/of toxisch), maar onderscheiden zich van deze stoffen door de zeer specifieke effecten die ze kunnen veroorzaken (hormonale verstoring, specifieke farmacologische effecten), bij concentraties die veel lager kunnen liggen dan de effectconcentraties van de ‘traditionele’ milieuvervuilende stoffen. Verder kan geconstateerd worden dat bij de oestrogenen slechts een beperkt deel van de stoffen bedoeld is om biologisch actief te zijn (d.w.z. de hormonen), terwijl chemische stofgroepen zoals alkylfenolen, alkylfenoethoxylaten, bisfenol-A en ftalaten en een groot aantal andere stoffen, onbedoeld ook een hormonale werking blijken te hebben. Dit in tegenstelling tot de geneesmiddelen die in alle gevallen in de eerste plaats bedoeld zijn om biologisch actief te zijn. Resumerend kan gesteld worden dat voor een goede risicobeoordeling nog onvoldoende gegevens zijn, voor zowel oestrogenen als geneesmiddelen. Voor beide groepen geldt dat slechts een beperkt aandeel van de mogelijk aanwezige stoffen is onderzocht. De onderzochte oestrogenen in projecten als LOES en COMPREHEND betroffen de stoffen waarvan op voorhand verwacht werd dat ze het meest potent zouden zijn. Dit waren de hormonen en een aantal groepen xeno-oestrogene stoffen (o.a. alkylfenolen en bisfenol-A). Bij de selectie van geneesmiddelen die onderzocht zijn was een hoog verbruik het belangrijkste argument. Daarnaast hebben ook een hoge persistentie (bijv. joodhoudende röntgencontrastmiddelen) of een hoge verwachte toxiciteit (bijv. cytostatica) een rol gespeeld bij de selectie.

De belangrijkste bron van natuurlijke oestrogenen en humane geneesmiddelen blijkt uitscheiding door de mens gevolgd door lozing via de rwzi te zijn. Xeno-oestrogenen komen behalve via de huishoudelijke route ook via industriële lozingen in het milieu. Opmerkelijk is dat ook regenwater oestrogene activiteit bevat. Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven komen vooral bij bemesting door uitspoeling, oppervlakkige afspoeling en kwel in het milieu terecht. Deze belasting zal met name lokaal van aard zijn. Naast bovengenoemde routes worden (xeno)-oestrogenen en (humane) geneesmiddelen ook aangevoerd uit het buitenland via rivieren. De onderzochte stoffen kunnen op vele plekken in het watermilieu worden aangetoond, hoewel de concentraties meestal laag tot erg laag zijn ($\mu\text{g/l}$ tot ng/l).

Effecten, met name specifieke effecten, kunnen al bij minder dan één tot enkele tientallen ng/l optreden. Voorbeelden hiervan zijn de effecten van ethinyloestradiol – het actieve bestanddeel van ‘de pil’ - op vissen en watervlooien. Ook zijn er antidepressiemiddelen die al bij gehalten onder de $\mu\text{g/l}$ effecten op de reproductie van mosselen hebben. Nader effectonderzoek is dus zeker gewenst.

Voor oestrogenen is nog altijd meer inzicht nodig in het voorkomen van effecten, ook op de mens. Tegelijkertijd zal echter ook meer nadruk moeten liggen op de verantwoordelijke stoffen.

⁶ POP = Persistent Organic Pollutants

⁷ PBT = Persistent Bioaccumulative and Toxic

Voor geneesmiddelen is met name inzicht in chronische en specifieke farmacologische effecten van belang. Daarnaast zal ook aandacht besteed moeten worden aan combinatietoxiciteit en de toxiciteit van metabolieten. Verder is ook meer inzicht in het voorkomen van geneesmiddelen en hun metabolieten gewenst. Zeker van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven is zowel wat betreft het voorkomen als de effecten nog weinig bekend.

9 Aanbevelingen

9.1 Aanbevelingen voor verder onderzoek

Het is belangrijk het onderzoek dat wordt uitgevoerd zowel nationaal als internationaal te coördineren om het dubbel uitvoeren van hetzelfde werk te voorkomen en het beschikbare onderzoeksgeld zo goed mogelijk te besteden. Op nationaal niveau verloopt dergelijke coördinatie goed (bijvoorbeeld het LOES-project en de monitoring van geneesmiddelen).

Toch zou overwogen kunnen worden om voor de problematiek van de hormoonverstoorders en geneesmiddelen in het milieu één of meerdere nationale platforms op te richten waarin waterbeheerders, overheid, wetenschappelijke instellingen, adviesbureaus en andere betrokken partijen van gedachten kunnen wisselen en communiceren, activiteiten nader kunnen coördineren en nieuwe initiatieven kunnen ontplooiën.

Op internationaal niveau verdient dergelijke coördinatie nog wel wat aandacht. Het internet blijkt een zeer bruikbare, snelle en eenvoudige bron van informatie te zijn, bijvoorbeeld voor onderzoeksvorstellen en lopend onderzoek, maar ook voor (recente) publicaties. Om de internationale informatie-uitwisseling te bevorderen wordt dan ook aangeraden om projectvoorstellen en projectresultaten in het Engels op internet te presenteren. Daarnaast bieden (inter)nationale symposia goede gelegenheid om onderzoeksplannen, resultaten en ideeën uit te wisselen. In dit licht is de website

<http://www.epa.gov/nerlesd1/chemistry/ppcp/conference.htm> erg nuttig. Op deze website worden wereldwijd (maar met een nadruk op de Verenigde Staten) te houden en gehouden symposia op het gebied van geneesmiddelen en oestrogenen in het milieu vermeld. Hieronder worden puntsgewijs aanbevelingen gegeven voor verder onderzoek op het gebied van oestrogene stoffen en geneesmiddelen. Per aanbeveling wordt cursief een aanzet gegeven voor welke partijen de aanbeveling in eerste instantie zouden kunnen oppakken. Globaal zijn hiervoor de volgende categorieën gehanteerd:

- *wetenschap/advies*
wetenschappelijke instellingen (universiteiten e.d.) en adviesbureaus;
- *lokaal/regionaal*
lokale en regionale overheden (waterschappen, hoogheemraadschappen, zuiveringsschappen, gemeenten, provincies);
- *nationaal/internationaal*
landelijke/internationale overheden (ministeries, Rijkswaterstaat inclusief regionale directies en specialistische diensten, Europese Unie), STOWA.

Het onderscheid tussen deze categorieën is echter niet altijd even strikt. In de praktijk zullen veel van de hier voorgestelde acties door meerdere partijen in samenwerking moeten worden uitgevoerd. Bij de uitvoering van veel punten zullen daarom uiteindelijk vertegenwoordigers uit alle drie de hierboven genoemde categorieën betrokken zijn.

Wetenschappelijke instellingen en adviesbureaus leveren het instrumentarium voor onderzoek en de methoden voor risico-evaluatie. De nadruk ligt bij wetenschappelijke instellingen meer op fundamenteel onderzoek, terwijl adviesbureaus met name praktijkgericht onderzoek uitvoeren. Waterbeheerders en regionale overheden zijn als waterkwaliteitsbeheerder verantwoordelijk voor de waterkwaliteit in hun beheersgebied. Als overkoepelende organisatie van waterbeheerders heeft STOWA de taak mogelijke nieuwe probleemstoffen te signaleren, onderzoek naar aspecten die alle waterbeheerders aangaan te stimuleren en coördineren.

De nationale overheid, waaronder Rijkswaterstaat, speelt een rol bij de beoordeling en toelating van nieuwe en bestaande middelen, het terugdringen van emissies, handhaving, informatievoorziening en bewustwording en de nationale invulling van Europese wetgeving. Daarnaast kan ze een rol spelen bij de financiering van onderzoeksprojecten en voeren b.v. de gespecialiseerde agentschappen van Rijkswaterstaat, zoals RIZA en RIKZ, ook zelf (strategisch) onderzoek uit.

De volgende aanbevelingen worden gegeven voor verder onderzoek op het gebied van oestrogene stoffen en geneesmiddelen:

