



Ministerie van Verkeer en Waterstaat

Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat

RIZA Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling

Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater

RIZA rapport 2003.023





Ministerie van Verkeer en Waterstaat

Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat

RIZA Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling

Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater

een screening in 2002

RIZA rapport 2003.023

ISBN 36956234

Auteurs: S. Marca Schrap, Gerard B.J. Rijs,
Margriet A. Beek, John F.N. Maaskant,
Joan Staeb, Gerard Stroomberg,
Jordan Tiesnitsch

RIZA

Lelystad, 19 september 2003

Voorwoord

Voorliggende studie naar het voorkomen van geneesmiddelen in het Nederlandse (water)milieu is opgezet nadat er enkele studies in het buitenland, met name Duitsland, verschenen waaruit bleek dat geneesmiddelen regelmatig werden aangetroffen in het watermilieu. Voor de Nederlandse situatie waren tot nu toe nog geen gegevens beschikbaar. Voorafgegaan door twee uitgebreide literatuurstudies naar het gebruik, voorkomen en mogelijke milieurisico's van humane en veterinaire geneesmiddelen, is daarom in 2002 deze screening in Nederland uitgevoerd naar de aanwezigheid van humane en veterinaire geneesmiddelen in afvalwater en oppervlaktewater.

Dit onderzoek door RIZA is vanaf de beginfase afgestemd met vergelijkbare onderzoeken van Kiwa Water Research, de Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Waterleidingbedrijf Amsterdam (WLB). Deze onderzoeken zijn gelijktijdig uitgevoerd en zijn gericht op het voorkomen van geneesmiddelen in drinkwater en de risico's daarvan voor de mens. De resultaten van genoemde monitoringstudies naar het voorkomen van geneesmiddelen zijn afzonderlijk gerapporteerd. De rapporten van RIZA, RIWA en RIVM zijn te vinden op de internetsites van de betreffende instituten (www.riza.nl; www.riva.org; www.rivm.nl). Naast deze monitoringrapporten wordt in een separaat rapport van het RIZA een beleidsanalyse uitgevoerd naar de potentiële problemen voor de waterkwaliteit door het gebruik van geneesmiddelen [Rijs *et al.*, in druk].

Het RIZA richtte de bemonsteringscampagne op het meten van (dier)geneesmiddelen in oppervlaktewater, zowel in de grote rivieren als de regionale wateren en in al dan niet gezuiverd rioolwater en bedrijfsafvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen. Voor de bemonstering van dit afvalwater is medewerking verleend door een groot aantal waterkwaliteitsbeheerders en bedrijven onder de afspraak dat de onderzoeksresultaten gecodeerd zullen worden gepresenteerd. Voor de bemonstering van de grote rivieren werd aangesloten bij de landelijke Rijkswaterstaat bemonsteringen. Bij de regionale oppervlaktewateren kon gebruik gemaakt worden van de bemonsteringsmogelijkheden bij Waterschap Vallei en Eem, Waterschap de Maaskant, Hoogheemraadschap de Stichtse Rijnlanden en Dienst Waterbeheer en Riolerings (DWR). Wij willen alle betrokkenen dan ook hartelijk danken voor hun medewerking.

Een groot deel van de analyses van de humane geneesmiddelen zijn uitgevoerd bij het DVGW-Technologiecentrum Wasser in Karlsruhe (Duitsland). Voor enkele (dier)geneesmiddelen, waarvoor geen analysemethodes beschikbaar waren, heeft het RIZA-laboratorium analysemethodes ontwikkeld. De interpretatie van de onderzoeksresultaten heeft plaatsgevonden bij het RIZA op basis van de meetrapportages van o.a. Frank Sacher van DVGW. Het literatuuronderzoek naar mogelijke milieurisico's van geneesmiddelen is uitgevoerd door Anja Derksen van Aquasense, en vormt de basis voor het stuk over de milieurisico's zoals dat besproken wordt in dit rapport. Karin de Beer heeft een belangrijke bijdrage voorafgaand aan het onderzoek geleverd bij de selectie van de geneesmiddelen voor de monitoring. Wij willen alle drie de onderzoekers bedanken voor hun bijdragen aan dit project.

Inhoudsopgave

Samenvatting 7

Summary 11

1 Inleiding 15

2 Materialen en Methodes 17

2.1 Opzet van de monitoring 17

2.1.1 Selectie geneesmiddelen 17

2.1.2 Bemonsteringen 19

2.2 Chemisch analytische methodes 21

2.2.1 Algemene parameters 21

2.2.2 Geneesmiddelen 21

3 Resultaten en discussie 25

3.1 Chemisch analytische methodes 25

3.1.1 Validatie van de methodes 25

3.1.2 Vergelijk van de verschillende analysemethodes 26

3.2 Afvalwater 29

3.2.1 Communaal rioolwater 29

3.2.2 Ziekenhuizen 32

3.2.3 Farmaceutische bedrijven 32

3.2.4 Viskwekerijen 33

3.2.5 Emissiebronnen 34

3.3 Oppervlaktewater 38

3.3.1 Algemene parameters 38

3.3.2 Locaties en monsterperiodes 38

3.3.3 Niet aangetroffen 39

3.3.4 Aangetroffen actieve stoffen 41

3.3.5 Andere Nederlandse onderzoeken en het buitenland 45

4 Milieurisico's van (dier)geneesmiddelen 47

4.1 Toxiciteit 47

4.1.1 Acute toxiciteit 47

4.1.2 Chronische toxiciteit 49

4.1.3 Specifieke toxiciteit 50

4.1.4 Combinatie toxiciteit 51

4.1.5 Populatie-effecten 51

4.2 Testen voor de beoordeling van (dier)geneesmiddelen 52

5 Conclusies en aanbevelingen 55

5.1 Conclusies 55

5.2 Aanbevelingen 57

Referenties 59

.....

Bijlagen

- I Alle gemeten actieve stoffen ingedeeld naar geneesmiddelengroep CAS nr en de gebruikte analysemethode 67
- II Bemonsteringen van afvalwater en oppervlaktewater 66
- III Chemisch analytische methodes; methodes 1 t/m 3 68
- IV Chemisch analytische methodes; methodes I t/m IX 70
- V Resultaten van de validatie van de analysemethodes 73
- VI Gedetailleerde resultaten van de gemeten concentraties van de actieve stoffen in stedelijk rioolwater en bedrijfsafvalwater 76
- VII Actieve stoffen die in geen van de oppervlaktewatermonsters zijn aangetroffen 82
- VIII Gedetailleerde resultaten van de gemeten concentraties van de actieve stoffen in oppervlaktewater 83

Samenvatting

Nadat er enkele studies in het buitenland, met name Duitsland, verschenen waaruit bleek dat geneesmiddelen regelmatig worden aangetroffen in oppervlaktewater en afvalwater, is in 2002 deze screening in Nederland uitgevoerd naar het voorkomen van geneesmiddelen in het Nederlandse (water)milieu. Voor de Nederlandse situatie waren tot dan toe geen gegevens beschikbaar.

Voor het in kaart brengen van de aanwezigheid van humane en veterinaire geneesmiddelen in de Nederlandse oppervlaktewateren is zowel in de grote wateren, zoals Rijn, Maas en Ketelmeer, als in kleinere oppervlaktewateren gemeten. Naast het voorkomen in het aquatisch milieu, is de aandacht ook gericht op mogelijke emissiebronnen van (dier)geneesmiddelen. Hiervoor is een aantal typen afvalwater bemonsterd: huishoudelijk afvalwater van een woonwijk, influent en effluent van rioolwaterzuiveringsinrichtingen, bedrijfsafvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen. De emissieroute van diergeneesmiddelen via af- en uitspoeling vanuit mest uit de intensieve veehouderij naar het oppervlaktewater is niet in dit onderzoek meegenomen omdat geschikte analysemethodes voor het meten van geneesmiddelen in vaste fractie van milieumonsters ontbreken. Daarentegen zijn er wel enkele nieuwe chemisch analytische methodes ontwikkeld om met name de veterinaire geneesmiddelen in de waterfractie van milieumonsters te kunnen meten. Bovendien is er, om een goede inschatting van de risico's voor het milieu te kunnen maken, een inventariserende literatuurstudie verricht naar mogelijke nadelige effecten van geneesmiddelen op aquatische organismen.

Selectie van geneesmiddelen

In Nederland zijn circa 12.000 humane en 2.500 diergeneesmiddelen toegelaten. Ieder geneesmiddel bestaat uit een actieve (of werkzame) stof en daarnaast verschillende hulpstoffen om het geneesmiddel hanteerbaar en doseerbaar te maken. Vanwege de biologische activiteit zijn met name de actieve stoffen van belang. In Nederland worden circa 850 verschillende actieve stoffen gebruikt voor humane geneesmiddelen, en zo'n 200 actieve stoffen voor veterinaire middelen. Voor de monitoring is een selectie van ongeveer honderd actieve stoffen gemaakt. Bij de selectie is rekening gehouden met beschikbare chemisch analytische technieken, de gerapporteerde concentraties in het milieu in buitenlandse studies en indien mogelijk met de ingeschatte risico's voor het (water)milieu. De geselecteerde groepen geneesmiddelen zijn o.a. antibiotica, coccidiostatica, pijnstillers, röntgencontrastmiddelen, hart- en vaatmiddelen, cytostatica en anti-epileptica. In de monitoring is in bijna alle gevallen alleen naar de actieve stof gekeken, zonder verder naar metabolieten van deze actieve stoffen te zoeken.

Analyses

Voor slechts een gering percentage van de in Nederland toegepaste actieve stoffen van humane geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten zijn analysemethodes voor detectie in waterige milieus voorhanden. Aangezien er geen analysemethodes voor diergeneesmiddelen beschikbaar waren, zijn er in dit onderzoek voor enkele actieve stoffen nieuwe methodes ontwikkeld. Voor de bepaling van geneesmiddelen in zwevend stof, sediment en mest zijn, met uitzondering van een enkele

actieve stof, geen analysemethodes in milieumonsters beschikbaar. Bij de interpretatie van de resultaten moet opgemerkt worden dat de chemisch analytische methodes nog niet volledig uitontwikkeld zijn. Met name de kwantificering moet nog sterk verbeterd worden. De kwalitatieve bepaling daarentegen, dat wil zeggen de identificatie van de stof, is goed. De kwantificering van actieve stoffen van geneesmiddelen in oppervlaktewater en afvalwater is nog onvoldoende om te kunnen gebruiken bij risicoschattingen voor het milieu. Gemeten concentraties van de actieve stoffen in afvalwater en oppervlaktewater moeten dan ook als globale indicatie van de concentratie gezien worden.

Afvalwater

Afvalwater van een *woonwijk* bevat overeenkomstig het algemene gebruik in huishoudens pijnstillers, cholesterolverlagende middelen, β -blokkers en anti-epileptica in concentraties tot enkele (tientallen) $\mu\text{g/l}$. Antibiotica, röntgencontrastmiddelen en een anaestheticum zijn ook aangetoond, maar in veel lagere concentraties.

Aangetroffen geneesmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen kunnen sterk verschillen per bedrijf, zowel wat betreft het type geneesmiddel als wat betreft de concentratie in het te lozen afvalwater. Oorzaak hiervan ligt in het feit dat de aankoop/toepassing van het geneesmiddel, het productieproces en de lozingsituatie erg bedrijfsspecifiek zijn.

Ziekenhuisafvalwater wordt gekenmerkt door hoge concentraties (joodhoudende) röntgencontrastmiddelen en andere antibiotica dan die worden gebruikt in huishoudens. De hoogste concentraties van de röntgencontrastmiddelen liggen in dit afvalwater rond de mg/l , die van antibiotica in orde van grootte van enkele (tientallen) $\mu\text{g/l}$.

In het bemonsterde afvalwater van een *farmaceutisch bedrijf* lagen de concentraties van enkele antibiotica, pijnstillers, β -blokkers en een anti-epilepticum op een vergelijkbaar niveau of lager dan in stedelijk rioolwater. Het gehalte geneesmiddelen in het biologisch gezuiverde effluent van een ander farmaceutisch bedrijf lag met uitzondering van een enkele stof onder de detectiegrens.

De aangetroffen concentraties van antibiotica in het afvalwater van *viskwekerijen* varieerden zeer sterk per (type) bedrijf. Bij de kwekerijen van de consumptievissen paling en forel konden in het afvalwater geen antibiotica worden aangetoond. Eén keer werd malachietgroen aangetroffen. Het gehalte van antibiotica in het afvalwater van een groothandel in siervissen daarentegen, waarbij het afvalwater zonder aanvullende zuivering rechtstreeks op oppervlaktewater wordt geloosd, lag in de orde van enkele tientallen $\mu\text{g/l}$. Dit resulteerde in hoge concentraties antibiotica stroomafwaarts in het ontvangende oppervlaktewater.

Stedelijk rioolwater en influenten van rioolwaterzuiveringsinrichtingen (rwzi) vertonen een grote overeenkomst met het afvalwater uit een woonwijk, zij het met hogere concentraties voor enkele specifieke antibiotica en röntgencontrastmiddelen. Ook worden op een aantal locaties incidenteel hoge concentraties van specifieke antibiotica waargenomen, die mogelijk het gevolg zijn van het gebruik als diergeneesmiddel in de veeteelt of (sier)visteelt. Het verwijderingsrendement van geneesmiddelen in een rwzi verschilt sterk per stofgroep en binnen de stofgroep weer sterk per individuele actieve stof. Onder de heersende omstandigheden worden de röntgencontrastmiddelen zeer slecht (< 10 %) verwijderd, gevolgd door antibiotica (< 25 %) en anti-epileptica, β -blokkers en cholesterolverlagende middelen (10-80 %). De in huishoudens gebruikte pijnstillers worden in een rwzi voor meer dan 95 % verwijderd.

Een nadere kwantificering van de (relatieve) bijdrage van de verschillende emissiebronnen aan de belasting van het oppervlaktewater met (dier)geneesmiddelen wordt aanbevolen. Aandacht hierbij verdienen de potentiële emissiebronnen van diergeneesmiddelen: de intensieve veehouderij en de (sier)viskwekerijen.

Oppervlaktewater

Stoffen die het meest aangetroffen worden in oppervlaktewater (in minstens 50 % van de locaties) zijn bijna alle röntgencontrastmiddelen, vier pijnstillers, de anti-epileptica carbamazepine en primidon, twee β -blokkers (sotalol en atenolol), twee antibiotica (azitromycine en sulfamethoxazol) en het anaestheticum lidocaïne. Concentraties in het oppervlaktewater liggen beduidend lager dan in afvalwater en lopen van enkele nanogrammen tot honderden nanogrammen per liter. Concentraties boven de 10 ng/l worden gevonden voor de groepen röntgencontrastmiddelen, pijnstillers, β -blokkers, anti-epileptica en antibiotica. Enkele individuele middelen worden ook in concentraties boven de 100 ng/l aangetroffen: carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, en de meeste röntgencontrastmiddelen.

De helft van de ruim honderd gemeten actieve stoffen werd helemaal nergens boven de detectiegrens aangetroffen. Onduidelijk is of deze stoffen echt niet aanwezig zijn in het milieu omdat ze slechts weinig of niet gebruikt worden in Nederland of dat dit veroorzaakt wordt door sorptie aan sediment en zwevend stof of door snelle omzettingen. De meeste gegevens hiervoor ontbreken (nog) of zijn niet openbaar. Ook kan het gebeuren dat bij zeer lage concentraties actieve stoffen (nog) niet gedetecteerd worden, doordat analysemethoden nog niet volledig uitontwikkeld zijn.

Het vóórkomen en de concentraties van de geneesmiddelen in het Nederlandse afvalwater en oppervlaktewater zijn niet wezenlijk anders dan in buitenlandse (voornamelijk Duitse) studies worden gerapporteerd.

Milieurisico's

Op basis van acute effecten zou er geconcludeerd kunnen worden dat er nagenoeg geen risico's te verwachten zijn van geneesmiddelen voor aquatische organismen. Echter, omdat het hier gaat om langdurige blootstelling van organismen aan lage concentraties van een grote hoeveelheid middelen die gemaakt zijn voor specifieke werking in organismen, kunnen chronische en/of specifieke effecten, zoals bijvoorbeeld verstoring van het hormoon- en immuunsysteem of resistentieontwikkeling, optreden. Daar is echter zeer weinig over bekend, maar vanuit de weinige informatie die er is, lijkt het erop dat risico's niet uitgesloten kunnen worden.

Methoden om specifieke effecten te meten bestaan nog nauwelijks. Als er al testen zijn (*in vitro* testen of biomarkers) is de doorvertaling van het effect naar effecten voor het ecosysteem minder eenvoudig dan bij chronische testen. Dit soort testen doen dan ook eerder dienst als screeningsinstrument, een maat voor de blootstelling en in mindere mate voor het effect.

Voor het in kaart brengen van de risico's van geneesmiddelen in het milieu zal als eerste de aandacht gericht moeten worden op die stoffen waarvan verwacht wordt dat de risico's het grootst zullen zijn. De keuze van deze stoffen wordt bepaald door een combinatie van gevonden hoge concentraties en de beschikbare ecotoxicologische informatie. Het gaat dan in eerste instantie om enkele specifieke pijnstillers, anti-epileptica, β -blokkers en cholesterolverlagende middelen vanwege hun hoge concentraties in het oppervlaktewater en om antidepressiva en cytostatica vanwege hun verwachte hoge milieubezwaarlijkheid voor waterorganismen. Daarnaast wordt onderzoek aanbevolen met veldmonsters die getest kunnen worden met bioassays, waarmee de combinatie aan toxiciteit van het totale mengsel

beoordeeld kan worden. Op die manier wordt gekeken wat de risico's in het veld zijn.

Samengevat kan worden gezegd dat zowel humane als veterinaire geneesmiddelen aanwezig zijn in al dan niet biologisch gezuiverd afvalwater en in het Nederlandse oppervlaktewater. Inschatting van de risico's voor waterorganismen is nog moeilijk, omdat de meeste relevante toxiciteitgegevens (nog) ontbreken. Bovendien is, naast een weliswaar goed ontwikkelde kwalitatieve analyse, de kwantificering van de actieve stoffen uit geneesmiddelen in milieumonsters vaak nog moeilijk. De gevonden milieuconcentraties samen met de summere ecotoxicologische gegevens rechtvaardigen verder onderzoek naar de emissiebronnen, verspreidingsroutes, de aanwezigheid in het watermilieu en de risico's voor waterorganismen.

Summary

Several studies have been published outside the Netherlands, especially in Germany, showing the presence of pharmaceuticals in both surface and wastewater. For this reason, this survey was conducted in 2002 to establish the occurrence of pharmaceuticals in the aquatic environment of the Netherlands. No data were previously available on this subject. To identify the presence of human and veterinary pharmaceuticals in Dutch surface waters, measurements were taken both in the major lakes and rivers (such as the Rhine, the Maas and the Ketelmeer) and in regional surface waters. Attention focused not only on the occurrence of human and veterinary pharmaceuticals in the aquatic environment, but also on possible sources of emissions. Accordingly, samples were taken of a number of types of wastewater: domestic wastewater from a residential area, influent and effluent at sewage treatment plants, and wastewater from hospitals, pharmaceutical plants and fish farms. The study did not examine surface run-off and leaching of veterinary pharmaceuticals from manure produced by intensive animal husbandry as a possible emission route into surface water because no suitable chemical analytical methods were available for the measurement of pharmaceuticals in the solid fraction of environmental samples. On the other hand, several new chemical analytical methods were developed to permit the measurement of pharmaceuticals (especially veterinary pharmaceuticals) in the liquid fraction of environmental samples. In addition, an effort was made to obtain a reliable estimate of the risks to the environment by conducting a study of the literature on possible adverse effects of pharmaceuticals on aquatic organisms.

Selection of pharmaceuticals

Approximately 12,000 human and 2,500 veterinary pharmaceuticals are currently permitted in the Netherlands. Each of them is composed of an active ingredient (or therapeutic moiety) plus various auxiliary substances used to make the drug convenient to take or administer in uniform dosages. Because of their biological activity, the active ingredients are of particular importance. In the Netherlands, around 850 different active ingredients are used in human pharmaceuticals, and some 200 in veterinary pharmaceuticals. For the purposes of this survey, around 100 active ingredients were selected. The selection process took account of available chemical analytical techniques, the environmental concentrations reported in studies conducted outside the Netherlands and, where possible, the estimated risks to the aquatic environment. The selected categories of pharmaceuticals included antibiotics, coccidiostatics, analgesics, x-ray contrast media, drugs used to treat coronary vascular disease, antineoplastic drugs and antiepileptics. In almost every case, monitoring focused on the active ingredients and no effort was made to detect their metabolites.

Analyses

Chemical analytical methods of detection in aquatic environments are available for only a small percentage of the human pharmaceuticals used in the Netherlands and their accompanying metabolites. At the time of the study, no chemical analytical methods were available for veterinary pharmaceuticals. For this reason, the study included the development of new methods for several active ingredients. For all but a very few active

ingredients, no chemical analytical methods are available for the measurement of pharmaceuticals in suspended matter, sediment and manure.

In relation to the interpretation of the results, it should be noted that the chemical analytical methods require further development, in particular as regards quantification. Qualitative measurement (i.e. the identification of the substance) is reliable but the quantification of active ingredients of pharmaceuticals in surface and wastewater is not yet accurate enough for use in estimating risks to the environment. Reported concentrations of active ingredients in wastewater and surface water must therefore be regarded as only a rough indication of actual levels.

Wastewater

The survey showed that wastewater from a *residential area* contained household analgesics, lipid-lowering agents, beta-blockers and antiepileptics in concentrations of up to a few µg/l or tens of µg/l (reflecting their general use in the population). Antibiotics, x-ray contrast media and an anaesthetic were also identified, but in far lower concentrations.

Types and concentrations of pharmaceuticals identified in the wastewater from hospitals, pharmaceutical plants and fish farms varied widely from one source to another, reflecting the highly specific nature of the procurement/use of the pharmaceutical, the production processes and the discharge situations. *Hospital wastewater* featured high concentrations of x-ray contrast media and antibiotics other than those used in households. The highest concentrations of the x-ray contrast media in this type of effluent were around mg/l, while those of antibiotics amounted to a few µg/l or tens of µg/l. In samples of wastewater from one *pharmaceutical plant*, concentrations of several antibiotics, analgesics, beta-blockers and an antiepileptic were comparable to or lower than those in municipal sewage. Concentrations of pharmaceuticals in the biologically treated effluent from another such plant were – with the exception of a single substance – below the detection limit. Concentrations of antibiotics found in wastewater from *fish farms* varied very widely from one farm or type of farm to another. In the effluent of those producing eel and trout for human consumption, no antibiotics could be detected. On one single occasion, malachite green was found. On the other hand, concentrations of antibiotics in wastewater from a wholesaler dealing in tropical fish, where the wastewater was being discharged directly to surface water without passing a treatment facility, was in the order of several tens of µg/l. This resulted in high concentrations of antibiotics in the receiving surface water downstream of the discharge point.

General municipal sewage and influents at sewage treatment plants (STPs) were very similar to sewage from a residential area, although containing higher concentrations of several specific antibiotics and x-ray contrast media. In addition, high concentrations of specific antibiotics were recorded from time to time at a number of locations, perhaps as a result of use in animal husbandry or tropical fish breeding. The removal efficiency of STPs for pharmaceuticals varied widely both from one group of substances to another and from one individual active ingredient to another within the same group. At present, removal rates for x-ray contrast media are very poor (< 10 %), followed by antibiotics (< 25 %) and antiepileptics, beta-blockers and lipid-lowering agents (10-80 %). By contrast, the rate for removal of household analgesics is over 95 %.

The report recommends further quantification of the (relative) contribution of the various sources of emissions to the pollution of surface water with human and veterinary pharmaceuticals. It suggests that attention should

focus on the potential sources of emissions of veterinary pharmaceuticals: intensive animal husbandry and fish farms.

Surface water

The substances most frequently identified in surface water (in at least 50 % of the locations) were: almost all x-ray contrast media, four analgesics, two antiepileptics (carbamazepine and primidone), two beta-blockers (sotalol and atenolol), two antibiotics (azitromycin and sulfamethoxazole) and one anaesthetic (lidocaine). Concentrations in surface water were significantly lower than those in wastewater, ranging from just a few nanograms to hundreds of nanograms per litre. Categories with concentrations exceeding 10 ng/l were: x-ray contrast media, analgesics, beta-blockers, antiepileptics and antibiotics. A number of individual pharmaceuticals were found in concentrations exceeding 100 ng/l: carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and the majority of x-ray contrast media. Half of the over 100 active ingredients monitored never exceeded the detection limit. It is unclear whether these substances are in fact absent from the environment because of negligible or non-use in the Netherlands or whether the failure to detect them is due to sorption in sediment and suspended matter or fast transformations. Most of the data needed to clarify this point are (as yet) unavailable or are not in the public domain. It is also possible that active ingredients present in very low concentrations are escaping detection due to the relative crudity of current chemical analytical methods.

The incidence and concentrations of pharmaceuticals in Dutch wastewater and surface water did not prove to be significantly different from those reported in studies outside the Netherlands (primarily in Germany).

Risks to the environment

In terms of acute effects, pharmaceuticals may be expected to present virtually no risk to aquatic organisms. However, the problem is one of long-term exposure to low concentrations of a large number of pharmaceuticals designed to produce specific effects in organisms. Therefore, chronic and/or specific effects may occur. These may include disturbance of the hormonal and immune systems or the development of resistance. Although very little is known about this, the information available suggests that risks cannot be ruled out.

As yet, virtually no methods are available to measure specific effects. In what tests are available (*in vitro* tests or biomarkers), the translation of the effect into impacts on the ecosystem is less simple than in the case of chronic tests. For this reason, tests of this kind tend to be used as screening tools, measuring exposure rather than effect.

The report suggests that, in order to identify the risks of pharmaceuticals in the environment, the first priority must be to focus on those substances expected to present the greatest risks. The selection of these substances should be based on a combination of high reported concentrations and available ecotoxicological information. On this basis, the top priority will be a small number of specific analgesics, antiepileptics, beta-blockers and lipid-lowering agents (because of their high concentrations in surface water), plus antidepressives and antineoplastic drugs (because of the serious environmental hazard they are expected to present to aquatic organisms). In addition, the report recommends that field samples should be tested with bioassays to assess the combined toxicity of the overall mixture of pharmaceuticals and hence the environmental risks.

To sum up, the study shows that human and veterinary pharmaceuticals are present in the Netherlands both in wastewater (whether or not biologically treated) and in surface water. Given the present paucity of relevant toxicity data, it is difficult to estimate the risks to aquatic organisms. In addition, it is still difficult to quantify many of the active ingredients from pharmaceuticals in environmental samples, even though qualitative analysis is now reliable. Nevertheless, taken together with the scanty ecotoxicological data, the concentrations found in the environment are sufficient to justify further research into sources of emissions, exposure pathways, presence in the aquatic environment and risks to aquatic organisms.

1 Inleiding

De aanwezigheid en mogelijk negatieve effecten van geneesmiddelen voor het (aquatisch) milieu staan sinds kort in de belangstelling. Het betreft zowel de humane als ook de diergeneesmiddelen, inclusief de veevoederadditieven. In de intensieve veehouderij (mestkalveren, vleeskuikens, varkenshouderijen) en (sier)viskwekerijen worden de geneesmiddelen vaak preventief ingezet ter voorkoming van besmettelijke ziekten.

Na gebruik komen de geneesmiddelen, of de hieruit gevormde metabolieten (afbraakproducten), in de bodem of het oppervlaktewater terecht. Humane geneesmiddelen worden na uitscheiding (urine en feces) via rioolwater en zuivering in een rioolwaterzuiveringsinrichting (rwzi) afgevoerd naar het oppervlaktewater. De belangrijkste verspreidingsroute van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven is via mest, dat al dan niet na een tijdelijke opslag in een mestkelder, op het land wordt uitgereden. Verspreiding naar het oppervlaktewater verloopt via oppervlakkige afspoeling, uitspoeling en/of via verontreiniging van het grondwater.

In enkele literatuurstudies [Derksen *et al.*, 2000; de Knecht *et al.*, 2001; Jongbloed *et al.*, 2001] wordt een overzicht gegeven van de beschikbare informatie over de emissie en aanwezigheid van geneesmiddelen in watersystemen en de mogelijke risico's voor waterorganismen. In Europa, en dan met name in Duitsland, zijn er de laatste jaren verschillende onderzoeken geweest naar het voorkomen van geneesmiddelen in het aquatisch milieu. Dit is terug te vinden in verschillende (overzichts)artikelen zoals die van Römbke *et al.* (1996), Halling-Sørensen *et al.* (1998), Daughton en Ternes (1999), Ayscough *et al.* (2000) en Kümmerer *et al.* (2001). Deze onderzoeken tonen aan dat concentraties geneesmiddelen in (stedelijk) afvalwater, oppervlaktewater, grondwater en zelfs drinkwater meetbaar zijn. Voor Nederland zijn slechts zeer beperkt meetgegevens beschikbaar [Mons *et al.*, 2000]. Veterinaire geneesmiddelen zijn veel minder onderzocht, en ontbreken vrijwel geheel in deze buitenlandse onderzoeken. Ook over de ecotoxicologie en milieugedrag van de geneesmiddelen is weinig bekend (zie special issue van Chemosphere, April 2000, vol. 40, no. 7; Kümmerer, 2001).

Omdat geneesmiddelen het hele jaar worden gebruikt, zullen waterorganismen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, en tegelijkertijd blootgesteld worden aan (zeer) lage concentraties van meerdere geneesmiddelen en hun metabolieten. Wat voor nadelige gevolgen deze lage concentraties op de lange termijn hebben voor de in het water levende organismen is niet bekend, aangezien er slechts in beperkte mate voornamelijk informatie over acute toxiciteit beschikbaar is. Er zijn geen of slechts zeer weinig gegevens beschikbaar over biologische afbreekbaarheid, chronische toxiciteit, genotoxiciteit en mogelijke specifieke farmacologische (neven)effecten van geneesmiddelen op niet-doelorganismen, zoals verstoring van hormoon- en immuunsysteem, resistentieontwikkeling, beïnvloeding van neurotransmitters, etc.

Deze bezorgdheid over de aanwezigheid van geneesmiddelen in het (aquatisch) milieu heeft geleid tot het schrijven van een signalement 'Milieurisico's van geneesmiddelen' door de Gezondheidsraad [Gezondheidsraad, 2001]. Ook binnen de EU beginnen de potentiële milieurisico's van geneesmiddelen aandacht te krijgen o.a. door discussie tussen EMEA¹ [2001], die zich bezig houdt met de toelating van humane en veterinaire geneesmiddelen, en de CSTEE². Onlangs is in opdracht van de STOWA (Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer) een overzichtsrappport verschenen over de stand van zaken en kennislacunes rond onderzoek naar emissiebronnen, verspreidingsroutes, aangetroffen concentraties in water en mogelijke risico's voor mens en milieu van geneesmiddelen en oestrogenen in Nederland [Derksen en Lahr, 2003]. Gezien het feit dat het gebruik van humane geneesmiddelen de laatste jaren steeds verder toeneemt [Centraal Bureau voor Statistiek, 2003; Gerritsen *et al.*, 2003; College voor Zorgverzekeraars, 2003a,b], zullen de mogelijke problemen voor het milieu niet van tijdelijke aard zijn.

Het hoofddoel van het voorliggende onderzoek naar de geneesmiddelen is het in kaart brengen van de aanwezigheid van (actieve stoffen uit) humane en veterinaire geneesmiddelen in het Nederlandse watermilieu. Hiertoe worden gehalten bepaald in bedrijfsafvalwater/rioolwater, influenten/effluenten rwzi's, oppervlaktewater van kleine regionale wateren en grote Rijkswateren. Daarnaast is het genereren van kennis over en het ontwikkelen van chemisch analytische methodes voor humane en veterinaire geneesmiddelen van belang. En als laatste wordt een richting gegeven aan onderzoek dat meer inzicht kan geven in de mogelijke effecten van de aanwezigheid van geneesmiddelen op de lange termijn in het Nederlands aquatisch milieu.

.....
Noot

1 EMEA = European Medicines Evaluation Agency

2 CSTEE = Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment of DG XXIV

2 Materialen en methoden

2.1 Opzet van monitoring

Nadat een selectie van relevante geneesmiddelen is gemaakt, is in dit monitoringonderzoek gekeken naar mogelijk belangrijke emissiebronnen van geneesmiddelen en naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in het aquatisch milieu. Daarnaast zijn er enkele nieuwe chemisch analytische methodes ontwikkeld om met name de veterinaire geneesmiddelen in de waterige fracties van milieumonsters te kunnen meten.

Bovendien is er, om een goede inschatting van de risico's voor het milieu te kunnen maken, een inventariserende literatuurstudie uitgevoerd om richting te kunnen geven aan het onderzoek naar mogelijke effecten op aquatische organismen.

2.1.1 Selectie geneesmiddelen

De bestaande literatuurstudies geven weliswaar een beeld van de potentiële probleemvelden en mogelijke probleemstoffen binnen de groep geneesmiddelen, maar geven zeker nog geen sluitend antwoord op de vraag welke stoffen daadwerkelijk een probleem zijn voor het watermilieu en welke dus prioritair aandacht behoeven. Reden hiervoor is dat er weinig informatie beschikbaar is over verbruiksgegevens in Nederland, de uitscheiding en vorming van metabolieten na gebruik bij mens en dier, de fysische gegevens die nodig zijn voor een beschrijving van de emissieroutes en het milieugedrag (bijvoorbeeld de biologische afbraak), ecotoxicologische gegevens van de geneesmiddelen om risico's van hun voorkomen voor het milieu in te kunnen schatten en metingen in het aquatisch milieu.

Bij de selectie van de geneesmiddelen voor dit monitoringonderzoek is daarom een pragmatische aanpak gekozen. In eerste instantie is uitgegaan van de bestaande Duitse studies [Ternes, 1998; Ternes en Hirsch, 2000] naar het voorkomen van (humane) geneesmiddelen in het milieu, omdat voor de actieve stoffen van die geneesmiddelen chemisch analytische methodes beschikbaar zijn. Het is echter maar de vraag of het type geneesmiddel en het relatieve verbruik van geneesmiddelen in Nederland en Duitsland vergelijkbaar zijn. Er is echter geen (openbare) informatie beschikbaar over verbruiksgegevens in Nederland per actieve stof van de verschillende geneesmiddelen, zodat de selectie van stoffen hier niet op aangepast kan worden.

Omdat we in Nederland een grote veestapel hebben, is aan de selectie van humane geneesmiddelen een aantal diergeneesmiddelen toegevoegd. Hiervoor is de selectie uit het rapport diergeneesmiddelen van Jongbloed *et al.* (2001) gebruikt plus een aantal antibiotica, die gebruikt worden in viskwekerijen [de Knecht *et al.*, 2001].

Voor verdere informatie zijn een aantal informatieve gesprekken gevoerd met deskundigen (farmaceuten, medici, toxicologen en veterinaire deskundigen) en zijn farmaceutische handboeken geraadpleegd [FK, 2000; IM, 2001]. De oorspronkelijke lijst is zo aangevuld met o.a. enkele veel gebruikte pijnstillers, enkele veterinaire geneesmiddelen en cytostatica.

Voor verschillende actieve stoffen zal echter niet de moederstof, maar één of meer metabolieten of omzettingsproducten in het milieu aangetroffen worden. Informatie over de metabolische omzetting van de moederstoffen in de mens is voor de meeste stoffen wel beschikbaar [FK, 2000; IM, 2001],

maar over omzettingen in het milieu zijn bijna geen gegevens, zodat het moeilijk is na te gaan hoe relevant het meten van de moederstof in het watermilieu is. Omdat deze stoffen vaak wel in de standaard analysepakketten zitten, zijn ze niet uit de geselecteerde lijst actieve stoffen verwijderd en zijn voor enkele andere stoffen metabolieten en/of omzettingen producten toegevoegd.

Zoals duidelijk uit het voorgaande, is bij de selectie geen 'blauwdruk' van na te lopen selectiecriteria gehanteerd, maar hebben uiteindelijk één of meer van de volgende elementen een rol gespeeld:

- De actieve stof wordt (naar verwachting) op grote schaal in Nederland gebruikt.
- Bekendheid van het middel (waarin de actieve stof wordt gebruikt) bij het 'grote publiek'.
- Actieve stoffen met een hoog risico in zijn algemeenheid (o.a. cytostatica) of op basis van te verwachten ecotoxicologische gegevens voor waterorganismen (antibiotica).
- Actieve stoffen met slechte biologische afbreekbaarheid.
- Actieve stoffen die in andere landen zijn geselecteerd in onderzoek naar milieurisico's van geneesmiddelen of die in watersystemen zijn aangetoond.
- Actieve stoffen waarvoor analysemethoden in water beschikbaar zijn.
- Actieve stoffen die op basis van een 'worst-case' scenario in watersystemen verwacht kunnen worden.
- Per type geneesmiddel en werking van de actieve stof in ieder geval één vertegenwoordiger per deelgroep.

Zo zijn een kleine 150 actieve stoffen van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen geselecteerd. Voor die actieve stoffen waarvoor nog geen chemisch analytische methode bestond, zijn voorzover mogelijk nieuwe methodes ontwikkeld (zie paragraaf 2.2.2). Uiteindelijk bleven ruim honderd actieve stoffen over voor de analyse in oppervlaktewater en afvalwater. In tabel 1 staan de verschillende groepen middelen met het aantal actieve stoffen per groep aangegeven. In bijlage I zijn de individuele stoffen per geneesmiddelengroep samen met hun gebruik, het CAS-nr, en de gebruikte analysemethoden te vinden.

Tabel 1

Groepen geneesmiddelen met aantallen geselecteerde actieve stoffen per groep (groepsindeling op basis van Informatorium Medicamentorum [IM, 2001])

Geneesmiddelengroep	Aantal
Antibiotica	51
Antiparasitaire middelen	1
Cocciostatica	3
Analgetica (pijnstillers)	11
Röntgencontrastmiddelen	10
Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)	7
Vasodilatantia (vaatverwijdende middelen)	1
β-blokkers (hart- en vaatmiddelen)	7
Middelen tegen astma/bronchitis	2
Cytostatica (middelen tegen kanker)	2
Anti-epileptica	2
Antihormonen	1
Psychofarmaca	1
Anaesthetica (verdovingsmiddelen)	1
Overige	2

In bovenstaande lijst staan 'slechts' 102 actieve stoffen van de ongeveer 1.000 die in Nederland worden gebruikt in humane en veterinaire geneesmiddelen. Het aantal geneesmiddelen waarin deze actieve stoffen worden gebruikt is vele malen groter; zo'n 12.000 humane geneesmiddelen en zo'n 2.500 diergeneesmiddelen [Derksen en Lahr, 2003]. Sommige middelen, met name de antibiotica, worden zowel humaan als veterinair toegepast. Enkele belangrijke middelen en/of geneesmiddelengroepen ontbreken nog,

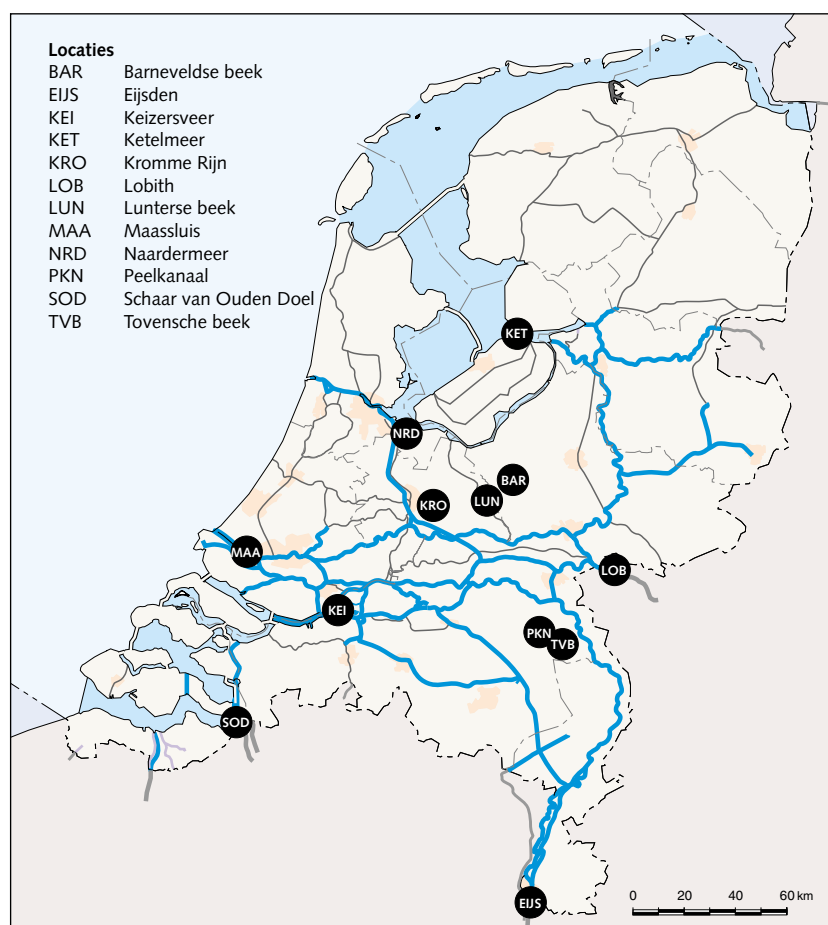
omdat uiteindelijk niet alle geselecteerde stoffen meegenomen konden worden in het onderzoek. Adequate chemisch analytische methodes ontbreken of konden niet ontwikkeld worden omdat de stof niet zuiver te verkrijgen was. Het gaat bijvoorbeeld om een aantal veel gebruikte veterinaire antibiotica en coccidiostatica zoals neomycine, spectinomycine, tiamuline, flubendazol, ivermectine, avilamycine, flavofosfolipol, amprolium, nicarbazine en salinomycine [Jongbloed *et al.*, 2001] en methyleenblauw, genoemd als aandachtsstof bij viskwekerijen [de Knecht *et al.*, 2001]. Om dezelfde redenen ontbreken ook groepen geneesmiddelen die wel als 'milieurelevant' aangemerkt zijn, zoals bijvoorbeeld antidepressiva, slaapmiddelen, maagmiddelen. De groep van cytostatica is niet verder uitgebreid, omdat vanuit arbo-wetgeving specifieke voorwaarden worden gesteld aan het omgaan met deze stoffen. Het veel gebruikte bleomycine en methotrexaat (ook gebruikt tegen reuma) ontbreken daarom in het onderzoek.

2.1.2 Bemonsteringen

Locaties

Voor het in kaart brengen van de aanwezigheid van humane en veterinaire geneesmiddelen in de Nederlandse oppervlaktewateren is zowel in de grote wateren, zoals Rijn, Maas en Ketelmeer, als in kleinere oppervlaktewateren bemonsterd. Omdat de uitspoeling van diergeneesmiddelen uit mest een belangrijke emissieroute voor de middelen is, zijn er enkele kleinere rivieren die door intensieve veeveelt gebieden lopen gekozen. De bemonsteringen van het oppervlaktewater vonden in het voorjaar (maart 2002) en najaar (september 2002) plaats, gedurende het seizoen dat mest uitgereden wordt. In figuur 1 staan alle bemonsterde locaties van oppervlaktewater weergegeven in een kaart (zie ook bijlage II).

Figuur 1
Bemonsterde locaties voor oppervlaktewater



De locaties Eijsden (Maas), Lobith (Rijn) en Schaar van Oude Doel (Schelde) zijn gekozen als grenslocaties. Maassluis (Rijn, Maas) en Ketelmeer (IJssel) zijn locaties aan de monding van de rivieren. Keizersveer is een 'verzamelpunt' van rivieren en riviertjes uit Brabant en Limburg.

Het Naardermeer is gekozen als referentie oppervlaktewater. Het betreft een natuurgebied waar geen lozingen van (dier)geneesmiddelen worden verwacht. Verder is er bemonsterd in regionale oppervlaktewateren die door intensieve veeteeltgebieden stromen (Lunterse beek, Barneveldse beek, Peelkanaal, Tovenschsche beek en de Kromme Rijn). Als laatste is er een watermonster vlakbij het lozingspunt (25 m benedenstrooms) van een groothandel in siervissen genomen. Ook het afvalwater van deze siervissen-groothandel is bemonsterd.

Naast het voorkomen in oppervlaktewater is de aandacht ook gericht op mogelijk belangrijke bronnen en emissieroutes. Om een indruk te krijgen van de emissie uit de verschillende bronnen is er een groot aantal typen afvalwater bemonsterd. Te noemen zijn huishoudelijk afvalwater van een woonwijk (HHW), ruw influent en biologisch gezuiverde effluenten van rioolwaterzuiveringsinrichtingen (rwzi's) (BVW, ELB, EHV, KRL) en bedrijfsafvalwater van ziekenhuizen (FZH, HOS, HSP, ZKH), farmaceutische industrie (PHC, PHS) en viskwekerijen (FRL, PAL, TRV).