- De emissies van hormonen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven via mest/gier en het lot en de ecologische effecten in ontvangende oppervlaktewateren (sloten en dies meer) zouden nader gekwantificeerd moeten worden. Binnen zo'n project kan ook aandacht aan fyto-oestrogenen worden geschonken. De wijze van onderzoeken stemt voor deze groepen verbindingen gedeeltelijk overeen en bovendien vindt er mogelijk lozing en/of uitspoeling van fyto-oestrogenen plaats doordat landbouwhuisdieren plantaardig materiaal eten.
wetenschap/advies; landelijk/internationaal
- De rol van overstorten als potentiële bron van (xeno-) oestrogene stoffen en geneesmiddelen zou nader onderzocht moeten worden. Een dergelijke exercitie zou kunnen samengaan met analyse van de concentraties stoffen in ontvangende wateren en sedimenten, gecombineerd met een risicoanalyse.
lokaal/regionaal
- Het voorkomen van geneesmiddelen in grondwater en sediment zou nader onderzocht moeten. Voor grondwater zijn daarbij met name diergeneesmiddelen en veevoederadditieven van belang. Dergelijk onderzoek kan inzicht geven in het relatieve belang van grondwater als bron van geneesmiddelen in het oppervlaktewater en in de rol van sediment (binding, verspreiding via zwevend stof, nalevering e.d.).
wetenschap/advies; lokaal/regionaal; landelijk/internationaal
- De oestrogene activiteit die in regenwater is gemeten verdient nader onderzoek. Door middel van een Toxicity Identification and Evaluation (TIE) voor regenwater en oestrogene activiteit, d.w.z. via specifieke technieken (fractionering e.d.) kan nagegaan worden welke (soort) stoffen verantwoordelijk zijn.
wetenschap/advies; lokaal/regionaal; landelijk/internationaal
- Er zou nagegaan moeten worden welke processen in rwzi's in theorie kunnen bijdragen aan de verwijdering van oestrogene stoffen en geneesmiddelen, en of er sturingsmogelijkheden voor deze processen zijn. Deze hypothesen kunnen hierna worden geverifieerd door metingen. Hiertoe zou een onderzoeksproject gestart kunnen worden bij één of meerdere rwzi's (en awzi's zo men wil) waarin via de juiste monstermethode kan worden gekomen tot een berekening van vrachten (xeno-)oestrogenen en geneesmiddelen en een stoffenbalans per zuiveringsstap. STOWA is voornemens dergelijk onderzoek te starten. Zulk soort metingen kunnen ook worden gedaan aan alternatieve zuiveringstechnieken. Overigens zijn er in de internationale literatuur al wel artikelen over dit soort onderzoek verschenen.
wetenschap/advies; lokaal/regionaal; landelijk/internationaal
- Aanbevolen wordt een evaluatie van afbraak en andere verdwijningsprocessen voor verschillende (xeno-)oestrogene stoffen en geneesmiddelen en hun rol in het Nederlandse watermilieu te maken. Mogelijk is hierover in de buitenlandse literatuur al meer bekend.
wetenschap/advies; landelijk/internationaal
- Waterbeheerders kunnen op basis van de beschikbare informatie potentieel verdachte oppervlaktewateren binnen hun beheersgebied aanwijzen. In deze potentieel verdachte oppervlaktewateren kan het daadwerkelijk optreden van effecten, bijvoorbeeld van oestrogene effecten bij vissen maar ook effecten van geneesmiddelen, geverifieerd worden door middel van monitoring. Indien waterbeheerders tot dit soort acties mochten overgaan, zou de daaruit voortkomende informatie bij voorkeur landelijk gebundeld moeten worden zodat deze gegevens t.z.t. kunnen dienen om via nadere analyse, b.v. multivariate statistiek, te achterhalen welke wateren een hoger risico lopen en waarom.
lokaal/regionaal
- In zijn algemeenheid kan worden aanbevolen om te onderzoeken hoe specifieke effecten op individuen door (kunnen) werken op populatieniveau. Bijvoorbeeld hoe oestrogene effecten bij mannelijke vissen doorwerken op de vispopulatie. Dit is echter tamelijk gecompliceerd, bijvoorbeeld doordat vissen in het veld aan vele stoffen tegelijkertijd worden blootgesteld. Een historisch onderzoek naar vangstgegevens van de brasem in Nederland leverde geen eenduidige resultaten op (Winter & Sluis, 2000). Misschien kan ten eerste male de inter-

nationale literatuur nog eens worden gescreend.

wetenschap/advies; landelijk/internationaal

- Bij het onderzoek naar oestrogene effecten hebben effecten op vissen relatief veel aandacht gekregen. Men dient echter niet over het hoofd te zien dat behalve vissen ook lagere waterdieren zoals bijvoorbeeld watervlooien hinder zouden kunnen ondervinden van de aanwezigheid van oestrogeen-actieve stoffen. Hierin zou meer inzicht kunnen worden verkregen middels een beperkte bureaustudie.

wetenschap/advies

- Het *in vitro* ER-CALUX assay voor het meten van oestrogene potentie dient nader gevalideerd te worden voordat deze standaard kan worden toegepast. Ook is het belangrijk een maatlat op te stellen om de ER-CALUX metingen te beoordelen en om de effecten in de assays te kunnen relateren aan *in vivo* effecten.

wetenschap/advies

- Middels een beperkt aantal monsters zou als proef onderzocht kunnen worden of (xeno-) oestrogene stoffen en oestrogene activiteit (ER-CALUX assay) in grondwater aanwezig zijn.

wetenschap/advies; lokaal/regionaal; landelijk/internationaal

- Voorsnog is er voor vrijwel alle geneesmiddelen onvoldoende inzicht de risico's van restanten in het milieu, hetzij door het ontbreken van gegevens over de concentraties in het milieu, hetzij door ontbreken van inzicht in effecten. Voor veel geneesmiddelen ontbreken beiden. Beide aspecten dienen dus beter onderzocht te worden. Daarnaast is slechts circa 10 procent van de toegelaten middelen onderzocht. De overige 90 procent verdient ook aandacht. Ook metabolieten zijn nog nauwelijks onderzocht. De selectie van geneesmiddelen voor monitoring en effectstudies kan gestuurd worden op basis van:

- Verwachte hoge concentratie en/of hoog verbruik;
- Een lage effectieve therapeutische dosis;
- Een hoge excretie-efficiëntie
- Metabolisme
- Verdeling over slib en water
- Afbraak, bijvoorbeeld fotolyse
- Stoffen die bij niet specifiek op geneesmiddelen gerichte routinematige metingen worden aangetroffen.
- Stoffen die nog nauwelijks zijn onderzocht op het voorkomen in het watermilieu zoals diergeneesmiddelen en veevoederadditieven.

In de praktijk vindt sturing echter meestal plaats op andere dan de bovengenoemde punten plaats omdat vaak onvoldoende informatie bekend is. De beschikbaarheid van een analyse-methode is bijvoorbeeld een belangrijke voorwaarde om te kunnen monitoren.

wetenschap/advies

- Voor wat betreft de effectmetingen van geneesmiddelen zal er nadrukkelijk aandacht besteed moeten worden aan chronische toxiciteit, specifieke farmacologische effecten en combinatietoxiciteit.

wetenschap/advies; landelijk/internationaal

- De gehele keten bronnen→verspreiding→risico voor (een selectie van) oestrogene stoffen en/of geneesmiddelen zou ook via modelstudies kunnen worden onderzocht en voor verschillende lokaties/situaties. Dit zou met name inzicht verschaffen in het relatieve belang van verschillende processen en mechanismen binnen deze keten op diverse schaalniveaus (lokaal, regionaal, landelijk).

wetenschap/advies; lokaal/regionaal; landelijk/internationaal

- Voor meer inzicht in ontwikkelingen in het beleid t.a.v. oestrogene stoffen en de vele andere hormoonverstoorders zou een uitvoeriger overzicht opgesteld kunnen worden. Hierbij zou ook gekeken kunnen worden naar de ontwikkelingen in andere landen als voorbeeld voor Nederland.

landelijk/internationaal

9.2 Mogelijke aanpak en maatregelen

Er zal nog zeer veel onderzoeksinspanning en tijd nodig zijn om voor alle oestrogenen en geneesmiddelen die gebruikt worden een ecologische risicobeoordeling uit te voeren.

De wetgeving is of wordt weliswaar zodanig dat voordat een middel wordt toegelaten er een ecologische risicobeoordeling moet worden uitgevoerd, maar voordat dit werkelijk geïmplementeerd is zijn we jaren, zometeen decennia verder.

Voor geneesmiddelen speelt daarbij de complicerende factor dat het zeer onwaarschijnlijk is dat middelen verboden zullen worden, vanwege het belang van de volksgezondheid. Voor xeno-oestrogenen en in mindere mate ook voor diergeneesmiddelen en veevoederadditieven ligt een verbod niet direct voor de hand maar behoort wel tot de mogelijkheden. Aanpak van het probleem moet dan ook, behalve via de wetgeving, ook in een andere richting gezocht worden, bijvoorbeeld emissiereductie.

Daar waar het mogelijk is, is het aan te bevelen om onderzoek naar oestrogenen en geneesmiddelen, of maatregelen om de emissie van deze stoffen te reduceren, gemeenschappelijk aan te pakken. Deze stoffen komen voor een belangrijk deel via dezelfde bronnen en verspreidingsroutes in het milieu terecht. Een gemeenschappelijke aanpak bespaart daarom kosten en tijd en verhoogt de efficiëntie.

Terugdringen van emissies van oestrogenen en geneesmiddelen naar het milieu kan op verschillende niveaus:

- **Aan de fabrikantenzijde**
Voor geneesmiddelen betreft dit aspecten als de formulering zodanig aanpassen dat de opname dat de opname in het lichaam maximaal is en de totale dosis en uitscheiding minimaal is, keuze voor goed afbreekbare middelen en in kleine hoeveelheden verpakken. Voor xeno-oestrogenen kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het terugwinnen van grondstoffen en dergelijke.
- **In de medische wereld**
Hierbij moet gedacht worden aan kritisch voorschrijven van geneesmiddelen, kritisch gebruiken (ook door patiënten), indien mogelijk een lagere dosis voorschrijven, alternatieve behandelingswijzen en dergelijke.
- **Door de patiënt / consument**
Dit betreft onder andere het bewust gebruiken van geneesmiddelen en andere stoffen (xeno-oestrogenen) en het inleveren van niet gebruikte geneesmiddelen.
- **Door een betere zuivering**
Een betere afvalwater-, rioolwater- en drinkwaterzuivering vermindert de emissie naar het milieu en de blootstelling van de mens. Voorbeelden van een verbeterde zuivering zijn bijvoorbeeld de membraanbioreactor of andere technieken zoals ozon, UV en/of actief kool. Optimalisatie van de technieken die momenteel reeds worden toegepast dienen echter in dit stadium zeker niet te worden uitgesloten. Zowel in conventionele als in nieuwe concepten van zuivering is het zuiveringsrendement voor geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen nauwelijks bekend.
Er dient wel gerealiseerd te worden dat het verbeteren van de zuivering een end-of-pipe oplossing is. Een dergelijke oplossing kan weliswaar een belangrijke bijdrage aan de emissiereductie leveren, maar mag niet gebruikt worden om aan de eigen verantwoordelijkheid van producent, consument, artsen, apothekers en gebruikers voorbij te gaan.
- **Door emissiebeperkende maatregelen**
Er zijn diverse emissiebeperkende maatregelen denkbaar zoals het plaatsen van bezinkingsvijvers en/of helofytenfilters bij lozingspunten van rwzi's, het beperken van het aantal riooloverstorten en dergelijke.