De locatie HHW betreft huishoudelijk afvalwater van een woonwijk. Dit rioolwater is te beschouwen als een verzamelmonster van een aantal huishoudens, waarbij vrijwel geen vermenging heeft plaatsgevonden met afvalwater van bedrijven. In andere inventariserende onderzoeken naar de aanwezigheid van verontreinigende stoffen in afvalwater is deze bemonsteringslocatie doorgaans als referentie voor huishoudelijk afvalwater meegenomen. De rwzi's KRL, BVW en EHV zijn representatief voor de Nederlandse rwzi's. Het aandeel bedrijfsafvalwater in het aangevoerde rioolwater neemt in vermelde volgorde toe ten koste van het aandeel huishoudens. De rwzi ELB is voor dit monitoringonderzoek naar het voorkomen van geneesmiddelen niet representatief voor de Nederlandse situatie, omdat het rioolwater vermengd is met specifiek bedrijfsafvalwater met hoge concentratie geneesmiddelen. BVW-MBR betreft een éénmalige bemonstering van het effluent van een proefinstallatie van een membraanbioreactor. Hierdoor wordt een eerste indruk verkregen van de mate van verwijdering van groepen geneesmiddelen ten gevolge van volledige zwevende stof verwijdering uit het rwzi-effluent. Van de ziekenhuizen is ZKH een groot academisch ziekenhuis, de andere drie zijn regionale ziekenhuizen. Van de farmaceutische bedrijven PHC en PHS is respectievelijk ruw bedrijfsafvalwater en effluent van een biologische zuiveringsinstallatie bemonsterd. De drie viskwekerijen zijn een groothandel in tropische vissen (TRV), een palingkwekerij (PAL) en een forellenkwekerij (FRL). Ook het oppervlaktewater vlakbij het lozingspunt (25 m benedenstrooms) van de groothandel in siervissen is bemonsterd.

Voor het afvalwater geldt dat in de meeste gevallen in overleg met, dus op basis van vrijwillige medewerking van de betrokkenen, bemonsterd is. De afvalwaterlocaties ontbreken in figuur 1, omdat met de bedrijven is afgesproken dat hun medewerking aan dit monitoringonderzoek zal plaatsvinden zonder vermelding van de bedrijfsnaam. Om deze reden zijn de afvalwaterlocaties gecodeerd en niet met naam en toenaam genoemd. Voor een volledig lijst van de bemonsterde locaties van zowel afvalwater als oppervlaktewater wordt verwezen naar bijlage II.

Monsternamen en -transport

De wijze van bemonsteren van afvalwater verschilt per locatie. Bemonstering van het huishoudelijk afvalwater van een woonwijk (HHW),

het afvalwater van de regionale ziekenhuizen (FZH, HOS en HSP), het ruw afvalwater van het farmaceutisch bedrijf (PHC) heeft plaatsgevonden door middel van steekmonsters gedurende 3 uur. Het influent en biologisch gezuiverde effluent van alle rwzi's (EHV, ELB, KRL en BVW) zijn bemonsterd met behulp van de bij deze rwzi's aanwezige 24-uurs debietproportionele bemonsteringsapparatuur. Bij het academisch ziekenhuis (ZKH) en het biologisch gezuiverde effluent bij het farmaceutisch bedrijf (PHS) heeft bemonstering eveneens 24-uurs debietproportioneel plaatsgevonden. Het afvalwater van de drie viskwekerijen zijn door middel van steekmonsters bemonsterd. In bijlage II is informatie over de monsternamen te vinden.

Bij alle bemonsteringen van oppervlaktewater is alleen water en niet het zwevend stof of sediment bemonsterd, hoewel sommige geneesmiddelen goed aan zwevend stof en sediment zullen sorberen en daardoor helemaal niet in de waterfase te vinden zullen zijn. De ontwikkeling van de chemisch analytische methodes is op dit moment echter nog niet zover dat geneesmiddelen in deze vaste matrices aangetoond kunnen worden. Voor de bemonstering van oppervlaktewater van de grote rijkswateren is aangesloten bij het landelijk meetprogramma van Rijkswaterstaat (MWTL) [Gilde *et al.*, 1999]. De regionale watermonsters zijn genomen door de waterschappen, waarbij indien mogelijk, is aangesloten bij de reguliere bemonstering van de waterschappen. Alle oppervlaktewatermonsters zijn als steekmonster bemonsterd.

De watermonsters werden in een groene glazen fles van 1 liter aangeleverd, afgesloten met een zwarte dop met teflon inlay. Direct na monsternamen werden de monsters gekoeld getransporteerd en bewaard en uiterlijk binnen 5 dagen geconserveerd door per liter 100 mg natriumazide toe te voegen. Hierna werd het monster 3 maanden houdbaar geacht bij 4°C. Van ieder monster is een deel naar DVGW-Technologiezentrum Wasser in Karlsruhe (Duitsland) getransporteerd voor analyses, het andere deel is op het RIZA-laboratorium geanalyseerd.

2.2 Chemisch analytische methodes

2.2.1 Algemene parameters

Van alle afvalwatermonsters zijn pH (conform NPR 6616), zwevend stof gehalte (conform NEN 6621) en CZV (conform NEN 6633) gemeten. Van de oppervlaktewatermonsters werden pH (RIZA voorschrift W8140 1.072, conform NPR 6616), zwevend stof gehalte (RIZA voorschrift W 8140 1.033, conform NEN 6848 en NEN 6621) en totaal organisch koolstof (RIZA voorschrift W 8140 1.085, conform NEN-EN 1484) bepaald.

2.2.2 Geneesmiddelen

Bij het RIZA zijn 23 actieve stoffen geanalyseerd middels 3 verschillende analysemethoden (1 t/m 3) [Tiesnitsch, 2002] (zie ook bijlage III). Bij het DVGW zijn 86 actieve stoffen middels 9 methodes geanalyseerd (I t/m IX) [Sacher, 2002] (zie ook bijlage IV).

Zowel het DVGW als het RIZA laboratorium zijn gecertificeerde laboratoria (ISO 17025), wat gezien kan worden als een algemeen kwaliteitskenmerk. De nieuw ontwikkelde geneesmiddelenanalyses vallen bij beide laboratoria echter (nog) niet onder de accreditatie.

Beide laboratoria hebben hun methodes ontwikkeld en gevalideerd volgens hun nationale normen. Een in het oog springend verschil is dat in Duitsland de calibratiestandaarden zoveel mogelijk het gehele opwerkproces doorlopen, waardoor impliciet al gedeeltelijk voor de recovery wordt gecorrigeerd. In

Nederland worden calibratiestandaarden meer in zuivere vorm aan de detector aangeboden. Beide benaderingen hebben, afhankelijk van de techniek, voor- en nadelen, maar dit valt buiten de scope van dit rapport. Wel is het belangrijk te weten dat alle in dit rapport gerapporteerde concentraties niet zijn gecorrigeerd voor de 'expliciete' recovery.

Methodes 1 t/m 3 (RIZA)

Alle analyses in zowel afvalwater als oppervlaktewater zijn uitgevoerd in het totale monster, dus zonder filtratie vooraf. De actieve stoffen zijn door middel van off-line Solid Phase Extraction (SPE) geëxtraheerd uit de monsters. 100 ml water is met 0,5 ml interne standaard oplossing geëxtraheerd middels SPE met een geconditioneerde Oasis HLB SPE kolom. Afhankelijk van de herkomst van het monster (oppervlaktewater of afvalwater) zijn aangepaste condities gebruikt (zie bijlage III).

Analyse vond plaats met vloeistofchromatografie (LC) met tandem massaspectrometrie (MS/MS). Voor alle methodes was het injectievolume 25 µl en de kolomtemperatuur 35°C. De guard-kolom, welke voor de analytische kolom zit, is steeds na max. 150 monsterinjecties vervangen. De samenstelling van de eluatiemiddelen is in bijlage III weergegeven, waar ook de gebruikte apparatuur en de massaspectrometrische omstandigheden zijn weergegeven. Per stof worden er meerdere zogenaamde massaovergangen gemeten, ter bevestiging van de aanwezigheid van een stof.

Bij elke meetserie is leidingwater als procedureblanco meegenomen. Ook is er bij elke meetserie een gespiked monster als controlemonster meegenomen. Als spike is 0,5 ml van een 3 µg/l oplossing van een aantal actieve stoffen toegevoegd aan 100 ml monster. Vervolgens zijn de procedureblanco en het controlemonster op dezelfde manier opgewerkt als een monster. De resultaten van de procedureblanco en het controlemonster zijn alleen gebruikt ter controle van de gebruikte chemicaliën en procedures. Er zijn geen correcties uitgevoerd op basis van deze resultaten.

De validatie van de methodes is uitgevoerd door het bepalen van tenminste de volgende prestatiekenmerken: lineariteit, recovery en detectiegrenzen. Lineariteit werd bepaald over het concentratiebereik 0,5-50 ng/l (in het oppervlaktewater monster). Terbutaline, oxolinezuur, doxycycline en tamoxifen waren lineair over een kleiner bereik (bovengrens 5-15 ng/l). Detectiegrenzen zijn bepaald aan de hand van signaal/ruis verhoudingen in een gespiked oppervlaktewater (18,75 ng/l) en een gespiked rwzi-effluent (150 ng/l). De detectiegrens is vastgesteld op een signaal/ruis-verhouding van $S/N = 3$, de bepalingsgrens op $S/N = 10$. De rapportagegrens is vervolgens bepaald door afronding van de bepalingsgrens naar 0,5, 1, 5 of 10 ng/l. De recovery is bepaald in zowel oppervlaktewater als in afvalwater. Hiertoe is een bekende hoeveelheid van de actieve stoffen toegevoegd aan een hoeveelheid oppervlakte- of afvalwater. Na extractie en analyse is vastgesteld hoeveel er van de toegevoegde hoeveelheid is teruggevonden. De recovery in oppervlaktewater is bepaald in een mengsel van Rijn- en Maaswater, met een spikeniveau van 18,75 ng/l. De recovery in afvalwater is bepaald aan de hand van een industrieel effluent, een rwzi-influent en een rwzi-effluent. Hier is op twee niveaus gespiked: 18,75 ng/l en 150 ng/l. De recovery is bepaald in totaal afvalwater (inclusief zwevend stof). Hierdoor kon soms slechts een deel van de bedoelde 100 ml monster worden opgewerkt. Gerapporteerde concentraties van de actieve stoffen in de monsters van de meetcampagne zijn verder niet gecorrigeerd voor de recoverypercentages.

Methodes I t/m IX (DVGW-TZW)

De door DVGW-TZW geanalyseerde actieve stoffen zijn onderverdeeld in 10 groepen al naar gelang de analytische methode die werd toegepast (zie bijlage I). In tabel 2 is een overzicht gegeven met een korte beschrijving van de monstervoorbehandeling en de analysemethoden voor de verschillende groepen. Alle analyses in zowel afvalwater als oppervlaktewater zijn uitgevoerd in het totale monster, dus zonder filtratie vooraf.

Tabel 2

Monstervoorbehandeling en analysemethoden voor actieve stoffen van (dier)geneesmiddelen gemeten met methode I t/m IX

Analysemethode	Beschrijving monstervoorbehandeling en analysemethode
I	Preconcentratie met RP CP18 materiaal bij pH = 3 en derivatisering van zure stoffen met pentafluorobenzylbromide gevolgd door GC-MS analyse (2,3 D als interne standaard). Identificatie op basis van minimaal 4 ionfragmenten.
II	Preconcentratie met PPL bondelut materiaal bij pH = 7 gevolgd door Reversed Phase HPLC-ESI-MS-MS. Identificatie op basis van minimaal één precursorion en twee productionen.
III	Preconcentratie met styreen diphenyl materiaal bij pH = 3 gevolgd door Reversed Phase HPLC-ESI-MS-MS. Identificatie op basis van minimaal één precursorion en twee productionen.
IV-VII	Preconcentratie met Isolut ENV+ materiaal na toevoegen van EDTA en bijstellen tot pH = 5 gevolgd door Reversed Phase HPLC-ESI-MS-MS. De preconcentratie was voor alle stoffen gelijk, de scheiding en detectie verschillenden per groep. Identificatie op basis van minimaal één precursorion en twee productionen, m.u.v. chlooramfenicol (één precursorion en één production).
IX	Preconcentratie met Isolut ENV+ materiaal na toevoegen van EDTA en bijstellen tot pH = 5 gevolgd door Reversed Phase HPLC-ESI-MS-MS. Zowel de preconcentratie als de scheiding en detectie verschillen met de vorige groepen. Identificatie op basis van minimaal één precursorion en twee productionen.

MilliQwater is regelmatig gebruikt als procedureblanco. Er zijn geen signalen in de blanco's gevonden.

Voor elke analytische procedure is als controle kraanwater gespiked met actieve stoffen en op dezelfde manier als de monsters geanalyseerd. Met deze controlemonsters is een lineaire calibratiecurve gemaakt. Bij elke meetserie (10-20 monsters) is telkens opnieuw een gespiked controlemonster meegenomen om de calibratiecurve te controleren.

Omdat de calibratie inclusief de monstervoorbereiding (extractie en eventuele derivatisering) is, wordt gedeeltelijk gecorrigeerd voor onvolledige recoveries. Hiermee wordt echter niet de reductie in recovery door matrix effecten in de oppervlakte- en afvalwater monsters verdisconteerd.

De validatie van de analysemethoden is uitgevoerd met het bepalen van de volgende prestatiekenmerken: lineariteit, detectielimiet en bepalingslimiet, recovery, herhaalbaarheid en de invloed van matrix effecten. De lineariteit is voor bijna alle stoffen goed: tussen 5 en 50 ng/l ($r > 0,99$) en kon zelfs worden vastgesteld tot aan 500 ng/l. De detectiegrenzen en de bepalingslimiet zijn volgens DIN 32645 bepaald. De recovery is bepaald in kraanwater en oppervlaktewater door de blanco monsters te spiken met de analyseren stoffen. De herhaalbaarheid is bepaald door een blanco monster te spiken op een niveau van 25 ng/l en vervolgens 5 maal te analyseren. De statistische spreiding in de resultaten is een maat voor de herhaalbaarheid van de methode. De invloed van matrixeffecten is vastgesteld door de herhaalbaarheid ook te bepalen in leidingwater. Het verschil tussen beide resultaten wordt toegerekend aan matrixeffecten. Gerapporteerde concentraties van de actieve stoffen in de monsters zijn niet gecorrigeerd voor de recovery.

Betrouwbaarheid van methodes (tweedelijns controle)

Teneinde een onafhankelijk (d.w.z. los van de uitgevoerde validatie) inzicht te krijgen in de betrouwbaarheid van verschillende methodes, zijn zowel oppervlaktewater (Naardermeer) als afvalwatermonster gespiked met een aantal actieve stoffen. Deze spikes zijn vervolgens door beide laboratoria met hun eigen methodes geanalyseerd. In de eerste serie (voorjaar) is het oppervlaktewater gespiked met ongeveer 100 ng/l van iedere stof en het afvalwater met ongeveer 500 ng/l. In de tweede serie was dat respectievelijk 200 ng/l en 1.000 ng/l.

Verder is er voor gezorgd dat er enige overlap bestond in de te analyseren stoffen voor beide laboratoria. Hiermee kon bekeken worden in hoeverre reëel in monsters aanwezige actieve stoffen met verschillende methodes worden teruggevonden. Vier actieve stoffen (ibuprofen, sulfamethoxazol, tylosine en terbutaline) zijn in alle monsters met twee verschillende methodes geanalyseerd.

3 Resultaten en discussie

3.1 Chemisch analytische methodes

3.1.1 Validatie van de methodes

Voor alle actieve stoffen zijn detectiegrenzen bepaald in oppervlaktewater (bijlage V). Voor de stoffen gemeten met methode 1 t/m 3 liggen de detectiegrenzen in oppervlaktewater meestal lager dan 1 ng/l (rapportagegrens 5 ng/l). Alleen monensin komt hoger uit op 5 ng/l (rapportagegrens 10 ng/l). Voor oxytetracycline en doxycycline konden geen detectiegrenzen bepaald worden met methode 1, omdat zij op het spikeniveau niet zijn waargenomen. Deze twee stoffen zijn vanwege deze hoge detectiegrenzen verder niet meer meegenomen in de ontwikkeling van deze methode. Voor het afvalwater geldt dat de detectiegrenzen voor bijna alle stoffen lager liggen dan 2 ng/l (rapportagegrens 10 ng/l). Voor acetylsalicylzuur geldt een hogere rapportagegrens van 50 ng/l (bijlage V).

De methodes I t/m IX leveren voor oppervlaktewater detectiegrenzen variërend van ongeveer 1 ng/l tot 10 ng/l op (bijlage V). De rapportagegrens ligt hier tussen de 3 en de 36 ng/l. Bij de verwerking van de resultaten (bijlage VIII) is voor alle stoffen bepaald met methode I t/m IX een detectiegrens van 10 ng/l aangehouden. Voor de afvalwatermonsters komen de detectiegrenzen hoger te liggen, omdat door storings van het zwevend stof in het afvalwater op de analyses, een verdunning (vooraf) noodzakelijk was. Afhankelijk van de ingezette verdunning varieert de gehanteerde detectiegrens bij afvalwater tussen 50 en 100 ng/l.

Naast detectie- en rapportagegrenzen zijn ook de recoveries van alle stoffen voor de gebruikte analysemethodes bepaald [Sacher, 2002; Tiesnitsch, 2002]. Dit geeft voor oppervlaktewater een grote variatie te zien (zie bijlage V-1) van slechts enkele procenten (o.a. voor een aantal röntgencontrastmiddelen) tot meer dan 125 % (chloortetracycline, tylosine (methode 1), acetylsalicylzuur, bezafibraat, pentoxifylline en tamoxifen). De bijzonder lage recoveries van de röntgencontrastmiddelen kunnen veroorzaakt worden door de hoge polariteit en wateroplosbaarheid van deze stoffen. Er is gepoogd om de methode van preconcentreren te optimaliseren, echter zonder succes. De hoge recoveries voor pentoxifylline, bezafibraat en chloortetracycline in oppervlaktewater kunnen in sommige gevallen worden verklaard door de aanwezigheid van lage achtergrondgehalten van deze stoffen in het oorspronkelijke oppervlaktewater.

De recoveries van de stoffen in afvalwater zijn niet onderzocht voor de methodes I t/m IX, omdat het afvalwater voorafgaand aan de voorbereiding werd verdund tot water dat daardoor 'vergelijkbaar' wordt met oppervlaktewater. Voor de methodes 1 t/m 3 zijn wel recovery-experimenten in afvalwater gedaan (zie bijlage V-2). De resultaten zijn echter zeer variabel en bovendien afhankelijk van het soort afvalwater. Naar mate het afvalwater meer 'vervuild' is, neemt de recovery beduidend af. De beste resultaten zijn gevonden in het rwzi-effluent, het effluent dat de meeste gelijkenis vertoont met oppervlaktewater. De recovery van de stoffen in het ongezuiverde stedelijke afvalwater met veel zwevende stof varieert zeer sterk per actieve stof. Het gebruik van totaal afvalwater, inclusief zwevend stof, in een SPE extractie is moeilijk en onvoorspelbaar, waardoor de recovery in een dergelijke matrix laag kan worden. Wel kan gesteld worden dat gerapporteerde concentraties (zonder correctie voor recovery) gezien kunnen worden als

de minimaal aanwezige concentratie van een stof. Duidelijk is dat voor meer nauwkeurige analysesresultaten de methodes nog verdere optimalisatie behoeven. In het huidige project is er voor gekozen om zo breed mogelijk naar de diverse geneesmiddelen te kijken. Door deze brede aanpak is het mogelijk een relatief groot aantal geneesmiddelen mee te nemen, waarvoor eerder nog analysemethodes beschikbaar waren.

3.1.2 Vergelijk van de verschillende analysemethodes

In beide meetseries (voorjaar en najaar) zijn diverse actieve stoffen aan een oppervlaktewater en aan een afvalwater toegevoegd (spike) en tegelijk met de overige monsters geanalyseerd (zie tabel 3). Uit deze zogenaamde tweedelijnscontrole blijkt dat met de beide analysemethodeseries (1 t/m 3 en 1 t/m IX) de gespikede stoffen redelijk in overeenstemming met de geclaimde recoverypercentages teruggevonden zijn. Althans als in beschouwing wordt genomen dat deze methodes nog verre van uitontwikkeld zijn.

Tabel 3
Overzicht van teruggevonden percentages van de stoffen in gespikede oppervlaktewater- en afvalwatermonsters, die als tweedelijns controles zijn toegevoegd

Analysemethode-serie	1 t/m IX		1 t/m 3	
	Oppervlakte-water	Afval-water	Oppervlakte-water	Afval-water
Eerste serie (voorjaar)				
<i>Spike niveau</i>	100 ng/l	500 ng/l	100 ng/l	500 ng/l
Bezafibraat	47%	18%		
Ibuprofen	71%	- ^a	92%	- ^a
Johexol	- ^a	70%		
Oxytetracycline	5%	- ^a		
Penicilline G	- ^a	- ^a		
Fenazon	98%	14%		
Pindolol	51%	- ^a		
Sulfamethoxazole	4%	- ^a	58%	37%
Terbutaline	98%	56%	- ^a	41%
Tweede serie (najaar)				
<i>Spike niveau</i>	200 ng/l	1.000 ng/l	200 ng/l	1.000 ng/l
Amoxicilline	33%	91%		
Atenolol	57%	99%		
Bezafibraat	56%	31%		
Chlooramfenicol	60%	103%		
Dicloxacilline	- ^a	- ^a		
Erytromycine	- ^a	85%		
Ibuprofen	145%	49%	60%	54%
Johexol	80%	150%		
Oxytetracycline	51%	61%		
Penicilline G	13%	24%		
Fenazon	74%	128%		
Pindolol	77%	84%		
Sulfadiazine	34%	66%		
Sulfamethoxazol	31%	145%	75%	24%
Terbutaline	161%	212%	61%	12%
Trimethoprim	71%	186%		

^a Zowel voor het ongespikede als het gespikede materiaal werd een waarde gevonden kleiner dan de rapportagegrens.
Geen percentage gegeven: de actieve stof wordt met deze analysemethode-serie niet gemeten.

Opmerkelijk is dat vooral bij het ruw huishoudelijk afvalwater in de eerste serie zeer lage spikes waarden zijn verkregen en in de tweede serie spikes bij rwzi-effluent waarden opleveren die soms hoger zijn dan 100 %. Hiervoor is alleen een verklaring mogelijk op basis van de slechte recovery van de stoffen door de hoge zwevend stof gehalten in ruw huishoudelijk afvalwater of de hoge achtergrondwaarden aan specifieke actieve stoffen in dit afvalwater. Opvallend is ook dat ibuprofen in de eerste serie afvalwater met beide methodes niet is teruggevonden, en in de tweede serie wel. En een vergelijkbaar resultaat voor penicilline G (analysemethodeserie 1 t/m IX) dat in de

eerste serie noch in het afvalwater, noch in het oppervlaktewater is teruggevonden, terwijl de stof in de tweede serie in beide soorten water wel is teruggevonden.

Voor vier actieve stoffen (ibuprofen, sulfamethoxazol, terbutaline en tylosine) zijn de concentraties in de oppervlaktewatermonsters en afvalwatermonsters met twee verschillende methodes bepaald. De resultaten staan weergegeven in tabel 4 en 5. Voor tylosine en terbutaline komen de resultaten overeen; beide methodes hebben de stoffen niet of onder de detectiegrens van de andere analysemethode aangetoond in de monsters. De resultaten van ibuprofen en sulfamethoxazol kunnen echter behoorlijk verschillen. In een zelfde monster oppervlaktewater wordt de stof door de ene methode wel aangetoond en door de andere niet (tabel 5). Bij afvalwater kunnen de concentraties zeer sterk verschillen vooral in afvalwater met zwevende stof, waarbij de meetwaarden van analysemethodeserie 1 t/m 3 doorgaans veel lager liggen dan analysemethodeserie I t/m IX (tabel 4). Bij de analyses is de aandacht vooral gericht op het betrouwbaar vaststellen van de aan- of afwezigheid van een stof bij lage concentraties. Indien concentraties juist ver bóven het lineaire bereik van de analysemethode lagen is steeds verdund. Helaas is de verdunning niet altijd ver genoeg geweest, zodat er in die gevallen dus sprake kan zijn van een onderschatting van de werkelijke concentratie. Dit is het geval bij ibuprofen in afvalwater, gemeten met methodes 3. Daarom is gekozen voor de resultaten van methode I, als de gerapporteerde concentraties van ibuprofen met methode I ruim boven de 200 ng/l uitkomen.

Tabel 4

Gemeten concentraties (ng/l) in afvalwater van vier actieve stoffen, gemeten met twee verschillende analysemethodes

Stedelijk afvalwater	Analyse-methode*	Locatie													
		HHW	HHW	BVW infl	BVW effl	BVW mbr	EHV infl	EHV infl	EHV effl	EHV effl	ELB infl	ELB effl	KRL infl	KRL infl	
Ibuprofen	3	490	220	99	<10	(0,2)	580	1.300	330	280	890	180	710	170	
	I	17.000	3.100	6.200	760	300	4.600	1.500	290	720	8.500	240	3.800	4.500	
Sulfamethoxazol	1	640	(3,1)	88	63	56	250	38	120	75	250	210	440	100	
	IV	140	<50	140	120	94	130	120	98	87	200	110	140	120	
Tylosine	1	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	(3,6)	13	<10	220	<10	<10	
	V	<50	<50	<100	<50	<50	<100	<100	<100	<50	<100	120	<100	<100	
Terbutaline	1	22	<10	(3)	<10	(0,8)	18	10	(6,8)	(2,3)	12	(8)	16	(6,8)	
	II	<100	<50	<100	<50	<50	<100	<100	<100	<50	<100	<100	<100	<100	
Stedelijk / bedrijfs-afvalwater	Analyse-methode*	KRL effl	KRL effl	FZH	HOS	HSP	ZKH	PHC	PHS effl	FRL	PAL	TRV	TRV		
Ibuprofen	3	37	<10	3.400	310	180	450	2.700	<10	<10	<10	(1,7)	(8,6)		
	I	120	170	14.000	1.700	4.400	3.900	8.600	84	-	-	-	-		
Sulfamethoxazol	1	200	98	360	(9,8)	1.000	3.000	42	<10	<10	<10	<10	4,3		
	IV	130	150	310	47.000	570	24.000	220	<100	<50	<50	<10	<50		
Tylosine	1	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10		
	V	<100	<50	<100	<100	<100	<100	<100	<100	<50	<50	<10	<50		
Terbutaline	1	(5,6)	(1,2)	(1,2)	(8,8)	11	53	<10	<10	<10	<10	<10	<10		
	II	<50	<50	<100	<100	<100	<100	<100	<100	-	-	<10	-		

* nummering van de analysemethodes volgens bijlage I.
- niet gemeten.

Tabel 5

Gemeten concentraties (ng/l) in oppervlaktewater van vier actieve stoffen, gemeten met twee verschillende analysemethodes

Actieve stof	Analyse- methode*	Locatie											
		LOB	EYS	MAA	NRD	LUN	KROM	KEI	SOD	BAR	KET	PKN	TVB
<i>Voorjaar</i>													
Ibuprofen	3	16	41	14	<0,20	30	<0,20	25,5	45	<0,20	11	-	-
	I	20	35	29	<10	49	15	22	61	12	13	-	-
Sulfamethoxazol	1	21	2,6	13	<0,80	1,3	17	18	18	2,0	24	-	-
	IV	<10	<10	<10	<10	<10	<10	10	(9,5)	<10	(9,1)	-	-
Tylosine	1	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	-	-
	V	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-	-
Terbutaline	1	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	-	-
	II	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-	-
<i>Najaar</i>													
Ibuprofen	3	<0,2	50	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	-	-	-	-	<0,20	<0,20
	I	<10	110	71	<10	<10	<10	-	-	-	-	<10	<10
Sulfamethoxazol	1	50	12	<10	0,40	3,4	43	-	-	-	-	41	<10
	IV	36	<10	85	<10	<10	25	-	-	-	-	<10	<10
Tylosine	1	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	-	-	-	-	<0,60	<0,60
	V	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-	-	-	-	<10	<10
Terbutaline	1	<0,80	2,5	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	-	-	-	-	<0,80	<0,80
	II	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-	-	-	-	<10	<10

* nummering van de analysemethodes volgens bijlage I.

- niet gemeten.

Met de soms uiteenlopende resultaten van de twee methodes doet zich uiteraard de vraag voor, welk getal is nu het meest betrouwbaar. Op dit moment is nog onvoldoende bekend om de bron van de verschillen in de resultaten te kunnen verklaren. Bij het beschrijven van de resultaten moet soms geconstateerd worden dat de meetwaarden van beide methodes te ver uit elkaar liggen om het gebruik van het gemiddelde te rechtvaardigen. Mede gezien de beschreven resultaten van de validatie van de methodes is er in zo'n geval voor gekozen om de laagste waarde te gebruiken in de verdere rapportage. In het geval beide methodes een meetwaarde boven de detectielimiet rapporteren, kan in ieder geval worden gesteld dat de stof aanwezig is in een concentratie op het niveau van de laagste waarde. Mogelijk is de concentratie zelfs hoger. In het geval dat met slechts één methode een actieve stof wordt gedetecteerd en met de andere methode een waarde onder de detectiegrens, wordt gekozen voor de gerapporteerde waarde (boven de detectiegrens). De reden hiervoor is dat de detectietechniek (massaspectrometrie), die in alle methodes gebruikt is, zeer selectief kan worden ingesteld. De stof wordt geïdentificeerd op basis van de retentietijd en van het massaspectrum. Het massaspectrum wordt beoordeeld op meerdere massa's waarbij gekeken wordt naar een specifiek afbraakpatroon dat is vastgesteld aan de hand van de zuivere stof. Alleen wanneer een stof op een bepaald tijdstip de detector bereikt en een specifiek afbraakpatroon vertoont wordt deze als zodanig geïdentificeerd. De kans op een vals positieve melding is daardoor betrekkelijk klein. Daar staat tegenover dat reeds kleine verstoringen een vals negatieve melding kunnen veroorzaken met name bij meting op laag niveau. Om die reden is er voor gekozen om een positieve waarneming (boven de detectielimiet) de voorkeur te geven boven een negatieve waarneming (beneden de detectielimiet).

Deze resultaten, samen met de boven besproken validatie van de methodes, laten zien dat de chemisch analytische methodes voor geneesmiddelen nog lang niet uitontwikkeld zijn (zoals dat voor bijvoorbeeld de meeste methodes voor bestrijdingsmiddelen wel het geval is). Bij de verdere beschrijving van de resultaten wordt om die reden gewerkt met ranges van concentraties in plaats van precieze concentratie. De gerapporteerde concentraties zijn wel opgenomen en zijn te vinden in bijlagen VI en VIII. Over het algemeen kan gezegd worden dat voor een inventariserende studie zoals deze, de methodes in staat zijn om stoffen aan te tonen en een goede schatting van de aangetroffen concentratierange te geven.

Highlights analysemethodes

- Voor een groot aantal actieve stoffen uit geneesmiddelen waren nog geen chemisch analytische methodes voorhanden en zijn nieuwe methodes ontwikkeld in dit onderzoek.
- De meeste methodes zijn echter nog niet volledig uitontwikkeld, identificatie van de stoffen gaat goed maar de kwantificering moet nog verder verbeterd worden. Recoveries variëren van erg laag (enkele %) tot extreem hoog (> 150 %).
- Gemeten concentraties van de actieve stoffen in afvalwater en oppervlaktewater moeten als globale indicatie van de concentratieranges gezien worden.

3.2 Afvalwater

Om een inzicht te krijgen welke geneesmiddelen in welke hoeveelheden worden geloosd bij enkele potentiële emissiebronnen zijn afvalwatermonsters genomen van huishoudelijk rioolwater in een woonwijk, van influenten en effluenten van rwzi's, bedrijfsafvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische productiebedrijven en viskwekerijen. Hieronder wordt een algemeen overzicht gegeven van de verkregen resultaten. Alle meetresultaten staan gedetailleerd vermeld in bijlage VI. De algemene parameters pH, onopgeloste bestanddelen en CZV geven een beeld van de representativiteit van de watermonsters voor die bepaalde bemonsteringslocatie. Dit beeld van de representativiteit is voor alle afvalwaterbemonsteringen goed te noemen met uitzondering van het hoge gehalte aan onopgeloste bestanddelen in het afvalwater van één van de farmaceutische bedrijven (PHS-effluent).

3.2.1 Communaal rioolwater

In tabel 6 staan per groep geneesmiddel de gemeten ranges en het totaal aantal uitgevoerde metingen (n), alsmede het aantal metingen, waarbij de actieve stof van het geneesmiddel kon worden aangetoond (n > dl) voor het ruwe rioolwater uit een woonwijk (HHW) en het influent en effluent van de vier rwzi's (EHV, ELB, KRL, BVW).

In het rioolwater van de *woonwijk* worden overeenkomstig de verwachting pijnstillers, cholesterolverlagende middelen, β -blokkers en anti-epileptica aangetroffen. Bij de pijnstillers betreft het vooral de stoffen acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen, naproxen en paracetamol, die vrij algemeen in huishoudens gebruikt worden. Bij de β -blokkers zijn het vooral de stoffen atenolol en sotalol die in de hoogste concentraties aanwezig zijn. Bij cholesterolverlagende middelen is het met name gemfibrozil. Van de gemeten anti-epileptica primidon en carbamazepine wordt alleen deze laatste aangetroffen. De meeste van deze aangetoonde stoffen komen in concentraties van 0,5-45 $\mu\text{g/l}$ in het rioolwater van een woonwijk voor. In veel lagere concentraties zijn nog aantoonbaar enkele antibiotica (o.a. trimethoprim),

röntgencontrastmiddelen (jopromide en jomeprol) en lidocaïne als verdovingsmiddel.

In het rioolwater werden de geselecteerde stoffen uit de stofgroepen vaatverwijdende middelen, middelen tegen astma/bronchitis, cytostatica, antihormonen en psychofarmaca niet aangetoond.

Voor zover bekend zijn er geen andere meetgegevens van geneesmiddelen in het afvalwater van huishoudens bekend.

Het *influent* van de vier bemonsterde *rwzi's* vertoont grote overeenkomst met het hierboven gepresenteerde ruwe rioolwater uit een woonwijk. Er zijn ook verschillen zoals de hogere concentraties antibiotica en joodhoudende röntgencontrastvloeistoffen in het *rwzi*-influent. Het betreft met name de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, johexol en jomeprol. Hoogste concentratie is waargenomen bij het *rwzi*-influent EHV met 11 µg/l jomeprol. Het afvalwater van het plaatselijke ziekenhuis HOS bevatte ook een grote hoeveelheid jomeprol (760 µg/l). De verwijdering van jomeprol in de *rwzi* EHV is minder dan 10 %.

In alle monsters van *rwzi*-influent zijn de antibiotica anhydro-erytromycine, azitromycine, claritromycine, sulfamethoxazol en trimethoprim aanwezig in concentraties tot 500 ng/l. Daarnaast worden er incidenteel hoge piekconcentraties aan oxytetracycline (4.400 en 1.300 ng/l respectievelijk voor *rwzi* ELB en KRL) en flumequine (1.400 ng/l voor ELB) gemeten. Onduidelijk is welke emissiebronnen verantwoordelijk zijn voor deze hoge piekconcentraties van deze antibiotica. Gedacht kan worden aan bedrijven in de (sier)vis- en veeteelt, waarin deze stoffen als diergeneesmiddel wordt toegepast.

De concentratie carbamazepine (tot 2.000 ng/l) is in het *rwzi*-influent beduidend lager dan de gemeten waarden in de woonwijk. Het andere anti-epilepticum primidon wordt in alle *rwzi*-influent monsters in lage concentraties aangetoond. Dit geldt ook voor het middel lidocaïne, dat bij verdoving wordt toegepast. Ook in het *rwzi*-influent werden de geselecteerde stoffen uit de groepen vaatverwijdende middelen, antihormonen, cytostatica en psychofarmaca niet gedetecteerd.

In het buitenland, met name in Duitsland, zijn in het verleden monitoring-onderzoeken uitgevoerd naar de aanwezigheid van enkele antibiotica, pijnstillers, röntgencontrastmiddelen, cholesterolverlagende middelen, β-blokkers, cytostatica en een anti-epilepticum [Stumpf *et al.*, 1996; Ternes, 1998; Ternes en Hirsch, 2000]. Overzichten van de concentratieranges zijn gemaakt door Derksen *et al.* (2000) en Heberer (2002).

Tabel 6

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen binnen een groep geneesmiddelen in rioolwater van een woonwijk (HHW) en het influent/effluent van *rwzi's* (BVW, EHV, ELB, KRL)

Geneesmiddelengroep (aantal onderzochte actieve stoffen)	Woonwijk		Influent <i>rwzi</i>		Effluent <i>rwzi</i>	
	range ng/l	n (n>dl)	range ng/l	n (n>dl)	range ng/l	n (n>dl)
Antibiotica (51)	<dl - 640	94 (6)	<dl - 4.400	282 (33)	<dl - 520	282 (41)
Antiparasitaire middelen (1)	<dl	2 (0)	<dl - 15	6 (3)	<dl	6 (0)
Coccidiostatica (3)	<dl - 36	6 (2)	<dl - 41	18 (7)	<dl - 18	18 (3)
Analgetica (pijnstillers) (11)	<dl - 45.000	22 (10)	<dl - 16.000	66 (30)	<dl - 1.300	66 (21)
Röntgencontrastmiddelen (10)	<dl - 1.100	20 (6)	<dl - 11.000	60 (30)	<dl - 10.000	60 (22)
Cholesterolverlagende middelen (7)	<dl - 2.500	14 (2)	<dl - 7.700	42 (8)	<dl - 1.200	42 (7)
Vaatverwijdende middelen (1)	<dl	2 (0)	<dl	6 (0)	<dl	6 (0)
β-blokkers (7)	<dl - 2.500	14 (7)	<dl - 1.800	42 (20)	<dl - 1.600	42 (21)
Middelen tegen astma/bronchitis (2)	<dl - 22	4 (1)	<dl	12 (0)	<dl	12 (0)
Cytostatica (2)	<dl	4 (0)	<dl	12 (0)	<dl	12 (0)
Anti-epileptica (2)	<dl - 9.500	4 (2)	<dl - 2.000	12 (7)	<dl - 1.000	12 (9)
Antihormonen (1)	<dl	2 (0)	<dl	6 (0)	<dl	6 (0)
Psychofarmaca (1)	<dl	2 (0)	<dl	6 (0)	<dl	6 (0)
Verdovingsmiddelen (1)	<dl - 16	2 (1)	<dl - 64	6 (5)	16 - 120	6 (6)
Overigen (2)	<dl	4 (0)	<dl	12 (0)	<dl - 4	12 (0)

Het verwijderingsrendement van geneesmiddelen door het biologische zuiveringsproces in een rwzi verschilt sterk per stofgroep en binnen de stofgroep sterk per individuele actieve stof. In tabel 7 zijn de verwijderingspercentages van een aantal actieve stoffen gegeven.

Pijnstillers, die in hoge concentraties voorkomen in stedelijk rioolwater (tot 16 µg/l), worden tijdens het biologisch zuiveringsproces in een rwzi efficiënt verwijderd. In het bijzonder paracetamol waarvoor een verwijderingspercentage kan worden berekend van meer dan 99 %. Enkele röntgencontrastmiddelen, zoals jomeprol en amidotrizoïnezuur, worden zeer slecht door een rwzi verwijderd. De andere röntgencontrastmiddelen voor ongeveer de helft. Een zelfde beeld geven de β-blokkers, met een laag verwijderingspercentage voor sotalol en de andere gemeten β-blokkers worden met de helft gereduceerd. Antibiotica worden doorgaans slecht (< 25 %) in een rwzi verwijderd met uitzondering van oxytetracycline. Opgemerkt dient te worden dat het verwijderingspercentage van oxytetracycline is gebaseerd op twee hoge piekconcentraties, aangezien bij de overige metingen de concentraties oxytetracycline onder de detectiegrens lagen. De cholesterolverlagende middelen bezafibraat en gemfibrozil werden voor meer dan 70 % verwijderd, terwijl de concentratie van het anti-epilepticum carbamazepine in een rwzi werd gehalveerd. Bovengenoemde verwijderingspercentages van de diverse groepen geneesmiddelen in een rwzi komen met uitzondering van carbamazepine goed overeen met de door Ternes (1998) berekende verwijdering in een rwzi. De verwijdering van carbamazepine in een rwzi ligt in andere onderzoeken doorgaans lager (< 10 %).

Tabel 7

Verwijderingsefficiëntcy van de meest aangetoonde actieve stoffen uit geneesmiddelen in rwzi's (BVW, EHV, ELB, KRL)

Geneesmiddelengroep	Verwijderingsrendement rwzi*	
	range %	mediaan
<i>Antibiotica</i>		
Azitromycine	22 - 59	27
Clarithromycine	6 - 63	19
Oxytetracycline	89 - 96	92
Sulfamethoxazol	2 - 43	25
Trimethoprim	13 - 49	23
<i>Analgetica (pijnstillers)</i>		
Acetylsalicylzuur	97 - 99	99
Diclofenac	48 - 67	60
Ibuprofen	52 - 96	95
Naproxen	93 - 98	95
Paracetamol	100	100
<i>Röntgencontrastmiddelen</i>		
Amidotrizoïnezuur	7 - 22	8
Jomeprol	3 - 86	9
Jopromide	50 - > 71	61
<i>Cholesterolverlagende middelen</i>		
Bezafibraat	> 52 - > 85	> 69
Gemfibrozil	25 - 95	76
<i>β-blokkers</i>		
Atenolol	42 - 77	55
Metoprolol	26 - 57	51
Propranolol	69 - 71	70
Sotalol	8 - 12	11
<i>Anti-epileptica</i>		
Carbamazepine	10 - 65	50

* Negatieve verwijderingsrendementen zijn weggelaten.

3.2.2 Ziekenhuizen

Het afvalwater van de regionale ziekenhuizen FZH, HOS en HSP en het academisch ziekenhuis ZKH wordt gekenmerkt door hogere concentraties van en andersoortige antibiotica dan toegepast in huishoudens. Ook komen bij ziekenhuizen zeer hoge concentraties röntgencontrastmiddelen in afvalwater voor, komen kleine hoeveelheden cytostatica vrij en zijn de middelen lidocaïne (verdovingsmiddel) en salbutamol (middel tegen astma/bronchitis) in hogere concentraties in het ziekenhuisafvalwater aanwezig dan in stedelijk/huishoudelijk rioolwater.

Per ziekenhuis kan het gebruik van antibiotica sterk verschillen, zowel wat betreft type antibioticum als de concentratie in het geloosde afvalwater. De in stedelijk rioolwater aangetroffen antibiotica anhydro-erytromycine, claritromycine, sulfamethoxazol en trimethoprim (tot 500 ng/l) komen in het ziekenhuisafvalwater in aanzienlijk hogere concentraties (tot enkele tientallen µg/l) voor. Daarnaast zijn ook andere antibiotica in het ziekenhuisafvalwater aanwezig, zoals chlooramfenicol, ciprofloxacine, clindamycine, metronidazol, norfloxacin en sulfadiazine. Ook de concentraties van deze antibiotica liggen in de µg/l-range met een uitschieter van 240 µg/l voor ciprofloxacine. Het antibioticum oxytetracycline, dat bij enkele rwzi-influenten in sterk verhoogde concentraties is aangetroffen, lag in het afvalwater van de bemonsterde ziekenhuizen onder de detectiegrens.

De röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur zijn tot zeer hoge concentraties gemeten in het afvalwater van ziekenhuizen. De hoogste meetwaarden werden bepaald voor 1,1 mg/l voor johexol, 760 µg/l voor jomeprol, 400 µg/l voor joxaglinezuur en 1,0 mg/l voor joxitalaminezuur. Opmerkelijk is dat deze laatst twee genoemde röntgencontrastmiddelen niet of maar zeer beperkt zijn aangetoond in stedelijk rioolwater.

De concentratieranges van de cholesterolverlagende middelen, de hart- en vaatmiddelen en de anti-epileptica in ziekenhuisafvalwater zijn vergelijkbaar met die van stedelijk rioolwater.

De geselecteerde cytostatica cyclofosfamide en ifosfamide worden in drie van de acht monsters ziekenhuisafvalwater aangetroffen tot een concentratie van 1.400 ng/l.

Salbutamol (middel tegen astma en bronchitis) is in ziekenhuisafvalwater aangetoond tot 3.400 ng/l en lidocaïne, dat als verdovingsmiddel gebruikt wordt, tot 10 µg/l.

Tabel 8

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen binnen een groep geneesmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen (FZH, HOS, HSP, ZKH)

Geneesmiddelengroep (aantal onderzochte actieve stoffen)	Ziekenhuis	
	range ng/l	n (n>dl)
Antibiotica (51)	<dl - 240.000	137 (28)
Antiparasitaire middelen (1)	<dl	4 (0)
Coccidiostatica (3)	<dl - 200	12 (3)
Analgetica (pijnstillers) (11)	<dl - 73.000	44 (20)
Röntgencontrastmiddelen (10)	<dl - 1.100.000	40 (21)
Cholesterolverlagende middelen (7)	<dl - 6.900	28 (5)
Vaatverwijdende middelen (1)	<dl	4 (0)
β-blokkers (7)	<dl - 3.700	28 (13)
Middelen tegen astma/ bronchitis (2)	<dl - 3.400	8 (5)
Cytostatica (2)	<dl - 1.400	8 (3)
Anti-epileptica (2)	<dl - 740	8 (4)
Antihormonen (1)	<dl	4 (0)
Psychofarmaca (1)	<dl	4 (0)
Anaesthetica (verdovingsmiddelen) (1)	110 - 10.280	4 (4)
Overigen (2)	<dl	8 (0)

3.2.3 Farmaceutische bedrijven

De resultaten van de twee bemonsterde farmaceutische productiebedrijven PHC en PHS worden separaat gepresenteerd, aangezien het type afvalwater

sterk van elkaar verschilt. PHC loost afhankelijk van het batchgewijze productieproces van een bepaald geneesmiddel het (tweede) spoelwater op een gemeentelijk rioelstelsel, waarna het gezamenlijk met het gemeentelijk rioelwater biologisch wordt gezuiverd in een rwzi. PHS behandelt haar bedrijfsafvalwater in een eigen biologische afvalwaterzuiveringsinstallatie (awzi) en loost dit gezuiverde effluent rechtstreeks op oppervlaktewater. Het betreft bij beide bedrijven slechts één afvalwatermonster, dat bij PHC is samengesteld uit een groot aantal steekmonsters gedurende drie uur en bij PHS uit een debietproportioneel etmaalmonster.