Een mogelijke aanpak voor waterbeheerders is het maken van een inventarisatie van lokaties binnen hun beheersgebied met een potentieel hoge belasting. Hierbij moet gedacht worden aan lozingen van rwzi's, riooloverstorten, industriële lozingen en gebieden met een hoge agrarische activiteit. Met name lozingen op kleine regionale wateren zouden lokaal tot een hoge belasting kunnen leiden. Deze lokaties vormen mogelijk interessante onderzoekslokaties en zijn van belang bij een gebiedspecifieke risicobeoordeling. Voor een dergelijke beoordeling zou het relevant zijn een lijst met prioritaire stoffen, dat wil zeggen stoffen die om wat voor een reden dan ook aandacht verdienen (verwachte concentratie, toxiciteit, persistentie e.d.), op te stellen.

10 Literatuur

- Anoniem (1989b). Repertorium diergeneesmiddelen: overzicht voor dierenartsen, 5e editie 1989/1990. Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Nederland FIDIN, Amsterdam. 264p.
- Anoniem (1993). Stoffen en Normen. Overzicht van belangrijke stoffen en normen in het milieubeleid 1993-1994. Directoraat-Generaal Milieubeheer Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke ordening en Milieubeheer, Den Haag. 458p.
- Anoniem (1995). Aquaculture and the environment in the European community. European Commission Directorate-General for Fisheries. Luxembourg. 87p.
- Ayscough, N.J., J. Fawell, G. Franklin & W. Young (2000). Review of human pharmaceuticals in the environment. Research Contractor: WRc-NSF Ltd., Marlow, Buckinghamshire. R&D Technical Report P390. WRc Report no. EA 4761. Published by the Environmental Agency, Bristol, England.
- Batchelder, A.R. (1982). Chlortetracycline and Oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems. *Journal of Environmental Quality* 11(4): 675-678.
- Baguer, A.J., J. Jensen & P.H. Krogh (2000). Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40: 751-757.
- Belfroid A.D., A. van der Horst, A.D. Vethaak, A. Schäfer, G.J.B. Rijs, J. Wegener & W.P. Cofino (1999a). Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in the Netherlands. *Science of the Total Environment* 225: 101-108.
- Belfroid A.C., A.J. Murk, P. de Voogt, A.J. Schäfer, G.B.J. Rijs & A.D. Vethaak (1999b). Endocrine-disrupting compounds in water systems: A pilot study of the occurrence of estrogenic compounds in surface and waste water in the Netherlands. Rapport 99.007/99.024, RIZA/RIKZ, Lelystad/Middelburg, 109 pp.
- Blok, J. & M.A.D. Wösten (2000). Herkomst en lot van natuurlijke oestrogenen in het milieu. Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA).
- Blom, A.Th.G., J.C.M.J. de Bruijn & J.G.A.M. de Jong (1995). Verspilling? Wel voorgeschreven maar niet gebruikte geneesmiddelen. Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, Utrecht.
- Bosch, L. van den, J. van Tjonger & F.C. Winterkamp (2002). Erfafspoeling. Een onderzoek naar de afspoeling van verontreinigingen vanaf het erf van agrarische bedrijven door afstromend hemelwater naar oppervlaktewater. Waterschap Zuiderzeeland, Lelystad. Ondersteund door RIZA, Lelystad.
- Colborn, T., D. Dumanoski & J.P. Myers (1996). Our stolen future. Are we threatening our fertility, intelligence and survival? – A scientific detective story. Abacus, Londen.
- COM (1999). Community Strategy for Endocrine Disruptors: a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Commission of the European Communities 706, 17 December 1999.
- CSTEE (1999). Opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. Report of the working group on endocrine disruptors of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) of DG XXIV, Consumer Policy and Consumer Health Protection, European Union (EU), Brussel.
- Damstra T., S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock & G. Van Der Kraak (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Rapport nr. WHO/PCS/EDC/02.2, International Programme on Chemical Safety (IPCS), World Health Organization (WHO), Genève, Zwitserland.
- Daughton, C.G. & T.A. Ternes (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107(6): 907-938.
- Daughton, C.G. & T.L. Jones-Lepp (eds.) (2001). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues, *Symposium Series 791*; American Chemical Society: Washington, D.C.. ACS/Oxford University Press.
- Daughton, C.G. (2001). Illicit drugs in municipal sewage. Proposed new non-intrusive tool to heighten public awareness of societal use of illicit/abused drugs and their potential for ecological consequences. In C.G. Daughton & T.L. Jones-Lepp (eds.). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues, *Symposium Series 791*; American Chemical Society: Washington, D.C.. ACS/Oxford University Press. p349-364.

- Denneman, W.D., N. Heeg, A.J. Palsma & H.M.J. Janssen (1998). Xeno-oestrogenen en drinkwater(bronnen). In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam. KIWA, Nieuwegein. *Vertrouwelijk*.
- Derksen, J.G.M. & L.R.M. de Poorter (1997). Geneesmiddelen in oppervlaktewater. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam. Eindredactie: RIWA projectgroep Stofstudies. *Vertrouwelijk*.
- Derksen, J.G.M., G.M. van Eijnatten, J.L. Lahr, P. van der Linde & A.G.M. Kroon (2001). Milieueffecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam en Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- DIA (2001). Manual DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.
- Dolfing, J., A. Muntendam, K. Ensing & J. Harmsen (2000). Oestrogene activiteit in oppervlaktewater. Postersamenvatting in: Harmsen, J. & G.A.L. Meijer, Workshop waterkwaliteit en siergezondheid, 6 december 2000, Alterra, Wageningen.
- EC-LNV (2002). Geneesmiddelengebruik bij kweekvis: van gedogen naar handhaven. Nieuwsbrief EC-LNV, no 7, jaargang 2, november 2002. Expertisecentrum van het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij. Digitaal beschikbaar op <http://www.minlnv.nl/infomart/nwsbrief/natuur/ikc-werk/2002/ikcn07.pdf>
- Edwards, C.A., R.M. Atiyeh & J. Römbke (2001). Environmental impact of Avermectins. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 171: 111-137.
- EMEA (1997). Note for guidance: environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96.
- EMEA (2001). *Draft* CPMP discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-gmo) containing medicinal products for human use. DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.
- ENDS (2002). Regulating oestrogens: effluent controls on the horizon. ENDS Report 327, April 2002: 24-28
- EPA (1997). Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Prepared for the Risk Assessment forum. Rapport nr. EPA/630/R-96/01, United States Environmental Protection Agency, Washington D.C., VS.
- FIDIN (2000). Diergeneeskundig gebruik van antibiotica in Nederland; Feiten en cijfers. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 125(17): 527-529.
- FIDIN (2001). FIDIN Antibioticarapportage 2000. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 126(17): 560-561.
- Fong, P.P. (1998). Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Bull.* 194: 143-149.
- Fong, P.P., P.T. Hulminksi & L.M. D'Urso (1998). Induction and potentation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs). *The Journal of Experimental Zoology* 280: 260-264.
- Genderen, J. van, Th.H.M. Noij & J.A. van Leerdam (1994). Inventarisatie en toxicologische evaluatie van organische microverontreinigingen aangetoond in Rijn, Maas, IJsselmeer en Haringvliet alsmede in het daaruit bereide drinkwater. Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven RIWA, Amsterdam. 259p.
- Gerritsen A.A.M., G.B.J. Rijs, J.G.P. Klein Breteler & J. Lahr (in voorbereiding). Oestrogene effecten in vis uit regionale wateren. Rapport, Rijksinstituut voor Integraal Waterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Gezondheidsraad (1997). Hormoonontregelaars in de mens – Hormone disruptors in humans. Rapport nr. 1997/08, Gezondheidsraad, Rijswijk.
- Gezondheidsraad (1999). Hormoonontregelaars in ecosystemen. Rapport nr. 1999/3, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Gezondheidsraad (2001). Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement 2001/17.
- Ghijsen, R.T. & W. Hoogenboezem (2000). Endocrine disrupting compounds in the Rhine and Meuse basin. Occurrence in surface, process and drinking water. Association of River Waterworks (RIWA), Amsterdam, the Netherlands.
- Giuliani, F., T. Koller, F.E. Würzler & R.M. Widmer (1996). Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test. *Mutation Research* 368: 49-57.
- Gool, S. van (1990). Diergeneesmiddelen, wie wordt er eigenlijk beter van? Stichting Natuur en Milieu, Utrecht. 43p.