Tabel 9
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen binnen een groep geneesmiddelen in het ruwe afvalwater (PHC) en awzi-effluent (PHS) van twee farmaceutische bedrijven

Geneesmiddelengroep (aantal onderzochte actieve stoffen)	Ruw afvalwater PHC range ng/l	Effluent awzi PHS range ng/l
Antibiotica (51)	<dl - 520	<dl
Antiparasitaire middelen (1)	<dl	<dl
Coccidiostatica (3)	<dl	<dl
Analgetica (pijnstillers) (11)	<dl - 8.600	<dl - 84
Röntgencontrastmiddelen (10)	<dl - 230	<dl - 540
Cholesterolverlagende middelen (7)	<dl - 15.000	<dl - 140
Vaatverwijdende middelen (1)	<dl	<dl
β-blokkers (7)	<dl - 340	<dl
Middelen tegen astma/bronchitis (2)	<dl	<dl
Cytostatica (2)	<dl	<dl
Anti-epileptica (2)	<dl - 510	<dl
Antihormonen (1)	200	<dl
Psychofarmaca (1)	450	<dl
Verdoovingsmiddel (1)	<dl	<dl
Overigen (2)	<dl	<dl

In het geloosde afvalwater van PHC op de gemeentelijke riolering worden enkele antibiotica (sulfamethoxazol en trimethoprim), de in de huishoudens toegepaste analgetica, een röntgencontrastmiddelen, β-blokkers en een anti-epilepticum in concentraties die vergelijkbaar of lager zijn dan in stedelijk rioelwater. In tegenstelling tot rioelwater werd in het bedrijfsafvalwater van PHC lage concentraties tamoxifen en diazepam aangetoond. De concentratie aan het cholesterolverlagende middel gemfibrozil was in het bedrijfsafvalwater aanzienlijk hoger 15.000 ng/l in vergelijking met de mediane waarde in stedelijk rioelwater (2.900 ng/l).

De concentratie van geneesmiddelen in het biologisch gezuiverde bedrijfsafvalwater van het farmaceutisch bedrijf PHS lag met uitzondering van enkele lage waarden (voor johexol en bezafibraat) doorgaans onder de detectiegrens.

3.2.4 Viskwekerijen

Het afvalwatermonster van een groothandel in tropische vissen (TRV) en twee viskwekerijen van consumptievis zoals paling (PAL) en forel (FRL), is via steekbemonstering verkregen. Het bedrijfsafvalwater van TRV is ook een tweede keer bemonsterd om de hoge aangetroffen concentraties antibiotica uit de eerste bemonstering te kunnen verifiëren. Ook in het tweede afvalwatermonster zijn hoge concentraties antibiotica aangetoond. Te noemen zijn de antibiotica clindamycine (12 µg/l), enrofloxacin (41 µg/l), flumequine (11 µg/l), lincomycine (12 µg/l), oxytetracycline (120 µg/l), tetracycline (17 µg/l) en het coccidiostaticum dimitridazol (14 µg/l). Andere antibiotica, zoals anhydro-erytromycine, chlooramfenicol, chloortetracycline, ciprofloxacin, sulfadiazine en malachietgroen werden in lagere concentraties aangetroffen. Het lozingspatroon van deze groothandel TRV is onbekend, maar zal naar verwachting batchgewijs plaats vinden overeenkomstig het periodiek legen van de waterbakken. Afhankelijk van de aanvoer en doorlooptijd in de verkoop van de siervissen zullen de waterbakken, die gebruikt

worden voor transport en quarantaine, om een bepaalde tijd geloosd worden. Om ziekten bij deze tropische vissen te voorkomen wordt preventief antibiotica aan dit water gedoseerd. Dit bedrijfsafvalwater van de groothandel in tropische vissen (TRV) werd zonder aanvullende (biologische) zuivering rechtstreeks geloosd op oppervlaktewater. Benedenstreams van dit lozingspunt werden in het ontvangende oppervlaktewater hoge concentraties (in µg/l) aan dezelfde antibiotica aangetroffen (bijlage VIII). Opmerkelijk was de hoge concentratie van 57 µg/l voor oxytetracycline. Andere geneesmiddelen zijn niet of in geen noemenswaardige hoeveelheden in het bedrijfsafvalwater van TRV aangetroffen. In de twee monsters bedrijfsafvalwater van de viskwekerijen van de consumptievis FRL en PAL zijn geen noemenswaardige hoeveelheden geneesmiddelen c.q. antibiotica aangetoond. De hoogst gevonden concentratie was 99 ng/l voor malachietgroen bij de forellenkwekerij.

Tabel 10

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen binnen een groep geneesmiddelen in het bedrijfsafvalwater van een groothandel in tropische siervissen (TRV) en kwekerijen van consumptievis (PAL en FRL)

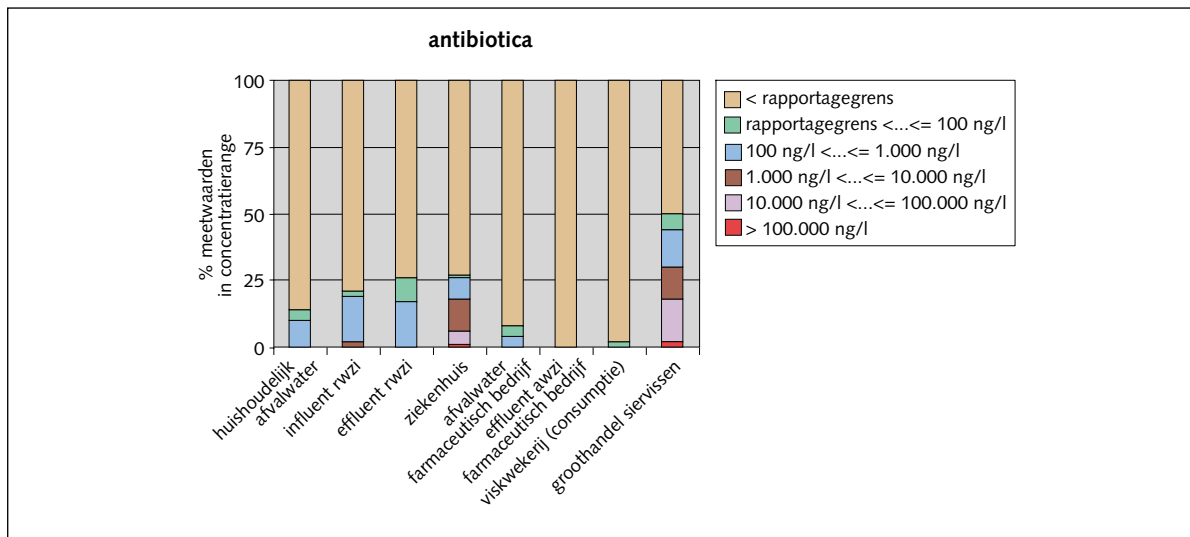
Geneesmiddelengroep (aantal onderzochte actieve stoffen)	Groothandel in siervissen (TRV)		Viskwekerijen van consumptievis (PAL en FRL)	
	range ng/l	n (n>dl)	range ng/l	n (n>dl)
Antibiotica (51)	<dl - 120.000	94 (25)	<dl - 13	102 (14)
Antiparasitaire middelen (1)	<dl	2 (0)	<dl	2 (0)
Cocciostatica (3)	<dl - 14.000	6 (2)	<dl	6 (0)
Overigen (2)	56 - 260	2 (2)	<dl - 99	2 (1)

3.2.5 Emissiebronnen

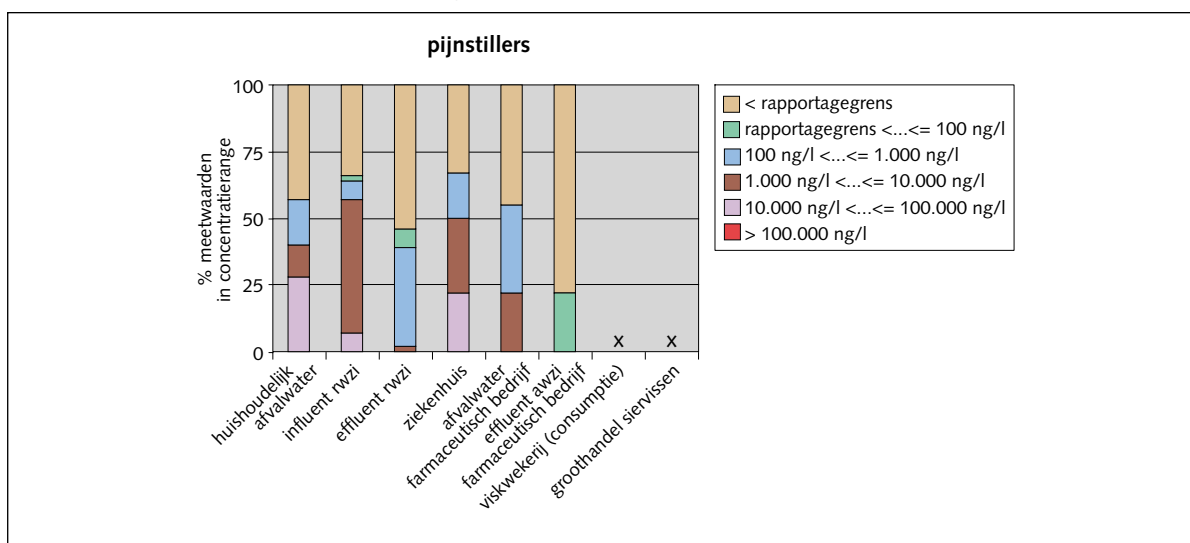
Bij vergelijking van de potentiële emissiebronnen per groep geneesmiddel blijken de concentraties in het te lozen afvalwater sterk te kunnen verschillen. In de figuren 2 t/m 6 worden de gemeten concentraties in de verschillende typen bemonsterd afvalwater gepresenteerd voor antibiotica, pijnstillers, röntgencontrastmiddelen, cholesterolverlagende middelen en β-blokkers. Hierbij zijn de concentraties onderverdeeld in groepen naar analogie van bijlage VI: < rapportagegrens, rapportagegrens < ... < 100 ng/l, 100 ng/l ... 1.000 ng/l, 1.000 ng/l ... 10.000 ng/l, 10.000 ... 100.000 ng/l en > 100.000 ng/l. In de figuren zijn per groep alle geneesmiddelen meegenomen die ten minste één keer in één van de afvalwaterstromen zijn aangetroffen. M.a.w. als een geneesmiddel in dit onderzoek in geen enkel afvalwatermonster kon worden aangetoond (altijd < dl) dan is deze stof niet meegenomen bij de berekening van de percentages in onderstaande figuren. Bij antibiotica (figuur 2) komen de hoge concentratieranges bij ziekenhuizen en een groothandel van siervissen goed tot uitdrukking alsmede de aangetroffen lage concentraties voor de bemonsterde farmaceutische bedrijven en viskwekerijen voor consumptievis. Het influent en effluent van de rwzi's laten weinig verschil zien, dus een laag verwijderingsrendement. Dit beeld is geheel anders bij de pijnstillers (figuur 3). De rwzi is goed in staat om een aanzienlijke reductie te bewerkstelligen. Opmerkelijk zijn de vergelijkbare concentratieranges van pijnstillers in huishoudens en ziekenhuizen, die beide bij lozing in een gemeentelijk rioolstelsel worden verdund met bedrijfsafvalwater en regenwater tot lagere meetwaarden. Deze verdunding is ook duidelijk te zien bij vergelijking van de concentratieranges van röntgencontrastmiddelen van ziekenhuizen met die van rwzi-influenten. Het zuiveringsrendement van een rwzi voor dit soort stoffen is nihil. Ook in het watermilieu komen de röntgencontrastmiddelen algemeen voor (zie paragraaf 3.4.3. Omdat röntgencontrastmiddelen naar verwachting alleen in speciale afdelingen van een ziekenhuis worden toegepast, zullen allereerst de mogelijkheden voor opvang en afvoer van röntgencontrastvloei-stoffen nagegaan dienen te worden voor een sterke reductie van de

geloosde hoeveelheid van deze stoffen op de riolering. In de figuren 5 en 6 zijn de concentratieranges gegeven van achtereenvolgens de cholesterolverlagende middelen en β -blokkers. Beide groepen geneesmiddelen komen algemeen voor bij de bemonsterde emissiebronnen en worden redelijk verwijderd in een rwzi.

Figuur 2
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in antibiotica in afvalwater van de verschillende emissiebronnen

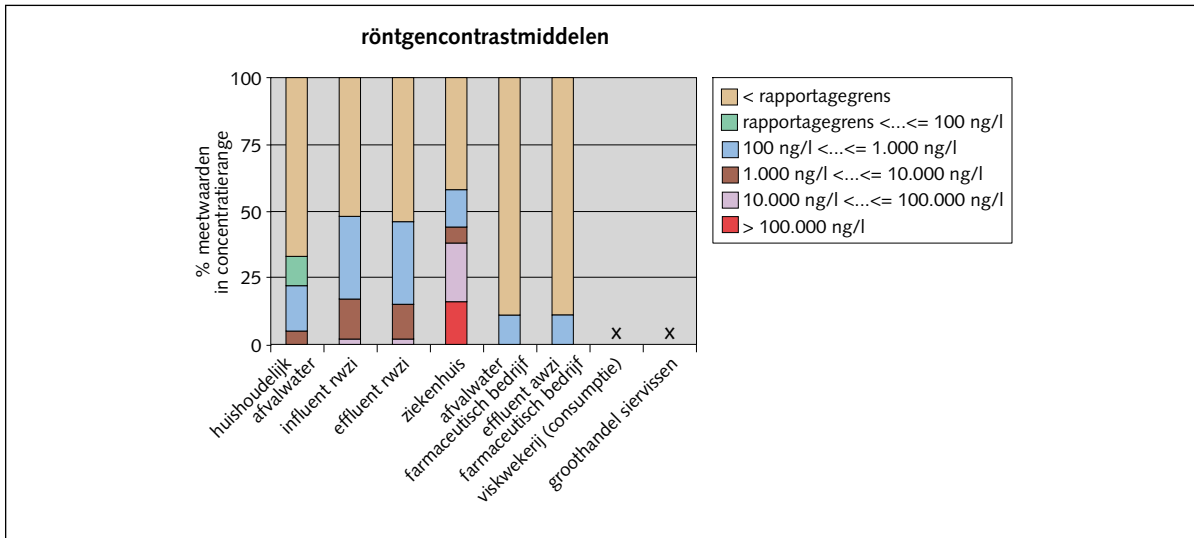


Figuur 3
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in pijnstillers in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



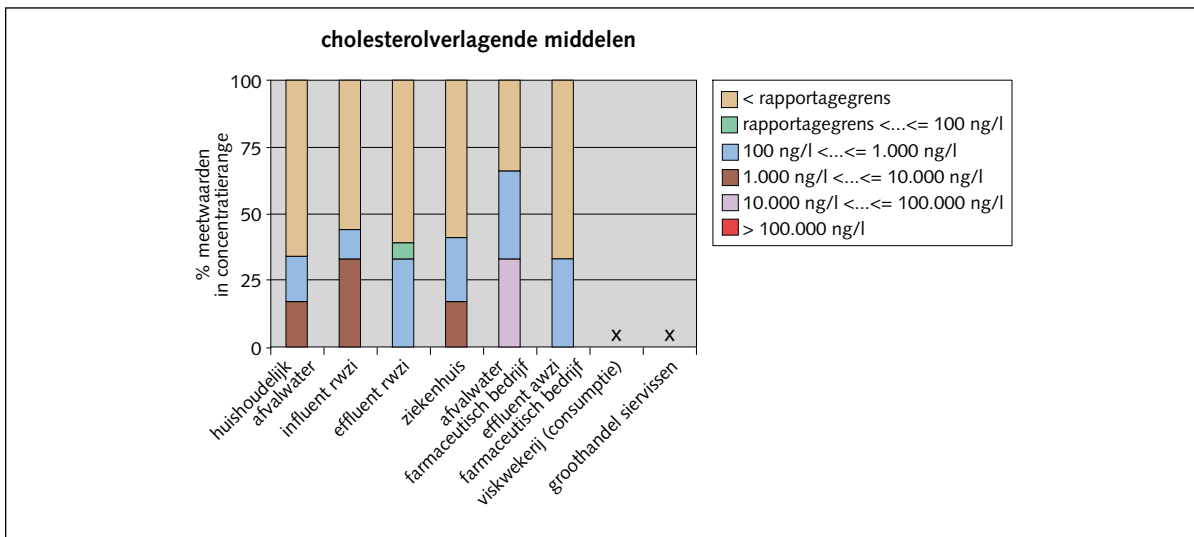
Figuur 4

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in röntgencontrastmiddelen in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



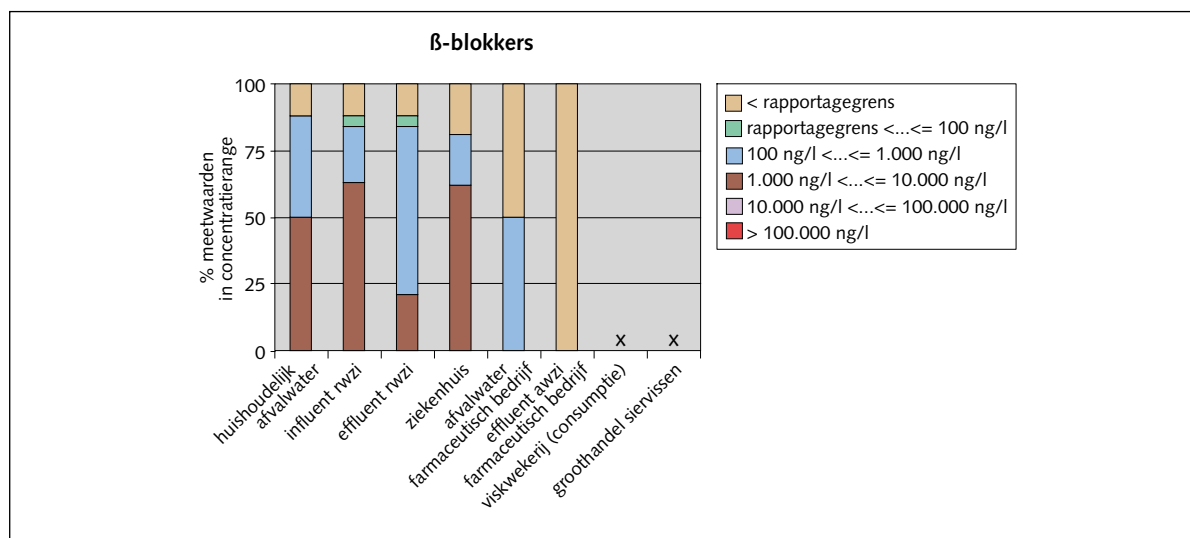
Figuur 5

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in cholesterolverlagende middelen in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



Figuur 6

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in β -blokkers in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



Highlights voorkomen in afvalwater

- Afvalwater van een woonwijk bevat overeenkomstig het algemene gebruik in huishoudens pijnstillers, cholesterolverlagende middelen, β -blokkers en anti-epileptica tot enkele (tientallen) $\mu\text{g/l}$. Antibiotica, röntgencontrastmiddelen en middelen toegepast bij verdoving zijn wel aantoonbaar, maar in veel lagere concentraties.
- Het stedelijk rioolwater en rwzi-influenten vertonen een grote overeenkomst met het afvalwater uit een woonwijk, maar de concentraties van enkele specifieke antibiotica en joodhoudende röntgencontrastmiddelen zijn hoger. Ook worden op een aantal locaties incidenteel hoge concentraties aan specifieke antibiotica waargenomen, die mogelijk het gevolg zijn van het gebruik als diergeneesmiddel in vee of (sier)visteelt.
- Het verwijderingsrendement van geneesmiddelen in een rwzi verschilt sterk per stofgroep en binnen de stofgroep sterk per individuele actieve stof. Onder de heersende omstandigheden worden de joodhoudende röntgencontrastmiddelen zeer slecht (< 10 %) verwijderd, gevolgd door antibiotica (< 25 %) en antiepileptica, β -blokkers en cholesterolverlagende middelen (10-80 %). De in huishoudens meest gebruikte pijnstillers worden in een rwzi > 95 % verwijderd resulterend in concentraties < detectiegrens tot enkele honderden ng/l in het rwzi-effluent.
- Geneesmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen kunnen sterk verschillen per bedrijf zowel wat betreft het type geneesmiddel als de concentratie in het te lozen afvalwater. Oorzaak hiervan ligt in het feit dat de aankoop/toepassing van het geneesmiddel, het productieproces en de lozings situatie erg specifiek zijn.
 - Het afvalwater van ziekenhuizen wordt gekenmerkt door hogere concentraties joodhoudende contrastvloeistoffen en het gebruik van andersoortige antibiotica dan toegepast in huishoudens. De hoogste concentratie röntgencontrastmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen liggen rond de mg/l; de concentraties antibiotica in orde van grootte van enkele (tientallen) $\mu\text{g/l}$.

- In een enkel monster afvalwater van een farmaceutische bedrijf, dat loost op een gemeentelijk rioolstelsel, waren de concentraties van enkele antibiotica, de in huishoudens toepaste pijnstillers, β -blokkers en een anti-epilepticum vergelijkbaar of lager dan in stedelijk rioolwater. De concentratie geneesmiddelen in een enkel monster biologisch gezuiverd effluent van een ander farmaceutisch bedrijf lag met uitzondering van een enkele stof onder de detectiegrens.
- De concentratie antibiotica in het afvalwater van viskwekerijen varieerde zeer sterk per (type) bedrijf. Bij de kwekerijen van de consumptievissen kon in het afvalwater geen antibiotica worden aangetoond met uitzondering van éénmalig malachietgroen. Het gehalte van antibiotica in het afvalwater van een groothandel in siervissen, waarbij het afvalwater zonder aanvullende zuivering rechtstreeks op oppervlaktewater werd geloosd, lag in de orde van enkele tientallen $\mu\text{g/l}$. Dit resulteerde in hoge concentraties aan antibiotica stroomafwaarts in het ontvangende oppervlaktewater.

3.3 Oppervlaktewater

3.3.1 Algemene parameters

In alle oppervlaktewatermonsters zijn het zwevend stof gehalte, het totaal organisch koolstof en de pH gemeten. Hoge zwevend stof gehalten en/of hoge TOC gehalten zouden er voor kunnen zorgen dat grote hoeveelheden van een stof gesorbeerd zijn aan zwevend stof en daardoor niet meer in de waterfase aangetroffen worden. Extreme pH-waarden zouden de geïoniseerde fractie van polaire actieve stoffen die in het water aanwezig is zodanig kunnen beïnvloeden dat de chemische analyse minder efficiënt verloopt. Voor geen van de drie parameters zijn uitzonderlijk hoge (of lage) waarden gemeten in één van de monsters (zie bijlage VIII).

3.3.2 Locaties en monsterperiodes

De actieve stoffen van de geneesmiddelen zijn gemeten in oppervlaktewatermonsters van zowel grote rijkswateren, zoals bijvoorbeeld de Rijn, Maas en Schelde, als van kleinere regionale wateren, zoals bijvoorbeeld de Lunterse beek, de Barneveldse beek en het Peelkanaal. In het algemeen kan gezegd worden dat er geen verschillen te zien zijn tussen de rijkswateren en regionale wateren voor wat betreft de aangetroffen geneesmiddelen. Wel is het zo dat in de regionale wateren vaak minder verschillende stoffen zijn aangetroffen. De concentraties van de stoffen liggen in alle wateren in dezelfde ranges (zie voor gedetailleerde resultaten bijlage VIII). In de rivieren die door intensieve veeteelt gebieden lopen (Lunterse beek, Barneveldse beek, Peelkanaal, Tovensche beek en de Kromme Rijn) worden geen hogere concentraties van de diergeneesmiddelen aangetroffen dan in de andere wateren. Dit ondanks het feit dat de bemonstering heeft plaatsgevonden gedurende het seizoen waarin mest uitgereden wordt (maart-september) en de uitspoeling van diergeneesmiddelen vanuit mest naar het oppervlaktewater als belangrijke emissieroute gezien wordt. Directe hoge belasting van het oppervlaktewater zal naar verwachting dan ook vooral in polderslootjes, grenzend aan weilanden en akkers, plaatsvinden. In welke omvang en onder welke omstandigheden dat plaatsvindt (bijvoorbeeld het weer, de frequentie van mest uitrijden) en voor welke diergeneesmiddelen dat geldt, is nog onbekend. Verdunning, omzettingen van de actieve stoffen of sorptie aan sediment en zwevend stof kunnen er de oorzaak van zijn dat in de rivieren en riviertjes lagere concentraties van de actieve stoffen aanwezig zijn dan in de polderslootjes.

Er zijn twee locaties met opmerkelijke resultaten. Als eerste het Naardermeer (NRD) waar, in beide periodes, vrijwel geen geneesmiddelen zijn aangetroffen. Het Naardermeer is in Nederland een relatief schoon water, omdat er geen aanvoer van water via rivieren is. Opgemerkt moet worden dat ook in de Tovensche beek (TVB), het Peelkanaal (PKN) en de Lunterse beek (LUN) slechts enkele stoffen zijn aangetroffen.

De andere opvallende locatie is het oppervlaktewater in de buurt van een groothandel van siervissen (bij TRV). In dit oppervlaktewatermonster worden veel hogere concentraties van ondermeer enkele antibiotica aangetroffen (tot tientallen microgrammen per liter) dan in alle andere oppervlaktewatermonsters. Van het afvalwater van de groothandel zelf (TRV) zijn ook monsters genomen. Daarin worden dezelfde stoffen in hoge concentraties gevonden. Voor een verdere discussie van deze resultaten wordt verwezen naar paragraaf 3.2.4 (viskwekerijen). De resultaten van dit oppervlaktewatermonster zullen in de verdere overzichten en bespreking van het oppervlaktewater niet meegenomen worden.

De resultaten van de voorjaars- en najaarsmetingen laten ook geen verschillend beeld zien; de aangetroffen geneesmiddelen komen in beide periodes in vergelijkbare concentraties voor. Om deze reden én omdat er geen verschillen tussen de resultaten voor de grote en kleinere wateren zijn, worden alle oppervlaktewatermonsters samen genomen bij de verdere bespreking; alle monsters uit beide periodes én van alle wateren (rijks en regionaal).

3.3.3 Niet aangetroffen

Naast een groot aantal actieve stoffen dat is aangetroffen in het oppervlaktewater, zijn er ook stoffen die helemaal niet zijn aangetroffen. In totaal gaat het hierbij om ongeveer de helft van alle gemeten stoffen (57) afkomstig uit verschillende geneesmiddelengroepen (zie bijlage VII).

Het niet aantreffen van stoffen in het water kan verschillende oorzaken hebben. Meest voor de hand liggend is dat het middel niet of nauwelijks gebruikt wordt in Nederland. Ook deze middelen komen op de lijst met geselecteerde actieve stoffen voor, omdat individuele verbruiksgegevens van (dier)geneesmiddelen niet openbaar zijn en daar dus geen rekening mee gehouden kon worden bij de selectie van stoffen. Daarnaast kan het zijn dat stoffen (bijna) niet in het oppervlaktewater terechtkomen, omdat ze bij de zuivering van afvalwater (bijna) volledig verwijderd worden. Er zijn echter ook nog andere mogelijke oorzaken voor het niet aantreffen van een stof in het oppervlaktewater. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat de stof snel in het lichaam of in het milieu omgezet wordt, zodat niet de moederstof maar één van de omzettingsproducten uitgescheiden wordt en in het milieu terechtkomt. Hoewel er veel informatie in medische handboeken is over het metabolisme van de actieve stoffen in mens en/of dier, is het niet altijd duidelijk om welke metabolieten het precies gaat. In sommige gevallen zijn het metabolieten (bijvoorbeeld geconjugeerde producten) die na uitscheiding weer snel omgezet worden in de oorspronkelijke uitgangsstof. Over omzettingen van de actieve stoffen (en hun metabolieten) in het milieu is zeer weinig bekend. (Een overzicht is te vinden in Halling-Sørensen *et al.*, 1998 en Kümmerer, 2001). Deze omzettingen kunnen vaak hele andere omzettingsproducten opleveren dan de metabole omzettingen in mens of dier, bovendien kunnen ze veel trager verlopen. Gericht zoeken in oppervlaktewater naar relevante omzettingsproducten van de actieve stoffen van geneesmiddelen is door het gebrek aan informatie voornamelijk moeilijk. Een andere mogelijke oorzaak van het niet aantreffen van stoffen in het water kan liggen in het milieugedrag van de stoffen. Stoffen die slecht wateroplosbaar zijn sorberen in meer of mindere mate aan sediment en

zwevend stof. Bij de analyses van watermonsters zullen deze stoffen niet aangetroffen worden. Omdat gesorbeerde stoffen in de loop van de tijd weer langzaam vanuit het sediment of zwevend stof kunnen desorberen in het water, worden organismen nog wel lange tijd blootgesteld aan deze stoffen. De chemische analyse van de actieve stoffen in sediment en zwevend stof zijn voor de meeste geneesmiddelen echter nog niet ver genoeg ontwikkeld om een screening van geneesmiddelen in sediment en zwevend stof te kunnen doen.

Welke van bovengenoemde reden(en) de oorzaak is (zijn) voor de afwezigheid van de stoffen in het oppervlaktewater is vaak niet duidelijk, omdat voldoende gegevens over verbruik, omzettingen en fysisch-chemische eigenschappen van de stoffen ontbreken. Soms is summier wat informatie beschikbaar die het niet-aantreffen van een stof gedeeltelijk zou kunnen verklaren.

Drie actieve stoffen van de onderzochte lijst met geneesmiddelen (erytromycine, fenofibraat en etofibraat) bijvoorbeeld zijn zelf niet zijn aangetroffen, maar bijbehorende bekende metaboliëten wel (respectievelijk anhydro-erytromycine, fenofibrinezuur en clofibrinezuur). Van andere stoffen zoals pentoxifylline, dapsone, metoprolol [FK, 2000], betaxolol, cyclofosfamide, ifosfamide en penicilline V [IM, 2001] wordt aangegeven dat meer dan 70 % van de stof vrij snel wordt gemetaboliseerd in de mens. Deze stoffen zijn, op metoprolol na, dan ook niet aangetroffen in het water. Ook enrofloxacin, dat verondersteld wordt voor slechts 10 % ongemetaboliseerd door dieren uitgescheiden te worden [Halling-Sørensen *et al.*, 1998], is slechts sporadisch aangetroffen in concentraties iets boven de detectiegrens. Naar metaboliëten van deze stoffen is niet gezocht, omdat ze of niet bekend waren of chemisch (nog) niet te analyseren zijn. Cyclofosfamide en ifosfamide echter zijn cytostatica, zodat het ook kan zijn dat deze stoffen vrijwel niet in het water terechtkomen omdat cytostatica voornamelijk in ziekenhuizen worden gebruikt. Beide stoffen zijn ook alleen in het afvalwater van ziekenhuizen aangetroffen (slechts in een enkele monster) en niet in het afvalwater van rwzi's of communaal afvalwater (zie paragraaf 3.2). De afwezigheid van pentoxifylline zou ook verklaard worden uit het feit dat het waarschijnlijk weinig wordt voorgeschreven, omdat medische handboeken aangeven dat het effect gering is vergeleken met een placebo [FK, 2000]. Ook cefalexine en ciprofloxacin worden waarschijnlijk weinig voorgeschreven, omdat beiden als 'reserve' antimicrobiële middelen genoemd worden [FK, 2000]. Ze zijn ook beiden niet in het oppervlaktewater aangetroffen. Wel aangetroffen zijn fenazon (pijnstiller) en jopamidol (röntgencontrastmiddel), die beiden sinds enkele jaren niet meer zijn toegelaten in Nederland, [pers. comm. M. Mons, 2003]. Doxycycline daarentegen, dat juist als voorkeurmiddel wordt genoemd bij de behandeling van algemene infecties [FK, 2000] en waarvan wordt aangegeven dat > 70 % ongemetaboliseerd het lichaam verlaat [IM, 2001], is opmerkelijk genoeg in geen van alle watermonsters aangetroffen. Hiervoor kan de oorzaak in het milieuedrag (sorptie aan sediment, omzettingen in het milieu) of het niet (meer) voorschrijven van het middel liggen, maar voldoende informatie hierover ontbreekt. Sterke sorptie aan sediment en zwevend stof, zoals bijvoorbeeld voor oxolinezuur, ciprofloxacin en tylosine [Tolls, 2001] bekend is, kan de reden zijn dat deze stoffen niet aangetroffen worden in het water. Enrofloxacin en ofloxacin daarentegen, zijn ondanks hun vermeende sterke sorptie [Tolls, 2001] wel in geringe mate aangetroffen in een aantal oppervlaktewatermonsters. Voor een aantal antibiotica is bekend dat de sorptie, mede afhankelijk van de grondsoort, behoorlijk kan variëren en daardoor moeilijk te voorspellen is [Tolls, 2001]. Bovenstaande voorbeelden tonen aan dat de meeste informatie ontbreekt om goed te kunnen voorspellen of actieve stoffen van

(dier)geneesmiddelen wel of niet kunnen worden verwacht in het (water)milieu.

3.3.4 Aangetroffen actieve stoffen

Van vrijwel alle groepen geneesmiddelen zijn één of meerdere actieve stoffen aangetroffen in de oppervlaktewatermonsters. In totaal gaat het om ongeveer de helft van de gemeten actieve stoffen. Achttien daarvan komen in minstens de helft van alle monsters voor (zie tabel 11), zij het vaak in lage concentraties. Dit zijn voor een groot deel röntgencontrastmiddelen en pijnstillers, maar ook beide gemeten anti-epileptica staan op deze lijst. In tabel 12 staan de concentratieranges per geneesmiddelengroep weergegeven. In de figuren 7 tot en met 12 is voor een groot aantal actieve stoffen, gegroepeerd naar geneesmiddelengroep, de individuele concentratierange weergegeven.

Tabel 11

De actieve stoffen die in minstens 50 % van de monsters (n=18) zijn aangetroffen (zie voor details bijlage VIII)

Actieve stof	Geneesmiddelengroep
Amidotrizoïnezuur	Röntgencontrastmiddelen
Johexol	Röntgencontrastmiddelen
Jomeprol	Röntgencontrastmiddelen
Jopamidol	Röntgencontrastmiddelen
Jopromide	Röntgencontrastmiddelen
Jotalaminezuur	Röntgencontrastmiddelen
Joxitalaminezuur	Röntgencontrastmiddelen
Acetylsalicylzuur	Pijnstillers
Diclofenac	Pijnstillers
Ibuprofen	Pijnstillers
Naproxen	Pijnstillers
Carbamazepine	Anti-epileptica
Primidon	Anti-epileptica
Sotalol	β-blokkers
Atenolol	β-blokkers
Lidocaïne	Verdovingsmiddelen
Azitromycine#	Antibiotica
Sulfamethoxazol	Antibiotica

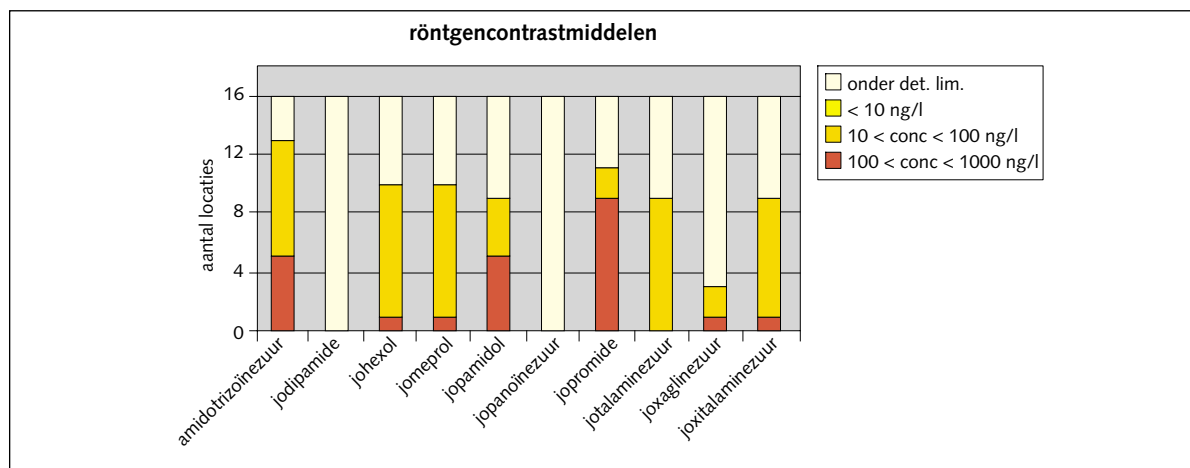
azitromycine is in 8 i.p.v. 18 monsters gemeten (zie ook figuur 12, en bijlage VIII).

Tabel 12

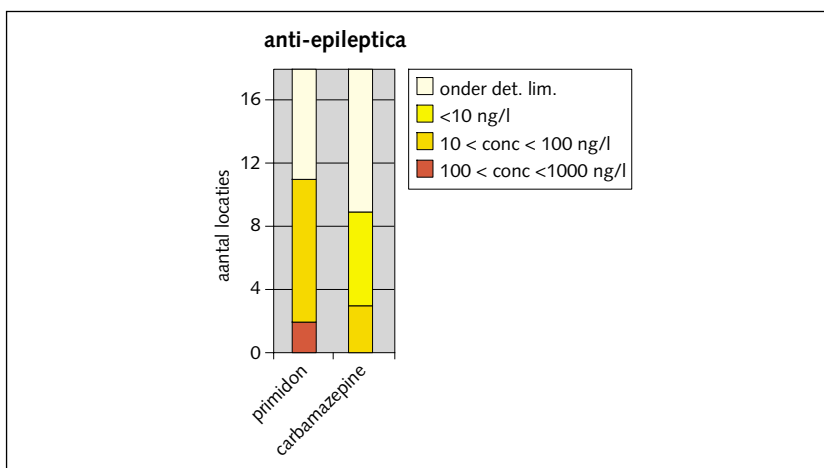
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen binnen een geneesmiddelen groep in het oppervlaktewater

Geneesmiddelengroep (aantal actieve stoffen)	Oppervlaktewater ng/l
Antibiotica (51)	<0,4 - 90
Antiparasitaire middelen (1)	<0,1 - 0,7
Cocciostatica (3)	<1,1 - 54
Analgetica, pijnstillers (11)	<1,4 - 83
Röntgencontrastmiddelen (10)	<10 - 700
Cholesterolverlagende middelen (7)	<10 - 76
Vaatverwijdende middelen (1)	<10
β-blokkers (7)	<10 - 110
Middelen tegen astma/bronchitis (2)	<10
Cytostatica (2)	<10
Anti-epileptica (2)	<1,3 - 240
Antihormonen (1)	<0,6 - 0,8
Psychofarmaca (1)	<10
Verdovingsmiddelen (1)	<0,1 - 9,5
Overigen (2)	<10 - 0,83

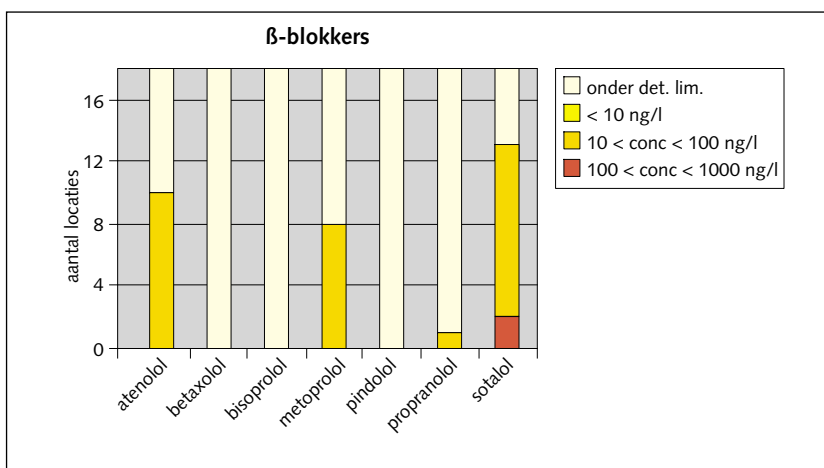
Figuur 7
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in röntgencontrastmiddelen in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



Figuur 8
De aangetroffen concentratieranges in oppervlaktewatermonsters van twee actieve stoffen in anti-epileptica

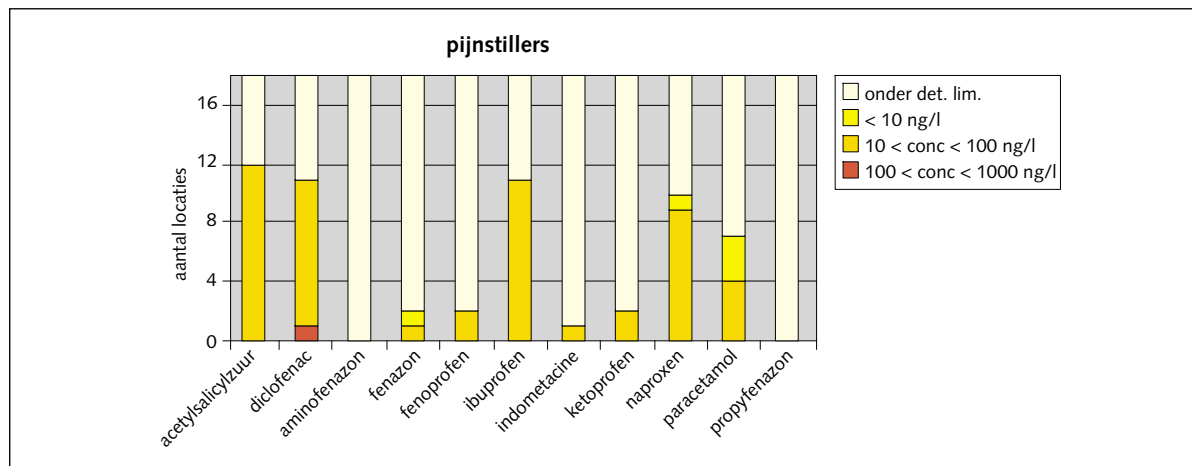


Figuur 9
Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in β -blokkers in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



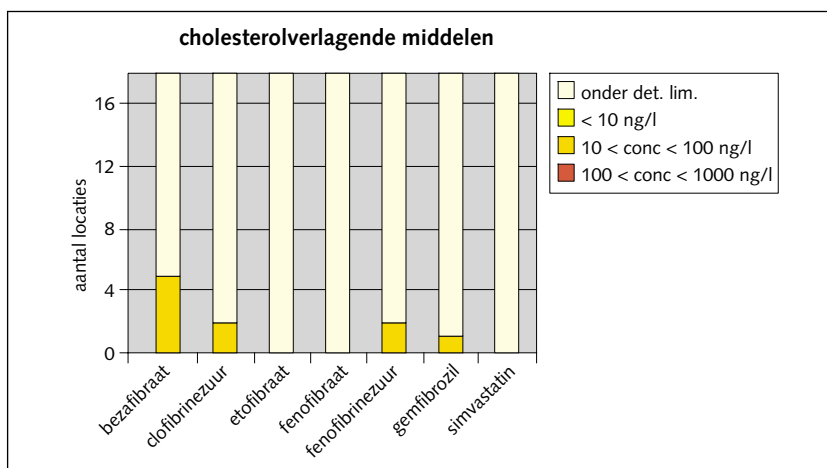
Figuur 10

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in pijnstillers in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



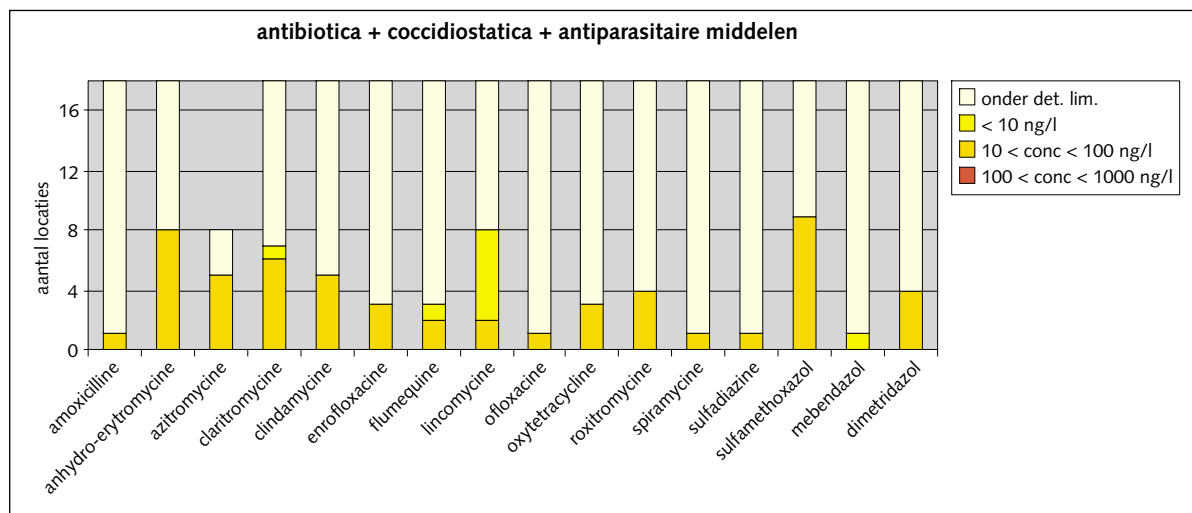
Figuur 11

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in cholesterolverlagende middelen in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



Figuur 12

Concentratieranges van gemeten actieve stoffen in antibiotica in afvalwater van de verschillende emissiebronnen



Uit de figuren 7 tot en met 12 is te zien dat vooral de röntgencontrastmiddelen in concentraties hoger dan 100 ng/l in de meeste monsters worden aangetroffen. Röntgencontrastmiddelen zijn middelen die ook in andere studies vaak en in relatief hoge concentraties worden aangetroffen [Sacher en Stoks, 2003; Mons *et al.*, 2003]. Deze middelen blijken ook nauwelijks in de afvalwaterzuivering verwijderd te worden (zie paragraaf 3.2.1).