- Grahame-Smith, D.G. & J.K. Aronson (1992). Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford University Press, Oxford. 756p.
- Groshart C.P., W.B.A. Wassenberg, R.W.P.M. Laane (2000). Chemical study on brominated flame retardants. Rapport nr. 2000.017, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Groshart C.P., P.C. Okkerman & A.M.C.M. Pijnenburg (2001a). Chemical study on bisphenol-A. Rapport nr. 2001.027, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Groshart C.P., P.C. Okkerman, W.B.A. Wassenberg, A.M.C.M. Pijnenburg (2001b). Chemical study on alkylphenols. Rapport nr. 2001.029, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten Lützhøft & S.E. Jørgensen (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. Chemosphere 36 (2): 357-393.
- Halling-Sørensen, B. *et al.* (2001). Worst-case estimations of Predicted Environmental Soil Concentration (PEC) of selected veterinary antibiotics and residues in Danish agriculture. In: K. Kümmerer (ed.). Pharmaceuticals in the environment. Springer Verlag, Germany.
- Heberer, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicology Letters 131: 5-17.
- Heide, E.F. van der & E.H. Hueck-van der Plas (1982). Geneesmiddelen en Milieu. Studie- en Informatiecentrum TNO voor Milieu-Onderzoek.
- Hirsch, R., T.A. Ternes, K. Haberer, & K.L. Kratz (1996). Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. Vom Wasser 86: 263-274.
- Jagers op Akkerhuis, G.A.J.M., L. den Boer & G.A. Pak (1995). Toevoegingen aan veevoer, Verantwoord of verdacht?. Centrum voor Landbouw en Milieu CLM, Utrecht. 79p.
- Jongbloed, R.H., V.G. Blankendaal, C.A. Kan, H.P. van Dokkum, R. Bernhard & G.B.J. Rijs (2001). Milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in Nederlands oppervlaktewater; een verkennende studie. In opdracht van Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad. RIZA rapport 2001.053.
- Jonker N., L. Breebaart, E.G. van der Velde, R. Ritsema, E.A. Hogendoorn, J.F.M. Versteegh (1998). Resultaten meetprogramma drinkwater 1997. Rapport nr. 703713 007, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Kamstra, A. & J.W. van der Heul (1995). Afvalwater van Viskwekerijen. Dienst Landbouwkundig Onderzoek Rijksinstituut voor Visserijonderzoek RIVO-DLO, IJmuiden. 64p.
- Klingeren, B. van (1990). Microbiologische risico's van veterinaire antibioticagebruik. PAON-cursus Veterinaire Farmaca: nieuwe ontwikkelingen en residu-problematiek. Zeist.
- Knecht, J.A. de, G.J. Schefferlie, P.A.H. Janssen, M.H.M.M. Montforts & A.J. Baars (2001). Risico's voor de volksgezondheid en het milieu door het gebruik van geneesmiddelen in de kweek van paling en meerval. RIVM-CSR rapport 08323A00.
- Knecht, J.A. de, P.L.A. van Vlaardingen, M.H.M.M. Montforts & J.G.H.J. Linders (2001b). Report on the European workshop on the ERA of VMPs, 25-26 January 2001. RIVM, Bilthoven.
- Koplin, D.W., E.T. Furlong, M.T. Meyer, E.M. Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber & H.T. Buxton (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999 – 2000: a national reconnaissance. Environmental Science and Technology 36: 1201-1211.
- Kümmerer, K. (2000). Occurrence, fate and effect of pharmaceuticals in the environment. Presentatie op het internationale seminar 'Pharmaceuticals in the Environment' March 9, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- Kümmerer, K. (ed.) (2001). Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks. Universitätsklinikum Freiburg. Springer, Heidelberg.
- Legler J. (2001). Development and application of *in vitro* and *in vivo* reporter gene assays for the assessment of (xeno-) estrogenic compounds in the aquatic environment". Proefschrift, Wageningen Universiteit, 132 pp.
- Leonards P.E.G., A.D. Vethaak & P. de Voogt (1996). Oestrogeen-actieve stoffen in het milieu. Verslag studiedag 23 februari 1996. Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ)/Netherlands Research School for the Socio-Economic and Natural Sciences of the Environment (SENSE), Den Haag/Amsterdam.
- Liebmann, H. (1961). Erfahrungen bei der Beseitigung und Reinigung von Krankenhausabwässern, mit besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung der Klärprozesse durch Antibiotika. In: Liebmann, H., red. Die Reinigung von Abwässern aus Schlachthöfen und Krankenhäusern. Verlag R. Oldenburg, München. 163-173.

- Löffler, D., M. Meller, J. Römbke & T. Ternes (2002). Fate and distribution of selected pharmaceuticals in water/sediment test systems. Poster presentation at the SETAC congress 12-16 May 2002, Vienna.
- Luiten, E.E.M. (2002). Controverses rond kweek van vis in Nederland? Geschreven in het kader van het project Ocean Farming – duurzaam zeegebruik. Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT), Den Haag.
- Meerts I.A.T.M. (2001) *In vitro* and *in vivo* interactions of organohalogenen with the endocrine system – the role of metabolites and implications for human health. Proefschrift, Wageningen Universiteit, 160 pp.
- Mons, M.N., J. van Genderen & A.M. van Dijk-Looijaard (2000). Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. RIWA, VEWIN & Kiwa. Kiwa Research & Consultancy, Nieuwegein.
- Montforts, M.H.M.M. (2001). Regulatory and methodological aspects concerning the risk assessment of medicinal products. In: K. Kümmerer (ed.). *Pharmaceuticals in the environment*. Springer Verlag, Germany.
- Montforts, M.H.M.M. & J.A. de Knecht (2002). European medicines and feed additives regulation are not in compliance with environmental legislation and policy. *Toxicology Letters* 131: 125-136.
- Okkerman P.C., C.P. Groshart & A.M.C.M. Pijnenburg (2001). Chemical study on estrogens. Rapport nr. 2001.028, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Oranjewoud (1999). Effecten van cytostatica in afvalwater. Documentnr. 843-10. In opdracht van Pharmachemie.
- OSPAR (1998). OSPAR strategy with regard to hazardous substances. Reference nr. 1998-16.
- Pickering A.D. (2002). Community Programme of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disruptors (COMPREHEND). Subject: Programme Environment and Climate 1994-1998, Topic 2.2.1.2. Contract No. ENV4-CT98-0798. Final Report, Centre for ecology & Hydrology, Natural Environment Research Council, Ambleside, Cumbria, Groot-Brittannië.
- Piersma, A.H. (2000). Endocrine disruption and human health: workshop report on the state of the art. Rapport nr. 650030 004, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Pijnenburg A.M.C.M., J.W. Everts, J. de Boer & J.P. Boon (1995). Polybrominated biphenyl and diphenylether flame retardants: analysis, toxicity, and environmental occurrence. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology* 141: 1-25.
- Polderman, A.K.S. (1984). Afvalverwerking in de farmaceutische industrie. *Pharmaceutisch Weekblad* 119: 951-963.
- Pugh, D.M. (2002). The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics. *Toxicology Letters* 128: 35-44.
- Richardson, M.L. & J.M. Bowron (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (37): 1-12.
- Roij, Th.A.J.M. de & P.H.U. De Vries (1982). Milieutoxicologische aspecten van het gebruik van veevoederadditieven en therapeutica. Persistentie in dierlijke excreta en milieu. Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne VROM. Serie Bodembescherming 4: 1-134.
- Römbke, J., Th. Knacker & P. Stahlschmidt-Allner (1996). Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96. Umweltbundesamt, Berlin.
- Rijs, G.B.J., J.G.M. Derksen & R.H. Jongbloed (2002). Geneesmiddelen in het milieu en risico's voor waterorganismen. *Afvalwaterwetenschap* 1(3): 69-82.
- Seel, P. (1998). Arzneimittel in Gewässern - neue Umweltchemikalien. In: *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* B. Toussaint (Ed.). Fachtagung, 4. Juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden.
- Smeets J.M.W. (1999). *In vitro* assays for effects of contaminants on fish. Proefschrift, Universiteit Utrecht.
- Stan, H.J. & M. Linkerhägner (1992). Identifizierung von 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure im Grundwasser mittels Kapillar-Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektion und Massenspektrometrie. *Vom Wasser* 79: 75-88.
- Straub, J.O. (2002). Environmental risk assessment for new human pharmaceuticals in the European Union according to the draft guideline/discussion paper of January 2001. *Toxicology Letters* 135: 231-237.
- Stumpf, M., T.A. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996). Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser* 86: 291-303.

- Tattersfield L., P. Mathhiesen, P. Campbell, N. Grandy, R. Länge (1997). SETAC-Europe/OECD/EC Expert workshop on endocrine modulators and wildlife: assessment and testing. EMWAT. Veldhoven, The Netherlands, 10-13 April 1997. SETAC-Europe, Brussel.
- Ternes, T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32 (11): 3245-3260.
- Tolls, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science & Technology* 35(17): 3397-3406.
- Toussaint, B. (ed.) (1998). *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* 4. juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Georganiseerd door: Hessische Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit; Wirtschaftsförderung Hessen Investitionsbank AG; Wasser Agentur Hessen & Hessische Landesanstalt für Umwelt.
- Verbruggen EMJ, Traas TP, Posthumus R (in voorbereiding). Environmental risk limits for toxaphene and polybrominated biphenyls. Draft report, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, B. van der Burg & A. Brouwer (2000). Endocrine-disrupting compounds: wildlife and human health risks. Proceedings of a symposium, 27 October 1998, The Hague. Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiters, A. Gerritsen & J. Lahr (2002). Estrogens and xenoestrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, Potency and Biological Effects. Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA) and Institute for Coastal and Marine Management (RIKZ). RIZA/RIKZ-report no. 2002.001.
- VICH (2000). Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase I. CVMP/VICH/592/98-final.
- Vlaardingen, P.L.A. van & M.H.M.M. Montforts (1999). *Geneesmiddelen in het milieu. Twee verkennende studies samengevat.* Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven. RIVM rapportnummer 734301 017.
- Vos J.G., E. Dybing, H.A. Greim, O. Ladefoged, C. Lambré, J.V. Tarazona, I. Brandt & A.D. Vethaak (2000). Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Critical Reviews in Toxicology* 30: 71-133.
- Voogt, P. de, K. de Beer & F.W.M. van der Wielen (1997). Determination of alkylphenol ethoxylates in industrial and environmental samples. *Trends in Analytical Chemistry* 16: 584-595.
- VROM (1999a). Notitie 'Hormoonverstorende stoffen' aan de Tweede Kamer.
- VROM (1999b). Reactie van VROM op advies 'Hormoonontregelaars in ecosystemen' van Gezondheidsraad.
- Wagenvoort A.J. (1997). Oestrogen-actieve stoffen in zoetwatersystemen. Rapport nr. aw/aba 97-35176, N.V. Waterwinningsbedrijf Brabantse Biesbosch (WBB)/Universiteit Utrecht, Werkendam/Utrecht.
- Wakefield, J. (2002). Boys won't be boys. *New Scientist* 29 June 2002. p 42-45.
- Watts, C.D., M. Craythorne, M. Fielding & C.P. Steel (1983). Identification of non-volatile organics in water using field desorption mass spectrometry and high performance liquid chromatography. In: Angeletti, G. & A. Bjorseth (ed.). *Analysis of organic micropollutants in water.* D.D. Riedel Publishing Co., Dordrecht. 120-131.
- Webb S. (2001). Ecotoxicity database for Pharmaceuticals. DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.
- Wezel, A.P. van, R. Posthumus, P van Vlaardingen, T. Crommentuijn & E.J. van der Plassche (1999). Maximum permissible concentrations and negligible concentrations for phthalates (dibutylphthalate and di(2-ethyl-hexyl)phthalate), with special emphasis on endocrine disruptive properties. Rapport nr. 601501, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Wilson, R.C. (1994). Antibiotic residues and the public health. In: Crawford, L.M. & D.A. Franco. *Animal drugs and human health.* Technomic Publishing Company, Lancaster, Pennsylvania: 63-80.
- Winter, H.V. & D. Sluis (2000). Community Program of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disruptors (COMPREHEND). Task 7: screening of long-term bream data in surface water, the Netherlands. Rapport nr. C051/00, Nederlands Instituut voor Visserij Onderzoek (RIVO), IJmuiden.
- Zuidema, M. & A.E. Klein (1993). Bacteriële antibiotische resistentie en bodemkwaliteit. Technische Commissie Bodembescherming (TCB), Den Haag. Rapportnr. TCB R01(1993). 47p.

Bijlage 1

Onderzoeksgroepen geneesmiddelen in het aquatisch milieu

Bijlage 1

Onderzoeksgroepen geneesmiddelen in het aquatisch milieu

Er zijn een aantal onderzoeksgroepen in Europa die de laatste paar jaren zeer actief zijn op het gebied van metingen van geneesmiddelen in het aquatische milieu en drinkwater (Derksen *et al.*, 2001). De belangrijkste onderzoeksgroepen zijn (in min of meer chronologische volgorde van aanvang van het onderzoek naar geneesmiddelen):

- ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH, Wiesbaden, Duitsland. Onderzoek naar vele verschillende middelen, waaronder fibraten, β -blokkers, bronchospasmolytica, anti-reumatische middelen, analgetica (pijnstillers), antibiotica en röntgencontrastmiddelen in diverse matrices waaronder in- en effluenten van rwzi's, oppervlaktewater, oeverfiltraat en drinkwater.
- Technologiezentrum wasser (TZW), Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet (IAWR) en Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke (AWR). Metingen van diverse middelen, waaronder fibraten, analgetica, Clofibrinezuur en Carbamazepine in de Rijn.
- Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Berlin, Duitsland. Onderzoek naar diverse middelen, met name polaire stoffen, in diverse matrices.
- Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg, Duitsland. Met name onderzoek naar het voorkomen en de afbreekbaarheid van oncolytica, antibiotica en röntgencontrastmiddelen.
- Research Laboratories, Schering AG, Berlijn Duitsland. Onderzoek naar röntgencontrastmiddelen.
- Swiss Federal Research Station, Wädenswil, Zwitserland. Onderzoek naar Clofibrinezuur in Zwitserse meren en de Noordzee en Diclofenac in rivieren en meren.
- Swiss Federal Institute for Environmental Science and Technology (EAWAG), Dübendorf, Zwitserland. Onder andere onderzoek naar antibiotica (macroliden en sulfonamiden) in riool- en oppervlaktewater.
- Royal School of Pharmacy, Kopenhagen, Denemarken. Onderzoek naar concentraties, gedrag en ecotoxiciteit van voornamelijk diergeneesmiddelen, maar ook van humane geneesmiddelen.
- RIWA, VEWIN en KIWA, Nederland. Onderzoek naar het voorkomen van enkele humane geneesmiddelen in Nederland en België.
- Rikilt, Nederland. Onderzoek naar de stabiliteit van diergeneesmiddelen in mest.

Bijlage 2

Oestrogenen en geneesmiddelen vanuit het rioolstelsel in het oppervlaktewater

Bijdrage Grontmij Utrecht, afdeling Water

Inhoudsopgave

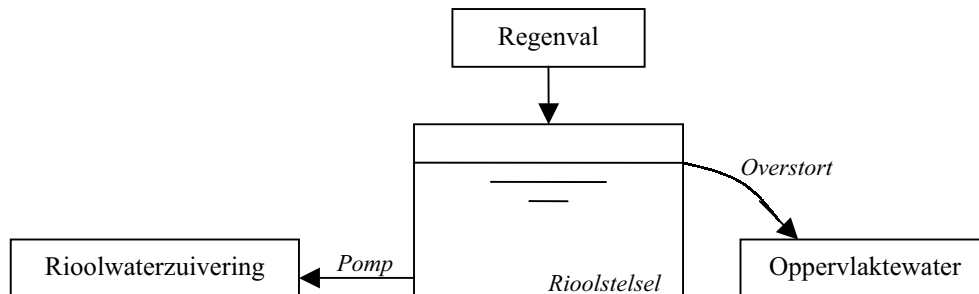
1	Oestrogenen en geneesmiddelen	71
1.1	Inleiding	71
1.2	Vuiluitwerp vanuit het rioolstelsel	71
	<i>1.2.1 Inleiding.....</i>	<i>71</i>
	<i>Uitgangspunten berekening geloosde watervolume</i>	<i>71</i>
	<i>Uitgangspunten berekening vuilgehalte</i>	<i>72</i>
	<i>Berekeningsresultaten.....</i>	<i>73</i>
	<i>Conclusies.....</i>	<i>74</i>

1 Oestrogenen en geneesmiddelen

1.1 Inleiding

In dit stuk zal in worden gegaan op de belasting en verspreiding van oestrogenen en geneesmiddelen in het oppervlaktewater. Specifiek zal de belasting door overstorten worden belicht.

Een overstort is een noodoverlaat uit het rioolstelsel. Wanneer een rioolstelsel door hevige regenval de afvoer naar een rioolwaterzuiveringsinstallatie niet aan kan, zal rioolwater overstorten op stedelijk oppervlaktewater. Dit om te voorkomen dat water op straat komt.



Het ongezuiverde rioolwater dat bij een dergelijke hevige regenval overstort vervuilt derhalve het oppervlaktewater. Voor wat betreft zuurstofverbruikende stoffen en zware metalen is veel onderzoek uitgevoerd. In dit stuk zullen oestrogenen en geneesmiddelen worden belicht.

1.2 Vuiluitworp vanuit het rioolstelsel

1.2.1 Inleiding

Zoals is aangegeven in de inleiding, is bij hevige regenval de berging in gemengde rioolstelsels en de afvoercapaciteit naar de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI) ontoereikend en zal rioolwater overstorten op stedelijk oppervlaktewater. Dit is regenwater, vermengd met huishoudelijk afvalwater en rioolslib.

Het volume water dat overstort kan met een eenvoudig rekenmodel worden bepaald. Voor wat betreft het vuilgehalte zijn metingen bekend van zuurstofgehalten, zware metalen en eutrofiërende stoffen. Van concentraties oestrogenen en geneesmiddelen in overstortend water zijn geen gegevens bekend. Wel zijn gegevens bekend van concentraties in regenwater en huishoudelijk afvalwater. Op basis van deze gegevens is een inschatting gemaakt van het vuilgehalte in overstortwater.

In de volgende subparagraaf wordt nader ingegaan op de berekeningswijze.

Uitgangspunten berekening geloosde watervolume

De berekeningen zijn uitgevoerd voor de vier meest gangbare typen rioolstelsels in Nederland. Dit zijn het gemengde, verbeterd gemengde, gescheiden en verbeterd gescheiden rioolstelsel.

Bij de beide gemengde rioolstelsels wordt zowel regenwater als stedelijk afvalwater in één leidingstelsel ingezameld en afgevoerd naar de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI). Bij het verbeterd gemengde stelsel is achter de overstorten een bergbezinkbassin toegevoegd waardoor minder water overstort en het overstortende water gedeeltelijk gezuiverd wordt.

Bij gescheiden stelsels wordt het stedelijk afvalwater in een apart buizenstelsel ingezameld en afgevoerd naar de RWZI. Dit buizenstelsel wordt een droogweer afvoerstelsel genoemd (DWA-stelsel). Het regenwater wordt in een tweede buizenstelsel ingezameld, dit wordt het regenweer afvoerstelsel genoemd (RWA-stelsel). Dit relatief schone water wordt geloosd op het stedelijke watersysteem.

Bij het verbeterd gescheiden stelsel is een verbinding tussen het DWA- en RWA-stelsel gemaakt, zodat het eerste deel van de neerslag ook wordt afgevoerd naar de RWZI en slechts een deel van het regenwater kan overstorten.

Voor het bepalen van de overstortingsfrequentie en het overstortingsvolume zijn de rioolstelsels geschematiseerd tot een bak met een zekere berging en afvoer. Dit model van het rioolstelsel is belast met de historische regenreeks van 1955 - 1979 uit De Bilt. Uit de resultaten van de berekeningen kan onder andere de gemiddelde overstortingsfrequentie en het gemiddelde overstortingsvolume per jaar worden afgeleid.