Andere veel aangetroffen middelen zijn de anti-epileptica (carbamazepine en primidon). Zij zijn in ongeveer de helft van de oppervlaktewatermonsters aangetoond, waarbij carbamazepine soms in concentraties boven de 100 ng/l voorkomt. Ook andere onderzoeken laten zien dat carbamazepine een stof is die vaak en in hoge concentraties (> 100 ng/l) voorkomt in het oppervlaktewater [Versteegh *et al.*, 2003; Sacher en Stoks, 2003; Mons *et al.*, 2003]. Zelfs in begin jaren 90 is deze stof al enkele malen aangetroffen in het Nederlandse oppervlaktewater [van Steenwijk *et al.*, 1992; van Meerendonk *et al.*, 1994]. Van de β -blokkers en pijnstillers zijn er slechts een aantal stoffen die veelvuldig worden aangetroffen. Van de zeven gemeten β -blokkers worden atenolol, metoprolol en sotalol in de helft van de monsters aangetroffen, de andere vier stoffen (bijna) helemaal niet. Dit is overeenkomstig de resultaten van vergelijkbare metingen van het Kiwa [Mons *et al.*, 2003] en het RIWA [Sacher en Stoks, 2003].

De vijf meest aangetroffen pijnstillers zijn acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen, naproxen en paracetamol. Deze middelen zijn in concentraties van enkele 10-tallen ng per liter aangetroffen, in ongeveer 50 % van de monsters. Cholesterolverlagende middelen worden slechts sporadisch aangetroffen in concentraties van enkele nanogrammen per liter. Van de hele lijst gemeten antibiotica (51) zijn er slechts 10 die vaker dan één keer aangetroffen zijn in het oppervlaktewater. De vier meest voorkomende zijn sulfamethoxazol, lincomycine, anhydro-erytromycine (metaboliet van erytromycine) en claritromycine. Sulfamethoxazol, lincomycine en erytromycine worden gebruikt als antibiotica, voor zowel veterinaire [Jongbloed *et al.*, 2001] als humaan gebruik [IM, 2001], claritromycine is een humaan antibioticum.

Het coccidiostaticum dimetridazol, gebruikt als veevoederadditief, wordt meer dan eens aangetroffen. Net als malachiet groen, een middel gebruikt in de visteelt [de Knecht *et al.*, 2001], dat in 7 van de 18 monsters is aangetroffen (zie bijlage VIII). Tenslotte is lidocaïne, een anaestheticum, in zeer lage concentraties (< 1 ng/l) in bijna alle monsters aangetroffen (zie bijlage VIII).

In grote lijnen zijn de stoffen die aangetroffen worden in het oppervlaktewater ook in afvalwater gedetecteerd. Dit gaat echter niet altijd op: roxitromycine, spiramycine, fenofibrinezuur en fenazon komen niet voor in afvalwater, maar zijn wel in enkele oppervlaktewatermonsters aangetroffen. Dit heeft voor een groot deel te maken met het grote verschil in detectielimieten tussen de twee soorten water. Voor afvalwater liggen de detectiegrenzen vaak veel hoger dan voor oppervlaktewater (zie paragraaf 3.1.1), waardoor een aantal stoffen in afvalwater niet en in oppervlaktewater wel gedetecteerd kunnen worden. Daarnaast zijn alle in het oppervlaktewater aanwezige geneesmiddelen afkomstig van verschillende emissiebronnen, dat kunnen ook andere zijn dan met de afvalwaterbemonstering in dit onderzoek zijn meegenomen.

Opmerkelijk is dat een aantal actieve stoffen, zoals trimethoprim, salbutamol en cyclofosfamide en ifosfamide juist wel in afvalwater zijn aangetroffen en helemaal niet in het oppervlaktewater. Voor salbutamol (middel tegen astma/bronchitis) en cyclofosfamide en ifosfamide (twee cytostatica) geldt dat ze alleen enkele keren zijn aangetroffen in het afvalwater van ziekenhuizen en niet in communaal rioolwater of de effluënten van rwzi's. Het afvalwater

van ziekenhuizen wordt geloosd op de rioolwaterzuivering, zodat de concentraties door verdunning met het rioolwater laag wordt. Deze stoffen zullen daarom naar verwachting ook niet wijdverspreid in detecteerbare concentraties in het Nederlands oppervlaktewater aanwezig zijn. Trimethoprim, een antibioticum, is wel in alle soorten afvalwater aangetroffen maar nergens in het oppervlaktewater. Een verklaring hiervoor is niet te geven.

3.3.5 Andere Nederlandse onderzoeken en het buitenland

Een deel van de aangetroffen stoffen in het oppervlaktewater is ook aanwezig in het drinkwater zoals de onderzoeken van het Kiwa [Mons *et al.*, 2003] en RIVM [Versteegh *et al.*, 2003] laten zien. Het gaat om enkele röntgencontrastmiddelen (Jopamidol, amidotrizoïnezuur), pijnstillers (fenazon, ibuprofen, acetylsalicylzuur) en antibiotica (sulfamethoxazol, lincomycine). Verder worden clofibrinezuur (omzettingsproduct van enkele fibraten), metoprolol (β -blokker) en het anti-epilepticum carbamazepine in drinkwater aangetroffen.

Het beeld van het voorkomen van de geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater dat hierboven geschetst is, is gebaseerd op een éénmalige en soms tweemaalige monsternamen. Mogelijke veranderingen van concentraties in de tijd zijn daarom niet te zien. Terwijl voor humane geneesmiddelen ook niet verwacht wordt dat de emissies sterk zullen variëren door het jaar heen, zou dat voor de veterinaire middelen wel eens anders kunnen zijn. Uitspoeling van veterinaire middelen vanuit mest wordt immers als belangrijkste emissieroute gezien, waardoor de belasting van het oppervlaktewater vooral in het seizoen van het uitrijden van de mest zal plaatsvinden (maart-september). Gegevens die dit kunnen bevestigen zijn er echter (nog) niet. In onderzoeken van Kiwa [Mons *et al.*, 2003] en RIVA [Sacher en Stoks, 2003] zijn respectievelijk 66 en 78 geneesmiddelen verschillende malen in het jaar in oppervlaktewater in Nederland onderzocht. Uit deze resultaten is echter geen duidelijke invloed van de tijd van het jaar op de gemeten concentraties te zien; ook niet voor middelen die veel als veterinair geneesmiddel gebruikt worden, zoals bijvoorbeeld de antibiotica sulfamethoxazol en (anhydro-)erytromycine. Opgemerkt dient te worden dat ook in deze onderzoeken alleen gemonsterd is in rivieren en niet in kleine poldersloten aangrenzend aan gebied waar mest uitgereden wordt.

Het beschreven beeld van het voorkomen van geneesmiddelen in het Nederlandse aquatische milieu is natuurlijk geen volledig beeld. Hoewel een groot aantal middelen niet is aangetroffen in het oppervlaktewater, geeft dat nog geen zekerheid dat deze stoffen ook echt niet aanwezig zijn. Zoals al eerder aangegeven kan dat ook komen doordat in het verkeerde compartiment (water in plaats van sediment of zwevend stof) is gemeten, of doordat de (metabole) omzettingen zo snel zijn dat de uitgangsstof verdwenen is en alleen de omzettingsproducten aangetroffen zullen worden. Bovendien zijn chemisch analytische methodes nog niet altijd helemaal goed uitontwikkeld, wat soms grote verschillen in uitkomsten tussen twee verschillende methodes kan geven, zeker als de concentraties rond de detectiegrenzen liggen (zie ook paragraaf 3.1). Dit zou kunnen verklaren waarom bijvoorbeeld bisoprolol en erytromycine in het ene onderzoek [Versteegh *et al.*, 2003] wel en in het ander onderzoek (het voorliggende) niet gevonden wordt. Of het omgekeerde: ibuprofen en paracetamol die veelvuldig worden aangetroffen in het voorliggende onderzoek, maar nergens in het RIVM onderzoek [Versteegh *et al.*, 2003].

Het voorkomen van geneesmiddelen in het Nederlandse oppervlaktewater zoals deze studie laat zien, komt in grote lijn overeen met de resultaten van studies in het buitenland, voornamelijk Duitsland (overzicht tot 2000 in Derksen *et al.*, 2000). Opmerkelijk verschil is dat clofibrinezuur (een cholesterolverlagend middel) dat in Nederland vrijwel niet is aangetroffen, in Duitsland wel in verschillende oppervlaktewatermonsters worden aangetroffen. In een recente Amerikaanse studie [Kolpin *et al.*, 2002] is de stofkeuze van de actieve stoffen anders dan antibiotica, vrijwel geheel anders dan in voorliggende studie. De gerapporteerde concentraties van de overeenkomende antibiotica, liggen in de Amerikaanse studie vaak in de enkele honderden nanogrammen per liter range, zo'n factor 10 hoger dan in onze Nederlandse studie(s).

Samenvattend kan worden gezegd dat een groot aantal (dier)geneesmiddelen in het Nederlandse oppervlaktewater aanwezig is, terwijl er ook een groot aantal is dat helemaal niet aangetroffen is. Naast de röntgencontrastmiddelen, die vaak en in hoge concentraties aanwezig zijn, zijn er geen geneesmiddelen-groepen aan te wijzen die helemaal niet of juist veelvuldig voorkomen in het oppervlaktewater. Voor individuele actieve stoffen kan dit wel. Concentraties van de meeste aangetroffen actieve stoffen liggen in de grootteorde van enkele nanogrammen tot enkele 10-tallen nanogrammen per liter. Alleen de röntgencontrastmiddelen komen regelmatig in 100-den nanogrammen per liter voor.

Highlights voorkomen in oppervlaktewater

- Van de meeste geneesmiddelen-groepen die meegenomen zijn in deze studie zijn één of meer actieve stoffen aangetroffen in het oppervlaktewater. Concentraties variëren van enkele nanogrammen per liter tot enkele honderden nanogrammen per liter.
- Röntgencontrastmiddelen worden het meest en in de hoogste concentraties (tot honderden ng/l) aangetroffen. Daarnaast worden de anti-epileptica carbamazepine en primidon, de pijnstillers acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen en naproxen en de β -blokkers atenolol, metoprolol en sotalol veelvuldig aangetroffen in concentraties van enkele 10-tallen nanogrammen per liter.
- Van de groep antibiotica (51) zijn er slechts vier (anhydro-erytromycine, azitromycine, lincomycine en sulfamethoxazol) die in ongeveer 50 % van de monsters zijn aangetroffen. Concentraties liggen in enkele 10-tallen nanogrammen per liter.
- De cholesterolverlagende middelen (antilipaemica), salbutamol (middel tegen astma/bronchitis), coccidiostatica en de cytostatica zijn niet of nauwelijks aangetroffen in het oppervlaktewater. Ook mebendazol (antiparasitair middel), pentoxifylline (vaatverwijdend middel), tamoxifen (antihormoon) en diazepam (psychofarmaca) zijn niet of nauwelijks gevonden in oppervlaktewater.
- Lidocaïne en malachietgroen oxalaat worden veel, maar in zeer lage concentraties (enkele nanogrammen per liter) gevonden.
- De resultaten zijn niet wezenlijk anders dan in buitenlandse (voornamelijk Duitse) studies wordt gerapporteerd.
- Het aantreffen of juist niet aantreffen van actieve stoffen van geneesmiddelen is vooralsnog niet goed te verklaren en dus ook niet goed te voorspellen op basis van gebruik, metabolisme in het organisme en het gedrag in het milieu (sorptie, omzettingen) van de actieve stoffen, omdat daarvoor de meeste gegevens (nog) ontbreken of niet openbaar zijn. Ook door nog niet volledig uitontwikkelde analysemethodes kan het zijn dat bij zeer lage concentraties actieve stoffen (nog) niet gedetecteerd worden.

4 Milieurisico's van (dier)geneesmiddelen

Belangrijke vraag is 'hoe erg zijn de gemeten concentraties aan geneesmiddelen en diergeneesmiddelen voor het aquatisch milieu?'. Om deze vraag te kunnen beantwoorden moeten de risico's van deze stoffen ingeschat worden. Hiervoor moeten de effecten bekend zijn.

Risico's worden vaak ingeschat door de gemeten concentraties te toetsen aan normen of kritische waarden die iets zeggen over het niveau waarop geen nadelige effecten te verwachten zijn. Om dergelijke niveaus vast te stellen zijn toxiciteitgegevens nodig welke vervolgens geëxtrapolated worden naar veilige niveaus. Deze extrapolatie vindt plaats of met een statistische methode die gebruik maakt van de kennis over gevoeligheid van soorten voor een bepaalde stof, of met behulp van veiligheidsfactoren. De veiligheidsfactoren worden toegepast op acute (kortdurende) toxiciteitgegevens of op chronische (langdurende) toxiciteitgegevens. Er wordt gebruik gemaakt van arbitraire factoren variërend van 1.000 op acute gegevens tot 10 op chronische gegevens. Als de gemeten concentratie vervolgens boven de kritische concentratie uitkomt is er sprake van risico. Vervolgens kan nog geclassificeerd worden in de mate en ernst van overschrijding.

De mate van toxiciteit wordt in dit hoofdstuk geclassificeerd volgens het volgende systeem: acute toxiciteit < 1 mg/l - zeer toxisch; acute toxiciteit 1-10 mg/l - matig toxisch; acute toxiciteit 10-100 mg/l - weinig toxisch; acute toxiciteit > 100 mg/l - zeer weinig toxisch.

4.1 Toxiciteit

4.1.1 Acute toxiciteit³

De meeste toxiciteitgegevens die beschikbaar zijn voor geneesmiddelen zijn acute toxiciteitgegevens [Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Derksen *et al.*, 2001; Webb, 2001]. Van deze acute toxiciteitgegevens heeft meer dan 90 % een concentratie groter dan 1 mg/l. Dit duidt erop dat geneesmiddelen acuut matig tot weinig toxisch zijn voor aquatische organismen. De range van acute toxiciteitgegevens is groot variërend van > 15.000 mg/l tot 0,003 mg/l. Er blijkt dat de stoffen die een acute toxiciteit van kleiner dan 1 mg/l hebben het over het algemeen stoffen betreft die ingrijpen op het menselijk zenuwstelsel, te weten antidepressiva, antipsychotica en anaesthetica [Webb, 2001].

Bacteriën, cyanobacteriën en algen blijken relatief gevoelig te zijn voor antibiotica. Recent is de acute toxiciteit voor een aantal hart- en vaatmiddelen en analgetica voor algen en kreeftachtigen getest [Cleuvers, 2002 en Huggett *et al.*, 2002]. De toxiciteit lag boven de 1 mg/l. Acute toxiciteit van prednison, een corticosteroïde en fotodegradatieproducten voor kreeftachtigen is onderzocht [DellaGreca *et al.*, 2003]. Deze bleek laag, enkele tientallen mg/l.

Noot

³ De informatie over de toxiciteit van (dier)geneesmiddelen is afkomstig uit het rapport 'Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen - plan van aanpak' geschreven door Anja Derksen [Aquasense, 2003] in opdracht van het RIZA.

β-blokkers

Van de gemeten β-blokkers zijn er alleen acute toxiciteitgegevens bekend voor propranolol. De toxiciteit varieert van 1,84 mg/l voor een kreeftachtige tot 402 mg/l eveneens een kreeftachtige. De hoogste concentratie in oppervlaktewater van deze stof, zoals weergegeven in paragraaf 3.3, ligt tussen de 10 en 100 ng/l. Gebruikmakend van een veiligheidsfactor 1.000 zouden er op grond van acute toxiciteit geen risico's worden verwacht. Van de overige gemeten β-blokkers zijn geen gegevens beschikbaar.

Cholesterolverlagende middelen (antilipaemica)

Van de gemeten cholesterolverlagende middelen zijn alleen acute toxiciteitgegevens beschikbaar van clofibrinezuur. De toxiciteit varieert van 14 mg/l voor vissen tot 175 mg/l voor vissen en protozoa. De hoogste gemeten concentraties van clofibrinezuur in oppervlaktewater liggen tussen de 10-100 ng/l. Met een veiligheidsfactor 1.000 zou dit betekenen dat er geen risico's voor aquatische organismen worden verwacht op basis van de acute toxiciteit. Van de overige gemeten cholesterolverlagende middelen zijn geen gegevens beschikbaar.

Anti-epileptica

Er zijn acute toxiciteitgegevens beschikbaar voor twee stoffen binnen deze groep, maar deze twee stoffen zijn niet gemeten. De acute toxiciteit van deze twee stoffen ligt echter ver boven de 1 mg/l. Ervan uit gaande dat de gemeten anti-epileptica een zelfde werkingsmechanisme hebben als de stoffen waarvoor de gegevens beschikbaar zijn, worden er geen risico's verwacht van deze stoffen op basis van acute toxiciteitgegevens. De hoogst gemeten concentraties in oppervlaktewater liggen namelijk beneden de 1.000 ng/l.

Pijnstillers (analgetica)

Van de pijnstillers zijn van de gemeten stoffen acute toxiciteitgegevens beschikbaar voor acetylsalicylzuur, ibuprofen en paracetamol. De acute toxiciteit van acetylsalicylzuur varieert van 167 mg/l tot > 1.000 mg/l, allemaal voor kreeftachtigen. De acute toxiciteit voor ibuprofen varieert van 1-10 mg/l tot > 100 mg/l voor algen, bacteriën, kreeftachtigen en vissen. De acute toxiciteit voor paracetamol varieert van 9 mg/l tot 920 mg/l, waarbij eveneens gegevens beschikbaar zijn voor algen, bacteriën, kreeftachtigen en vissen. De gemeten concentraties in oppervlaktewater voor deze stoffen liggen beneden de 100 ng/l. Als bij de risicobeoordeling een veiligheidsfactor 1.000 wordt toegepast is er, op grond van de acute toxiciteit, geen sprake van risico van deze stoffen voor aquatische organismen.

Antibiotica + coccidiostatica + antiparasitaire middelen

Van de 56 stoffen binnen deze groepen die gemeten zijn, zijn er voor 19 stoffen acute toxiciteitgegevens beschikbaar. Veel van de gemeten stoffen liggen beneden detectielimiet. Van de stoffen die zijn aangetoond (16) zijn er voor amoxicilline, flumequine, lincomycine, ofloxacin, oxytetracycline, spiramycine, sulfadiazine en sulfamethoxazol acute toxiciteitgegevens beschikbaar. De acute toxiciteit van amoxicilline ligt omtrent de 100-200 mg/l, meeste gegevens voor algen en bacteriën. De acute toxiciteit voor flumequine ligt tussen de 5 en 500 mg/l, veelal ook algen en bacteriën. De acute toxiciteit van lincomycine ligt in dezelfde orde grootte (5-500 mg/l) echter slechts gebaseerd op 2 gegevens voor kreeftachtigen. Voor ofloxacin zijn er alleen gegevens beschikbaar voor bacteriën. De toxiciteit ligt vrij laag, in de orde grootte van 0,01 mg/l. De acute toxiciteit voor oxytetracycline varieert van 1 mg/l tot zo'n 100 mg/l. Voor spiramycine is slechts één acuut toxiciteitgegeven beschikbaar. Deze is 2,3 mg/l voor een alg. De

acute toxiciteit voor sulfadiazine varieert van 7 mg/l tot > 200 mg/l. Gegevens zijn beschikbaar voor algen, kreeftachtigen en bacteriën. Voor sulfamethoxazol is slechts 1 toxiciteitgegeven beschikbaar voor een bacterie. De concentratie betreft 256 mg/l. De gemeten concentraties in oppervlaktewater voor deze stoffen liggen allemaal beneden de 100 ng/l. Op grond van de acute toxiciteitgegevens voor antibiotica, coccidiostatica en antiparasitaire middelen kan geconcludeerd worden dat er geen risico wordt verwacht voor aquatische organismen, behalve voor de stof ofloxacin, echter alleen gebaseerd op gegevens voor bacteriën.

Röntgencontrastmiddelen

Van de gemeten röntgencontrastmiddelen zijn alleen voor johexol en jopromide acute toxiciteitgegevens beschikbaar. De acute toxiciteit van johexol ligt boven de 100-1.000 mg/l. Voor jopromide ligt de acute toxiciteit zelfs boven de 1.000-10.000 mg/l. Ondanks het feit dat de concentraties in oppervlaktewater voor deze stoffen tussen de 100-1.000 ng/l kunnen liggen, wordt er op basis van de acute toxiciteitgegevens van de röntgencontrastmiddelen geen risico's verwacht voor aquatische organismen.

4.1.2 Chronische toxiciteit

Uit bovenstaande paragraaf over de acute toxiciteit blijkt dat er geen risico's te verwachten zijn voor aquatische organismen. Aquatische organismen worden naar verwachting echter langdurig, mogelijk zelfs levenslang, blootgesteld aan lage concentraties. Risico's voor aquatische organismen kunnen dus niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde geschoven worden [Gezondheidsraad, 2001]. Bovendien zijn (dier)geneesmiddelen stoffen die in de eerste plaats ontworpen zijn om een biologisch effect te veroorzaken, vaak via specifieke farmacologische werkingsmechanismen. Hierbij kan gedacht worden aan ontregeling van het immuunsysteem, interferentie met de celdeling, beïnvloeding van de activiteit van bepaalde enzymen, de ontwikkeling van resistentie. Hier wordt verder op ingegaan in de paragraaf over specifieke toxiciteit.