Uitgegaan is van een stelsel waar 1000 woningen op zijn aangesloten. Gemiddeld wonen er 2,5 inwoners per woning. Per inwoner wordt per dag 130 liter water geloosd. Totaal komt dit neer op 325 m³/dag voor deze fictieve stad. Aannemende dat elke woning een dakoppervlak heeft van 150 m², heeft deze fictieve stad een dakoppervlak van 15 ha.

Uitgangspunten berekening vuilgehalte

Voor drie stoffen zijn berekeningen uitgevoerd, te weten 17 α -oestradiol, oestron en nonylfenolen. De concentraties waarmee gerekend is, zijn afkomstig uit het LOES-rapport en uit de brochure "Hormonen ontregeling boven water". Als de stof beneden de detectiegrens ligt, is gerekend met 50% van de detectiegrens. In de overige gevallen is gerekend met de mediaan van de opgegeven range.

Tabel 1.1: *Uitgangconcentraties in waterfase (bron: LOES rapport)*

stof	17 α - oestradiol (ng/l)	oestron (ng/l)	nonylfenolen (ng/l)
regenwater	0,15	0,3	0,2
ruw stedelijk afvalwater (DWA)	4,9	60,5	3,0
effluent rwzi's	0,20	3,40	0,9

Uitgangspunt in de berekeningen is dat geen afbraak plaatsvindt. Dit is in deze eerste verkenning van verspreiding te diepgaand. Van de in beschouwing genomen stoffen zijn alleen de concentraties van de opgeloste bestanddelen in stedelijk afvalwater en regenwater bekend. De verdeling van de concentraties over de vaste en vloeibare fase is niet goed bekend.

17 α -oestradiol en oestron komen waarschijnlijk voornamelijk in opgeloste vorm voor. Uit de praktijk is bekend dat nonylfenolen zich wel tamelijk gemakkelijk aan bezinkbare stof bindt. De vuiluitworpberekeningen zijn alleen gemaakt voor de niet-bezinkbare fracties.

Dit betekent dat in alle gevallen een sprake is van een onderschatting van de geloosde vrachten. Deze onderschatting is het grootst bij de nonylfenolen.

De berekening van de concentraties in het overstortwater van de gemengde en verbeterd gemengde rioolstelsels is gebaseerd op volledige menging van het in de rioolstelsels aanwezige regenwater en stedelijke afvalwater bij een gemiddelde overstorting. De lozing van bezinkbare stoffen zal bij het verbeterd gemengde stelsel aanzienlijk minder zijn dan bij het gemengde stelsel. Doordat alleen met opgeloste stof is gerekend, komt dit niet in de berekeningen tot uitdrukking.

Berekeningsresultaten

De volumes van het afvalwater dat naar de RWZI wordt getransporteerd en dat via een overstort naar buiten komt, is berekend over de jaren 1955-1979 (de traditionele meetreeks van De Bilt). De op deze wijze berekende reeks van het RWZI influent en het overstortvolume is niet opgenomen in deze rapportage. Volstaan wordt met het weergegeven van de jaargemiddelden in tabel 1.2.

Tabel 1.2: RWZI influent en overstort volume (jaargemiddelden)

stelsel	naar de RWZI m ³ /jaar	naar overstort m ³ /jaar
Gemengd stelsel	200285	7740
Verbeterd gemengd stelsel	202415	5610
Gescheiden stelsel	118625	89400
Verbeterd gescheiden stelsel	184625	23400

Tabel 1.2a Samenstelling overstortwater

Stelsel	samenstelling overstortwater	
	DWA	regenwater
Gemengd stelsel	3,9%	96,1%
Verbeterd gemengd stelsel	3,6%	96,4%
Gescheiden stelsel	0,0%	100,0%
Verbeterd gescheiden stelsel	0,0%	100,0%

De berekende vrachten zijn per type rioolstelsel opgenomen in tabel 1.3.

Deze zijn berekend op basis van de oorspronkelijke reeksen van tabel 1.2. en tabel 1.2a.

Tabel 1.3: Resultaten (jaargemiddelden)

stelsel	uitstroom	17 α -oestradiol		oestron		nonylphenolen	
		mg/jaar	%	mg/jaar	%	Mg/jaar	%
Gemengd stelsel	effluent RWZI	40,1	94%	681	97%	180	9%
	overstort	2,6	6%	20,5	3%	2,4	1%
Verbeterd gemengd stelsel	effluent RWZI	40,5	96%	688	98%	182	99%
	overstort	1,8	4%	14,0	2%	1,7	1%
Gescheiden stelsel	effluent RWZI	23,7	64%	403	94%	107	86%
	Stelsel uitlaat	13,4	36%	26,8	6%	17,9	14%
Verbeterd gescheiden stelsel	effluent RWZI	36,9	91%	628	99%	166	97%
	overstort	3,51	9%	7,02	1%	4,68	3%

Uit de berekeningen blijkt dat de emissie via de overstorten en regenwateruitlaten aanzienlijk lager ligt dan de emissie via het effluent van de RWZI. De betrouwbaarheid van de resultaten wordt sterk beïnvloed door metingen onder de detectielimiet. In deze gevallen is arbitrair uitgegaan van een concentratie die de helft van de detectielimiet is. Dit komt met name voor bij metingen aan de kwaliteit van het regenwater en het effluent. De berekeningen met oestron aan het gemengde stelsel hebben de grootste betrouwbaarheid.

Conclusies

De belasting van overstorten met oestrogenen en geneesmiddelen zal afhangen van de hoeveelheid overstort gebeurtenissen in een jaar en het type rioolstelsel van de betreffende stad. De hoeveelheid overstort water ten opzichte van het effluent van een RWZI is hieronder weergegeven:

- gemengd stelsel: 3,7 % overstort water;
- verbeterd gemengd stelsel: 2,7 % overstort water;
- gescheiden stelsel: 43,0 % overstort water;
- verbeterd gescheiden stelsel: 11,2 % overstort water.

Het aandeel van oestrogenen en geneesmiddelen dat uiteindelijk via een overstort op het oppervlaktewater komt lijkt echter niet groot. Het grootste deel zit in het huishoudelijk afvalwater en het grootste gedeelte hiervan komt nog steeds op de RWZI aan. De onzekere factor is echter de uiteindelijke concentraties oestrogenen en geneesmiddelen in het overstortwater. De processen die zich in het rioolstelsel afspelen vlak voor en tijdens een overstort zijn hiervoor bepalend, evenals de stofspecifieke eigenschappen als binding aan zwevend materiaal.

Deze eerste ruwe berekeningen kunnen alleen verder worden onderbouwd door middel van praktijkmetingen

Bijlage 3

Indeling gemeten concentraties in concentratieklassen

Bijlage 3

Indeling gemeten concentraties in concentratieklassen

In de onderstaande tabel worden de maximaal gemeten concentraties ingedeeld in concentratieklassen, per matrix en type geneesmiddel. Metabolieten zijn cursief weergegeven. De metingen zijn uit de literatuur verzameld door Derksen *et al.* (2001). Voor een volledig overzicht van de gemeten gehalten wordt dan ook verwezen naar dit rapport.

matrix type geneesmiddel	maximum > 10000 ng/l	Maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > detectielimiet	niet aangetoond < detectielimiet
rioolwater						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat <i>Clofibrinezuur</i> <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil	Pentoxifylline			
anti-epileptica		Carbamazepine	Primidon			
analgetica	Ibuprofen Paracetamol <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne <i>Gentisinezuur</i>	Indometacine Ketoprofen Naproxen Propyfenazon			
cytostatica		Methotrexaat	Cyclofosfamide	Ifosfamide		
overige middelen		Hydrocodon	Crotamiton Fenoprofen			
effluent rwzi						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat <i>Clofibrinezuur</i> <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil Metoprolol				
anti-epileptica		Carbamazepine				
analgetica		Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne Ibuprofen <i>Ibuprofen-OH</i>	Fenazon <i>Gentisinezuur</i> <i>Ibuprofen-COOH</i> Indometacine Ketoprofen Naproxen <i>Salicylzuur</i>			
cytostatica				Bleomycine Cyclofosfamide Ifosfamide		
antibiotica		Erythromycine Roxithromycine Sulfamethoxazol	Chloramphenol Clarithromycine Erythromycine Terbutalin Trimethoprim			
antidepressiva						Diazepam
röntgencontrast- middelen	Iopromide	Diatrizoaat Iopamidol		Iothalamisch zuur	Ioxithalamisch zuur	
overige middelen		Acetaminofen Hydrocodon	Clenbuterol Sulbatamol	Fenoterol		Fenoprofen Tolfenamine

Vervolg tabel

matrix type geneesmiddel	maximum > 10000 ng/l	maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > detectielimiet	niet aangetoond < detectielimiet
Oppervlaktewater						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat Bisoprolol <i>Clofibrinezuur</i> Metoprolol	Carazolol Fenofibraat <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil Pentoxyfilline Propanolol	Betaxolol Timolol	Clofibraat Nadolol	Etofibraat
anti-epileptica analgetica		Carbamazepine Detroproxyfeen Diclofenac <i>Gentisine zuur</i> <i>Ibuprofen-OH</i> <i>Propyfenazon</i> <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Fenazon Ibuprofen Indometacine Naproxen	<i>Ibuprofen-COOH</i>		Paracetamol
cytostatica				Bleomycine		Cyclofosamide Ifosfamide Methotrexaat Cloxacilline Dicloxacilline Doxycycline Methicilline Nafcilline Oxacilline Oxytetracycline Penicilline G Penicilline V Tetracycline Diazepam
antibiotica		Erythromycine	Clarithromycine Roxithromycine Sulfamethoxazol Trimethoprim	Chloramfenicol		
antidepressiva röntgencontrast- middelen	Iopamidol		Diatrizoaat Iopromide	Iomeprol Iothalamisch zuur Ioxithalamisch zuur	Medazepam	
overige middelen				Clenbuterol Fenoterol Salbutamol	Terbutalin	Tolfenamisch zuur
Grondwater						
fibraten/ β -blokkers analgetica		Clofibrinezuur Fenazon	Ibuprofen Propyfenazon Diclofenac	Fenofibraat		Clofibraat
röntgencontrast middelen		diverse middelen				

Vervolg tabel

matrix type geneesmiddel	maximum > 10000 ng/l	maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > detectielimiet	niet aangetoond < detectielimiet
Drinkwater						
fibraten/ β -blokkers			Clofibrinezuur Fenofibraat			Betaxolol Bezafibraat Bisoprolol Carazolol Clofibraat Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol
anti-eleptica analgetica						Carbamezepine Diclofenac Ibuprofen Paracetamol Salicylzuur
cytostatica				Bleomycine		Ifosfamide Methotrexaat Erythromycine Sulfamethoxazol
antidepressiva röntgencontrast- middelen				Diazepam Diatrizoaat Iopamidol Iopromide Iothalamisch zuur		Ioxithalamisch zuur
overige middelen						Clenbuterol Terbutalin Salbutamol

Bijlage 4

Verslag Workshop 29 Januari 2003

Verslag van de workshop Hormoonverstorende Stoffen en Geneesmiddelen in Drinkwater, Waterketen en Watersysteem

Organisatie: STOWA, KIWA, RIZA
Datum: 29 januari 2003
Plaats: KIWA, Nieuwegein

Inleiding

Theo van de Hoven heet namens het KIWA in Nieuwegein de deelnemers van harte welkom bij deze workshop over hormoonverstoorders en geneesmiddelen in water. Doel van de middag is om met de drinkwaterwereld en de waterbeheerders gezamenlijk te kijken welke problemen er op dit gebied liggen, welke oplossingen er zijn en welk onderzoek nodig is.

Bert Palsma (STOWA) schetst kort het kader van de workshop. De aanleiding is dat er recent veel onderzoek is gedaan naar de genoemde problematiek, ook in Nederland. Het gaat om veel verschillende stoffen en bronnen waardoor men door de bomen het bos misschien niet meer dreigt te zien. Voor de STOWA speelt ook mee dat er over de problematiek nog weinig feedback met de leden (waterbeheerders) heeft plaats gevonden.

Gerard Rijs (RIZA) constateert dat wetenschappelijk onderzoek naar de causale verbanden tussen verontreinigingen en effecten in het milieu zeer veel tijd en moeite kost, zoals b.v. het LOES programma voor oestrogene (vervrouwelijkende) stoffen. Echter, door constant meer onderzoek te vragen bereik je het doel niet. Het beste is om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de 'klassieke' ecotoxicologische aanpak van andere stoffen (o.a. via de Strategienota Omgaan met Stoffen, SOMS). Uitzonderingen zijn verbindingen met zeer specifieke effecten bij lage concentraties (hormonen, TBT, bepaalde geneesmiddelen).

Het is verder volgens Rijs van belang voor een goede aanpak dat er niet teveel naar andere overheden en de EU gewezen gaat worden. Naar aanleiding van deze workshop zouden waterbeheerders en de drinkwatersector al kunnen beslissen welke activiteiten ze zelf willen gaan initiëren op het gebied van emissiebronnen, zuiveringsbeheer en communicatie.

Bronnen, verspreiding en risico's

Anja Derksen (AquaSense) presenteert in vogelvlucht de problematiek van hormoonverstoorders (EDC's) en geneesmiddelen in het milieu. Het gaat om veel stoffen en groepen van stoffen die gemeen hebben dat ze een specifieke werking hebben, vaak bij lage concentraties. Hormonen en hormoonverstoorders kunnen zowel een natuurlijke als een synthetische oorsprong hebben. Bij geneesmiddelen hebben we het eigenlijk over drie groepen, geneesmiddelen voor de mens (humaan), voor dieren en zogenaamde veevoederadditieven. Onderzoek heeft uitgewezen dat emissie via de huishoudelijke route (rwzi's of overstorten), de industriële route (meestal awzi's en rwzi's) en de bemestingsroute het belangrijkste zijn. De betreffende stoffen worden overal en in alle compartimenten van het watermilieu aangetroffen, maar veel hierover is nog onbekend, onder meer doordat lang niet altijd analysemethoden voorhanden zijn. Globaal kan gesteld worden dat hormoonverstoring daadwerkelijk in het Nederlandse milieu is aangetoond. Geneesmiddelen daarentegen worden ook in water gevonden, maar de risico's zijn nog niet goed bekend.

De drinkwatersector heeft de laatste jaren ook veel aandacht aan hormoonverstoorders besteed. Leo Puijker van het KIWA schetst nog eens de geschiedenis van het onderzoek. Met uitzondering van meer lipofiele stoffen en organotinverbindingen worden EDC's incidenteel in lage concentraties in drinkwater aangetroffen. Van de geneesmiddelen is er een aantal gevonden, maar ook in zeer lage concentraties (ng/L range). Door inname via drinkwater bestaat er waarschijnlijk geen risico voor de volksgezondheid; de drinkwaterzuivering lijkt een veilige barrière. Er zijn echter ook nog kennislacunes. Er is weinig bekend over effecten bij lage concentraties en effecten van mengsels van stoffen. Daarnaast zijn er nog maar weinig stoffen

op hun hormoonverstorende werking getest en is bijvoorbeeld niet bekend of de stoffen in grondwater voorkomen en of de verbindingen vrijkomen uit materialen.

Waterzuivering

Raphaël van der Velde (Witteveen + Bos) gaat in op de zuivering van EDC's en medicijnen. De invloed van het ontwerp van het rioolstelsel op de emissies van de stoffen is aanzienlijk, maar een goed overzicht ontbreekt echter. Belangrijke factoren zijn o.a. de verhouding rwa/dwa, de overstortfrequentie, berging in het stelsel en gescheiden dan wel gemengde rioolstelsels. Van der Velde denkt dat optimalisatie van de zuivering ten behoeve van de verwijdering van EDC's en geneesmiddelen mogelijk moet zijn, maar vraagt zich af of dit altijd afdoende zal blijken. Aandachtspunten en relevante variabelen voor de zuivering zijn de (aërobe) hydraulische verblijfstijd, de mate van slibuitspoeling, rejectiewater afkomstig van slibbehandeling en de aanwezigheid van voorbezinking, slibvergisting of 4^e traps zuivering. Verder stelt v.d. Velde dat er nog geen goede en betaalbare parameters zijn voor de procesbewaking. Er is behoefte aan parameters voor persistente apolaire stoffen in rwzi's en voor persistente polaire stoffen voor het monitoren van overstorten. V.d. Velde stelt dat er een daadkrachtige integrale benadering door de waterschappen nodig is, met het accent op nazuivering, en beveelt aan monitoring en sanering van overstorten parallel te ontwikkelen.

Ronald Hopman (KIWA) stelt zich de vraag hoe het nu verder moet, omdat rwzi's geen barrière vormen tegen enkele groepen van EDC's en geneesmiddelen. De huidige problematiek (voor waterschappen) heeft parallellen met de bestrijdingsmiddelenaffaires in drinkwater uit de jaren '80 en '90. In die tijd werd besloten tot een collectief, centraal onderzoeksprogramma. Dit was echter zeer duur, met name vanwege de analysekosten. Nu is er de mogelijkheid om onderzoek te doen via 'quick scan' modelsystemen in het laboratorium. Op die wijze zou goedkoop en snel een indicatie van de prestaties en kosten van verschillende waterbehandelingstechnieken kunnen worden verkregen.

Voorlichting en communicatie

De feiten met betrekking tot stoffen in drinkwater en de perceptie daarvan door het publiek lopen vaak uiteen, legt Carla Trappenburg van de VEWIN uit. Door betere detectiemethoden worden lage concentraties stoffen steeds beter aantoonbaar. Het onderwerp is emotioneel beladen en dit kan leiden tot onterechte paniecreacties. Hiervan bestaan verschillende voorbeelden uit het verleden: bentazon (Nederland), carbamazepin (Duitsland), MBTE (V.S.). Formeel is de overheid verantwoordelijk voor het preventieve bronnenbeleid en de drinkwatersector voor het monitoren en zuiveren. Samen staan ze garant voor een zo hoog mogelijke drinkwaterkwaliteit tegen maatschappelijk aanvaardbare kosten. Afwachten tot problemen zich voordoen is echter geen goede optie, o.m. vanwege de eigen verantwoordelijkheid van de sector, het grote impact op het imago en de kans op van buitenaf opgelegde maatregelen. Het antwoord is een pro-actieve houding, d.w.z. 1) het probleem (tijdig) kenbaar maken, 2) probleemeigenaren aanspreken op hun verantwoordelijkheid, 3) het bevorderen van preventief bronnenbeleid en 4) het continueren van onderzoek. In het geval een probleem, bijvoorbeeld negatieve pers, zich toch dreigt voor te doen, moet er een draaiboek klaar te liggen (re-actief!) en dienen (onderzoeks-)resultaten bij voorkeur 'low profile' gecommuniceerd worden.

Discussie en synthese

Na de individuele presentaties en aan het eind van de workshop werd een groot aantal aspecten van de problematiek plenair bediscussieerd. Onderstaand wordt een overzicht van deze thema's en aandachtspunten gegeven.

Gezamenlijke aanpak van EDC's en geneesmiddelen

Er was enige discussie over de vraag of de hormoonverstoorders en de geneesmiddelen wel op één hoop mogen worden gegooid. De eerste groep stoffen heeft één soort effect en het probleem is bekender. De tweede groep bestaat uit stoffen met diverse potentiële effecten, maar of deze stoffen een probleem opleveren is relatief onbekend. Echter, een gedeelte van de emissieroutes

voor beide stofgroepen is gelijk (huishoudelijk, landbouw), van beide groepen is de problematiek relatief nieuw en de groepen stoffen worden beiden als 'eng' beschouwd. Ook andere nieuwe (en mogelijk nog 'engere') stoffen zullen naar verwachting in beeld komen. Het verdient volgens een gedeelte van de aanwezigen aanbeveling om - voor zover mogelijk - een zelfde systematiek voor de aanpak hormoonverstorende stoffen en geneesmiddelen te hanteren, zodat kruisbestuiving kan plaats vinden. Verder kan het natuurlijk uit kosten oogpunt raadzaam zijn beide groepen stoffen in één onderzoek (b.v. bij het doorlichten van rwzi's) op te pakken.

Is zuivering in de rwzi de oplossing?

Algemeen kan gesteld worden dat het (optimaal) verwijderen van EDC's en geneesmiddelen in rwzi's een 'end of pipe' oplossing' betreft en niet de voorkeur heeft. Aan de andere kant zijn naar verwachting de belangrijkste emissiebronnen van deze stoffen moeilijk aan te pakken, enerzijds vanwege het diffuse karakter van de verontreinigingen en de maatschappelijke relevantie van het gebruik van de betreffende stoffen en anderzijds vanwege het feit dat de milieueffecten al optreden bij zeer lage concentraties. Wellicht is het mogelijk om middels een aangepaste zuivering en een afgestemde procesvoering al tot een betere verwijdering te komen. De rwzi is wel een plek waar het probleem controleerbaar kan zijn. Maar ook is onvoldoende bekend of (totale) verwijdering door rwzi's daadwerkelijk de oplossing zou zijn. Zou er zonder lozing door rwzi's bijvoorbeeld nog een probleem zijn of spelen andere, diffuse, bronnen een grotere rol? In dat geval zou zuivering weinig zin hebben. De relatieve bijdrage van de diverse bronnen is echter nog onvoldoende gekwantificeerd, het generieke plaatje ontbreekt. Concluderend is het dus heel belangrijk dat er integraal naar deze (afval)waterproblematiek gekeken gaat worden.

Wie heeft het probleem?

De drinkwatersector heeft m.b.t. EDC's en geneesmiddelen vooral te maken met volksgezondheidsaspecten. Met de huidige stand van zaken lijkt dit risico gering te zijn. Wel bestaat er altijd de mogelijkheid dat angst voor onbekende stoffen tot maatschappelijke ongerustheid zal leiden. Daarom geldt dat je dit soort stoffen liever helemaal niet in drinkwater wilt hebben. De drinkwatersector heeft al veel aandacht aan het probleem van EDC's en geneesmiddelen besteed. De zuiverings- en waterkwaliteitsbeheerders moeten de problematiek echter nog oppakken. Dit is thans van groot belang want met name voor EDC's is reeds aangetoond dat rwzi's belangrijke bronnen kunnen zijn en dat hormoonverstorende effecten daadwerkelijk in het watermilieu worden gevonden (in kleine wateren bij grotere rwzi's). Dit verschil in benaderingswijze tussen de drinkwatersector (pro-actief met lange-termijn visie) en de waterschappen (reactief op wetgeving) kwam ook tot uitdrukking tijdens de workshop. Er was een matige deelname door waterkwaliteitsmanagers van oppervlaktewater terwijl de animo hiervoor meer dan genoeg was bij de managers van de drinkwatersector.

De link tussen zuiveringsbeheerders, waterkwaliteitsbeheerders en drinkwaterproducenten

De problematiek van de EDC's en geneesmiddelen heeft sterk te maken met de waterketen. Waterschappen zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van het geloosde rwzi-effluent en het ontvangende oppervlaktewater. Een goede kwaliteit van het oppervlaktewater is weer in het voordeel van de drinkwaterbedrijven. Wat bij de rwzi gezuiverd wordt hoeft je er bij de drinkwaterbereiding niet meer uit te halen. Bij ingrepen en bij b.v. het maken van een kosten-batenanalyse zou met dit soort branche-overstijgende aspecten rekening moeten worden gehouden.

Wat kunnen waterbeheerders nu doen?

De waterschappen zijn nooit eerder geconfronteerd met de huidige materie. Men zou zich niet alleen op stikstof en fosfaat moeten richten. Zuiveringsbeheerders zouden nu verantwoordelijkheid moeten nemen en zelf al eisen aan effluenten stellen in plaats van eerst wettelijke kaders af te wachten. De onderhavige stoffen zijn namelijk in effluent aanwezig en effecten in het milieu zijn daadwerkelijk aangetoond. De drive voor actie zal ook van de oppervlaktewaterbeheerders

moeten komen, d.w.z. waterschappen en Rijkswaterstaat, omdat deze allereerst verantwoordelijk zijn voor de algemene waterkwaliteit in resp. de regionale wateren en rijkswateren. Mogelijk dat een gedeelte van de budgetten voor monitoring van conventionele verontreinigingen zoals metalen en nutriënten kan worden besteed aan gebiedsgerichte probleemverkenning van EDC's en geneesmiddelen binnen het eigen beheersgebied van het waterschap.

Wat kan de drinkwatersector verder doen?

Voor waterleidingbedrijven geldt dat er misschien geen specifieke aanpak van EDC's en geneesmiddelen nodig is. Wel moet er gekeken worden of de bestaande zuivering in alle gevallen effectief is. Bij problemen kan ook direct overleg worden gevoerd met de producenten van de betreffende stoffen, zonder tussenkomst van de overheid. Met bijvoorbeeld de producenten van bestrijdingsmiddelen en benzine bestaan zulk soort contacten al. Communicatie met het publiek is voor de drinkwatersector verder blijvend een belangrijk punt van aandacht.

Wat zouden de waterbeheerders en de drinkwatersector gezamenlijk moeten doen?

Tijdens de discussies kwam een aantal zaken naar voren die zich duidelijk lenen voor een gezamenlijke aanpak uit het oogpunt van integratie, efficiëntie en kostenbesparing. Allereerst werd gezamenlijk onderzoek aanbevolen, vooral op het gebied van ontwikkeling van analyse- en monitoringstechnieken. Ook zag men duidelijke redenen voor gezamenlijke acties op het gebied van voorlichting, communicatie en het voeren van lobby's. Dit versterkt het idee dat het om één maatschappelijk probleem gaat.

Wat wordt verwacht van de landelijke overheid?

Er is duidelijk behoefte aan normering van de onderhavige stoffen en meer inzicht in wanneer men welke normen hanteert. Voor de instanties die het beleid m.b.t. EDC's en geneesmiddelen in de praktijk moeten uitvoeren bestaat er thans te weinig houvast. Het ministerie van VROM geeft binnen de Strategienota Omgaan met Stoffen (SOMS) aan dat de nieuwe probleemstoffen 'meeliften' met de andere stoffen, maar dat het ook nodig is om nieuwe testen te ontwikkelen voor specifieke stoffen/effecten. Op internationaal niveau vindt momenteel afstemming plaats van de beschikbare testmethoden voor hormoonontregeling. Naar het zich laat aanzien zal nationaal beleid en EU-beleid m.b.t. de nieuwe stoffen nog enige tijd op zich laten wachten. Dit is een extra argument voor de probleembezitters om nu al zelf actie te ondernemen.

Welk onderzoek is nodig?

Er is nog veel onbekend over EDC's en geneesmiddelen in het watermilieu. Er bestaat grote behoefte aan een beter overzicht van de verschillende bronnen en stoffen. De emissies uit de veeteelt zijn bijvoorbeeld nog nauwelijks in kaart gebracht en de rol van riooloverstorten is nog onvoldoende duidelijk. Hiervoor is extra onderzoek nodig. Pas als de relatieve bijdragen van de bronnen kwantitatief in beeld zijn gebracht, kan men b.v. beslissen of (extra) zuiveren zin heeft. Voor rwzi's dienen massabalansen te worden opgesteld en er moet worden bekeken welke zuiveringstechnieken en procesparameters de verwijdering van de probleemstoffen bewerkstelligen. Daarnaast zullen voor het screenen van stoffen en t.b.v. monitoring nieuwe, gevalideerde testen en analysetechnieken moeten worden ontwikkeld. Verder onderzoek zal ook moeten leiden tot prioritering van het grote aantal EDC's, geneesmiddelen en andere 'nieuwe' stoffen t.b.v. het beleid.

Algemene aanpak

Tijdens de discussie bleek telkens dat er sterk wordt gehecht aan een integrale benadering van de problematiek. Maatregelen die genomen gaan worden moeten elkaar versterken (in het buitenland b.v. wordt veelal geen onderscheid gemaakt tussen afvalwater- en drinkwaterbeheer). Er werd voorgesteld om lessen te trekken uit het recente verleden, bijvoorbeeld de bestrijdingsmiddelenproblematiek. Zo werd aanbevolen voor de aanpak van EDC's en geneesmiddelen een kosten/batenanalyse op te stellen; dit is indertijd voor de bestrijdingsmiddelen nooit gebeurd. Er zou ook versterking van het huidige beleid moeten komen waar dat al gunstig

uitpakt bij het terugdringen van problemen met EDC's en geneesmiddelen, bijvoorbeeld het afkoppelen van huishoudelijk afvalwater en regenwater en het bestrijden van overstorten. Afsluitend werd nogmaals opgeroepen om niet meer te wachten met het aanpakken van de problematiek. Als het hele complexe probleem in stukjes wordt geknipt is er wel degelijk een (gezamenlijk) resultaat te behalen!