Gegevens over de chronische toxiciteit van geneesmiddelen zijn beperkt beschikbaar. Als er gegevens beschikbaar zijn hebben die voornamelijk betrekking op reproductietesten met *Daphnia* (watervlooien), algengroei-remmingstesten en groei-remmingstesten met cyanobacteriën. De chronische toxiciteit ligt voor de meeste middelen in de orde grootte van µg/l tot enkele tientallen µg/l. Een voorbeeld daarvan is clofibraat met een chronisch toxiciteitgegeven van 8,4 µg/l. Als in de risicobeoordeling veiligheidsfactoren van 10-100 worden toegepast op chronische toxiciteitgegevens worden de kritische waarden (PNEC's) in de orde van ng/l. Dit ligt in dezelfde orde grootte als de concentraties die zijn gemeten. Op grond van de chronische toxiciteit kunnen risico's voor aquatische organismen dan ook niet uitgesloten worden.

Binnen de toxicologie wordt een ratio gebruikt tussen de acute toxiciteit en de chronische toxiciteit (A/C/ ratio). Algemeen wordt hier een ratio van 10 voor gebruikt. Webb (2001) heeft voor een aantal geneesmiddelen uitgerekend dat deze ratio voor deze stoffen veel groter dan 10 kan zijn, oplopend tot zelfs 1400. Dit betekent dat een risicoschatting op basis van acute gegevens weinig zinvol is en er chronische gegevens nodig zijn om tot een goede beoordeling te kunnen komen.

4.1.3 Specifieke toxiciteit

Zoals hierboven weergegeven zijn geneesmiddelen stoffen met een specifiek farmacologisch werkingsmechanisme. Ze kunnen verschillende specifieke effecten teweeg brengen, dit in aanvullingen op de algemene effectparameters sterfte, reproductie en groei. Hierbij kan gedacht worden aan:

- Hormoonverstoring: met name veroorzaakt door stoffen met een oestrogene of androgene werking. Deze groep van stoffen valt echter buiten de scope van dit onderzoek. Voor dit type effect kan verwezen worden naar het LOES-project [Vethaak *et al.*, 2002].
- Immunotoxiciteit: dit effect van geneesmiddelen is nauwelijks onderzocht. Er zijn alleen enkele onderzoeksresultaten beschikbaar waarbij gekeken is naar het effect van antibiotica op de immuunrespons van vissen. De stof oxytetracycline bleek echter de immuunrespons in tarbot niet te onderdrukken [Tafalla *et al.*, 1999]. Lundén *et al.* (1998a) vonden echter een duidelijke onderdrukking van het immuunsysteem in regenboogforel met oxytetracycline en oxolinezuur. Met florfenicol werd slecht gedeeltelijk onderdrukking gevonden [Lundén *et al.*, 1998b]. Verder heeft er onderzoek met kikkers plaatsgevonden waaruit ook bleek dat een geneesmiddel, in dit geval cyclofosfamide (cytostatica) in staat was het immuunsysteem te onderdrukken.
- Beïnvloeding neurotransmitters: antidepressiva, anti-epileptica en andere middelen die ingrijpen op het centrale zenuwstelsel werken vaak via de beïnvloeding van neurotransmitters. Antidepressiva werken vaak door het moduleren of nabootsen van de neurotransmitter serotonine. Omdat deze stof een groot aantal fysiologische systemen regelt, ook in aquatische organismen, kunnen ze opvallende effecten hebben op waterorganismen. Studies naar de effecten hebben zich vooral gericht op de effecten van serotonine en in mindere mate op de effecten van stoffen die bekend staan als 'Selective Serotonine Reuptake Inhibitors' (SSRI's, zoals bijvoorbeeld Prozac). Van de effecten van een andere groep antidepressiva (de zogenaamde tricyclische) is veel minder bekend. Acute effecten van antidepressiva vinden in vergelijking met andere geneesmiddelen vaak bij relatief lage concentraties plaats, toxiciteitsdata variërend tussen de 0,003 - 63 mg/l. Dit zou al kunnen leiden tot kritische concentraties waarbij sprake is van risico's voor aquatische organismen. Serotonine, SSRI's en tricyclische antidepressiva blijken een grote range aan effecten op de fysiologie en het gedrag van aquatische organismen te kunnen veroorzaken. Het is nog onduidelijk in hoeverre deze effecten een rol spelen bij concentraties die in het milieu voorkomen (voor meer detail zie Aquasense, 2003). Effecten in het milieu kunnen niet uitgesloten worden.
- Nefrotoxiciteit is de toxiciteit voor de nieren. Onderzoek op dit gebied is uitgevoerd met de regenboogforel en de stof diclofenac (pijnstiller). Effecten werden waargenomen bij 1,06 µg/l [Treibskorn *et al.*, 2002].
- Efflux pompen: de laatste tijd is er steeds meer belangstelling voor efflux pompen, ook wel 'multi-drug transporters' genoemd. Deze membraan gebaseerde actieve transportsystemen pompen milieuvreemde stoffen vanuit een cel naar buiten. Op deze wijze voorkomen ze ophoping van milieuvreemde stoffen in de cel. Efflux pompen komen mogelijk voor bij het hele biologische spectrum, inclusief aquatische organismen. Bekende efflux pomp remmers zijn onder andere de calciumkanaal blokker verapamil, reserpine (tegen hoge bloeddruk) en het immuunsysteem onderdrukkende middel ciclosporine. Efflux pomp remmers hoeven zelf niet toxisch te zijn, maar kunnen wel de toxiciteit en/of opname van andere stoffen sterk verhogen. Het is nog onduidelijk in hoeverre efflux pomp remmers bij concentraties die in het milieu voorkomen effect kunnen veroorzaken.

- Cytochroom P450 monoxygenase systeem: Cytochroom P450 monoxygenase systeem is een enzymstelsel dat belangrijk kan zijn voor aquatische organismen. Dit systeem, dat bestaat uit meerdere enzymen, is betrokken bij de afbraak van milieuvreemde stoffen. Remming of stimulatie van het cytochroom P450 enzymstelsel beïnvloedt de reproductie. Het antibioticum chlooramfenicol staat bekend als een remmer van één van de enzymen uit het cytochroom P450 enzymstelsel. Beïnvloeding van de reproductie zou ook tot populatie-effecten kunnen leiden.
- Effect op reproductie door calcium kanaal blokkers: een groep hart- en vaatmiddelen, de calciumkanaalblokkers ofwel calciumantagonisten, grijpen in op de regulatie van intracellulaire Ca-concentraties. Behalve voor de regulatie van hart en bloedvaten is de interne calciumconcentratie ook van belang voor de mannelijke reproductie. In hoeverre dergelijke effecten in het milieu optreden is niet duidelijk.
- Resistentie-ontwikkeling: resistentie kan ontstaan door reversibele acclimatisatie, dat wil zeggen vermindering van de gevoeligheid van bacteriën. Deze resistentie verdwijnt in de regel na het stoppen van de blootstelling aan antibiotica. Maar resistentie ontstaat ook door natuurlijke selectie van resistente gemuteerde bacteriën. In dit geval is de resistentie vastgelegd in de genen en dus in principe blijvend. Beide mechanismen kunnen leiden tot een verschuiving van de samenstelling van de bacteriegemeenschap.

In onderzoek van Spanggaard *et al.* (1993) en Baldini en Cabezali (1991) is aangetoond dat effluent van zoetwater viskwekerijen en lozing van rwzi effluent kan bijdragen aan de frequentie van resistente bacteriën in het ontvangende watersysteem. Het betreft effluent van zoetwater viskwekerijen in Denemarken. De ontwikkeling van resistentie in de nabijheid van viskwekerijen is regelmatig gerapporteerd. Het betreft vooral onderzoek in de nabijheid van viskwekerijen buiten Nederland, onder andere in Noorwegen en Ierland. Het gaat om viskwekerijen in zoute wateren die open systemen gebruiken, dat wil zeggen kooien in het water, waarbij diergeneesmiddelen via het visvoer worden toegediend. Dergelijke kweekmethoden in open kooien in het water worden in Nederland niet toegepast.

Tevens is gebleken dat in sedimenten met antibiotica het aantal resistente bacteriën significant toe nam. Dit geldt ook voor bacteriën in organismen (vissen en mosselen) in de nabijheid van viskwekerijen. Dit betreft onderzoek van Ervik *et al.* (1994). Zij onderzochten het voorkomen van resistente bacteriën in mosselen en in de darminhoud van zes marine wilde vissen. Beide werden verzameld in de nabijheid van viskwekerijen die in het verleden antibiotica gebruikten.

4.1.4 Combinatietoxiciteit

Combinatietoxiciteit van geneesmiddelen is nog nauwelijks onderzocht. Er zijn enkele onderzoeken bekend waaruit blijkt dat de stoffen elkaar lijken te versterken. Combinatietoxiciteit is wel een belangrijk aspect, omdat veel stoffen aangetoond zijn in lage concentraties. Deze concentraties lijken individueel weinig risico's te veroorzaken, maar wellicht kan de combinatie aan stoffen zorgen voor een effect.

4.1.5 Populatie-effecten

Effecten op populaties van organismen zijn nog nauwelijks onderzocht. Als er al onderzoek is uitgevoerd richt dit zich op het effect dat geneesmiddelen kunnen hebben op verschuivingen in de samenstelling van natuurlijke bacteriën. De resultaten op dat gebied zijn nog niet duidelijk.

4.2 Testen voor de beoordeling van (dier)geneesmiddelen

Als gekeken wordt naar de testen die voornamelijk zijn toegepast om de toxiciteit van geneesmiddelen te bepalen, zijn dat vooral acute testen. Chronische testen zijn beperkt uitgevoerd en testen waarin specifieke werking wordt onderzocht ontbreken nagenoeg. De toegepaste testen zijn vooral standaardtesten met standaardorganismen (Microtox (bacteriën), algengroeiremmingstest, immobiliteit watervlooien en overleving vissen). Er zijn enkele *in vitro* bioassays gebruikt. Dit betreffen testen met viscellijnen. Specifieke toxiciteit is voornamelijk in vissen onderzocht. Er zijn relatief veel antibiotica onderzocht, maar relatief weinig middelen. Er zijn relatief veel antidepressiva onderzocht, maar het aantal gegevens per middel is beperkt. Hart- en vaatmiddelen, anti-epileptica en analgetica zijn relatief weinig onderzocht.

Vanuit het werkingsmechanisme gezien zijn er weinig testen beschikbaar. Opvallend is wel dat veel van de uiteindelijke effecten van specifieke aangrijpingspunten tot uiting komen in de reproductie, bijvoorbeeld de invloed van neurotransmitters, beïnvloeding van steroid hormonen via cytochroom P450, de invloed van calciumkanaalblockers. Voor dergelijke effecten zouden standaard reproductietesten bruikbaar kunnen zijn.

Highlights milieurisico's

- Over de risico's van geneesmiddelen voor aquatische organismen kan geconcludeerd worden dat op basis van acute effecten er nagenoeg geen risico's te verwachten zijn. Echter omdat het hier gaat om langdurige blootstelling van organismen aan lage concentraties van een grote hoeveelheid middelen zijn chronische en/of specifieke effecten niet uit te sluiten. Daar is echter zeer weinig over bekend. Vanuit die weinige informatie lijkt het erop dat de effectconcentraties in de orde van µg/l liggen. Met een veiligheidsfactor, om te komen tot voor het milieu te verwachten veilige concentraties, liggen de kritische waarden (PNEC's) in dezelfde orde grootte als waar de gemeten concentraties liggen. Risico kan dus niet uitgesloten worden. Methoden om specifieke effecten te meten bestaan nog nauwelijks. Als er al testen zijn (*in vitro* testen of biomarkers) is de doorvertaling van het effect naar effecten voor het ecosysteem minder eenvoudig dan bij chronische testen. Dit soort testen doen dan ook eerder dienst als screenings-instrument, een maat voor de blootstelling en in mindere mate voor het effect. Een test, zoals die ontwikkeld is voor stoffen met oestrogene werking (ER-CALUX assay) voor het detecteren van locaties met een hoge oestrogene potentie, is voor geneesmiddelen in het algemeen niet te verwachten. De middelen hebben een breed scala aan werkingsmechanismen zodat je op z'n hoogst een groep stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme zou kunnen detecteren. Vanuit de monitoringgegevens en de ecotoxicologie is het aan te bevelen om voor het in kaart brengen van de risico's van de gemeten concentraties in het aquatisch milieu in te zoomen op enkele stoffen waarvan verwacht wordt dat de risico's het grootst zullen zijn. Aanbevolen wordt om chronisch toxiciteitonderzoek uit te voeren met:
 - Antibiotica: ofloxacin - een vrij lage acute toxiciteit, chronisch geen gegevens, stof aangetoond in oppervlaktewater.
 - Pijnstillers: diclofenac en ibuprofen - gemeten concentraties tot 1.000 ng/l, chronisch geen gegevens.

-
- Anti-epileptica: carbamazepine - gemeten concentraties tot 1.000 ng/l en toxicologisch niets over bekend.
 - β -blokkers: sotalol - gemeten concentratie tot 1.000 ng/l, chronisch geen gegevens.
 - Cholesterolverlagende middelen: clofibrinezuur - met name in het buitenland veelvuldig aangetoond, in Nederland tot 100 ng/l, acute toxiciteitgegevens van bekend, chronisch geen gegevens.
 - Antidepressiva: toxicologisch relevant vanwege acute effecten bij relatief lage concentraties, chronisch geen gegevens.
 - Cytostatica (middelen tegen kanker): zeer toxische verbindingen, echter weinig gegevens.

Van de röntgencontrastmiddelen wordt vanwege een zeer lage toxiciteit niet aanbevolen om hier verder onderzoek aan uit te voeren.

Naast het uitvoeren van stofgericht onderzoek wordt aanbevolen om veldmonsters te testen met bioassays. Op deze manier kan de combinatie aan toxiciteit van het totale mengsel beoordeeld worden. Zo kan gekeken worden wat de risico's in het veld zijn.

Pas na uitvoering van stofgericht en veldonderzoek kan ingeschat worden of geneesmiddelen daadwerkelijk een risico vormen voor het aquatisch milieu.

5 Conclusies en aanbevelingen

5.1 Conclusies

Algemeen

- Het gebruik van (dier)geneesmiddelen leidt tot verontreiniging van het watermilieu. Dit screeningsonderzoek geeft een beeld over de aanwezigheid van ongeveer 10 % van de in Nederland toegepaste actieve stoffen in ruw stedelijk afvalwater, bedrijfsafvalwater, biologisch gezuiverd effluent en oppervlaktewater. Van de overige 90 % en de uit de actieve stoffen gevormde afbraakproducten zijn geen gegevens bekend.

Analyses

- Voor slechts een zeer gering percentage van de in Nederland toegepaste humane geneesmiddelen en de hieruit gevormde metaboliëten zijn analysemethodes voor detectie in milieumonsters voorhanden. Aangezien er geen analysemethodes voor diergeneesmiddelen beschikbaar waren, zijn voor enkele actieve stoffen nieuwe methodes in dit onderzoek ontwikkeld. Voor de bepaling van geneesmiddelen in zwevend stof en vaste stof zijn met uitzondering van een enkele stof geen analysemethodes beschikbaar.
- Kwalitatieve analyses van de geneesmiddelen met selectieve methodes als MS/MS is goed. De kwantificering moet nog verder verbeterd worden. Detectiegrenzen zijn vaak nog hoog en recoveries zijn nog matig.
- De gemeten concentraties van geneesmiddelen moeten worden gezien als een globale indicatie van concentratieranges. De kwantificering van geneesmiddelen in oppervlaktewater en afvalwater is nog onvoldoende om te kunnen gebruiken bij risicoschatting voor het milieu.

Afvalwater

- Overeenkomstig het algemene gebruik in huishoudens komen in het rioolwater van een woonwijk analgetica, cholesterolverlagende middelen, β -blokkers en anti-epileptica voor in enkele (tientallen) $\mu\text{g/l}$. Stoffen, die doorgaans in hoge concentraties voorkomen zijn acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen, naproxen, paracetamol (analgetica), atenolol, sotalol (β -blokkers), gemfibrozil (cholesterolverlagend middel) en carbamazepine (anti-epilepticum). Antibiotica, röntgencontrastmiddelen en anaesthetica zijn ook aantoonbaar, maar in veel lagere concentraties.
- Het stedelijk rioolwater en rwzi-influenten vertonen een grote overeenkomst met het afvalwater uit een woonwijk, maar de concentraties van enkele specifieke antibiotica en joodhoudende röntgencontrastmiddelen zijn hoger. De volgende antibiotica worden aangetroffen in concentraties tot 500 ng/l: anhydro-erytromycine, azitromycine, claritromycine, sulfamethoxazol en trimethoprim. Bij röntgencontrastmiddelen betreft het amidotrizoïnezuur, johexol en jomeprol met als hoogste concentratie 10 $\mu\text{g/l}$. Ook worden op een aantal locaties incidenteel hoge concentraties aan specifieke antibiotica (oxytetracycline en flumequine) waargenomen, die mogelijk het gevolg zijn van het gebruik als diergeneesmiddel in vee- of (sier)visteelt.

-
- Het verwijderingsrendement van geneesmiddelen in een rwzi verschilt sterk per stofgroep en binnen de stofgroep sterk per individuele actieve stof. Onder de heersende omstandigheden worden de joodhoudende röntgencontrastvloeistoffen zeer slecht (< 10 %) verwijderd, gevolgd door antibiotica (< 25 %) en anti-epileptica, β -blokkers en cholesterolverlagende middelen (10-80 %). De in huishoudens meest gebruikte analgetica worden in een rwzi voor meer dan 95 % verwijderd, resulterend in concentraties onder de detectiegrens tot enkele honderden ng/l in het rwzi-effluent.
 - Naast analgetica worden in het rwzi-effluent vooral actieve stoffen uit de groepen antibiotica, röntgencontrastmiddelen, β -blokkers, anti-epileptica en cholesterolverlagende middelen aangetroffen.
 - Geneesmiddelen in het afvalwater van ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen kunnen sterk verschillen per bedrijf zowel wat betreft het type geneesmiddel als de concentratie in het te lozen afvalwater. Oorzaak hiervan ligt in het feit dat de aankoop/toepassing van het geneesmiddel, het productieproces en de lozingssituatie erg specifiek zijn.
 - Het afvalwater van ziekenhuizen wordt gekenmerkt door hogere concentraties joodhoudende contrastvloeistoffen en het gebruik van andersoortige antibiotica dan toegepast in huishoudens. De hoogste concentratie röntgencontrastmiddelen werden aangetoond voor johexol, jomeprol, joxaglinezuur en joxitalaminezuur tot een concentratie van circa 1 mg/l. De concentraties antibiotica in het ziekenhuisafvalwater liggen in orde van grootte van enkele (tientallen) μ g/l. Naast de in huishoudelijk afvalwater voorkomende antibiotica worden in het afvalwater van ziekenhuizen ook chlooramfenicol, ciprofloxacin, clindamycine, metronidazol, norfloxacin en sulfadiazine aangetoond.
 - In een enkel monster afvalwater van een farmaceutische bedrijf, dat loost op een gemeentelijk rioolstelsel, waren de concentraties van enkele antibiotica, de in huishoudens toegepaste analgetica, β -blokkers en een anti-epilepticum vergelijkbaar of lager dan in stedelijk rioolwater. De concentraties geneesmiddelen in een enkel monster biologisch gezuiverd effluent van een ander farmaceutisch bedrijf lagen met uitzondering van een enkele stof onder de detectiegrens.
 - De concentraties antibiotica in het afvalwater van viskwekerijen varieerde zeer sterk per (type) bedrijf. Bij de kwekerijen van de consumptievissen paling en forel konden in het afvalwater geen antibiotica worden aangetoond met uitzondering van éénmalig malachietgroen. Het gehalte van antibiotica in het afvalwater van een groothandel in siervissen, waarbij het afvalwater zonder aanvullende zuivering rechtstreeks op oppervlaktewater werd geloosd, lag in de orde van enkele tientallen μ g/l. Het betrof de antibiotica clindamycine, enrofloxacin, flumequin, lincomycine, oxytetracycline, tetracycline en het coccidiostaticum dimitridazol. Dit resulteerde in hoge concentraties aan antibiotica stroomafwaarts in het ontvangende oppervlaktewater.

Oppervlaktewater

- Stoffen die het meest aangetroffen worden (in minstens 50 % van de locaties) zijn: röntgencontrastmiddelen, de pijnstillers acetylsalicylzuur, diclofenac, ibuprofen en naproxen, de anti-epileptica carbamazepine en primidon, twee β -blokkers (sotalol en atenolol), twee antibiotica (azitromycine en sulfamethoxazol) en het anaestheticum lidocaïne.
- Concentraties in oppervlaktewater lopen van enkele nanogrammen per liter tot honderden nanogrammen per liter. Concentraties boven de 10 ng/l worden gevonden voor de groepen: röntgencontrastmiddelen,

pijnstillers, β -blokkers, anti-epileptica en antibiotica. Enkele middelen worden ook in concentraties boven de 100 ng/l aangetroffen: carbamazepine, diclofenac, ibuprofen en de meeste röntgencontrastmiddelen. Ook kan het gebeuren dat bij zeer lage concentraties actieve stoffen (nog) niet gedetecteerd worden, doordat analysemethodes (nog) niet volledig uitontwikkeld zijn.

Milieurisico's

- Chronische en/of specifieke effecten van geneesmiddelen op aquatische organismen zijn niet uit te sluiten. Er is echter nog zeer weinig over bekend. Vanuit die weinige informatie lijkt het erop dat de effectconcentraties in de orde van $\mu\text{g/l}$ liggen. Met een veiligheidsfactor, om te komen tot voor het milieu te verwachten veilige concentraties, liggen de kritische waarden (PNEC's) in dezelfde orde grootte als waar de gemeten concentraties liggen.
- Methoden om specifieke effecten te meten bestaan nog nauwelijks. Als er al testen zijn (*in vitro* testen of biomarkers) is de doorvertaling van het effect naar effecten voor het ecosysteem minder eenvoudig dan bij chronische testen. Dit soort testen doen dan ook eerder dienst als screeningsinstrument, een maat voor de blootstelling en in mindere mate voor het effect.
- Pas na uitvoering van onderzoek naar chronisch en/of specifieke effecten kan ingeschat worden of geneesmiddelen daadwerkelijk een risico vormen voor het aquatisch milieu.

5.2 Aanbevelingen

Onderzoek

- Verdere ontwikkeling van de chemische analysemethodes voor (dier)geneesmiddelen is nodig. Hierbij kan gedacht worden aan het optimaliseren van de bestaande analysemethodes voor water en het ontwikkelen van nieuwe analysemethodes voor de vaste fase (sediment, zwevend stof, mest) en voor enkele nader geprioriteerde actieve stoffen op basis van de te verwachten risico's voor het watermilieu of het gebruik in Nederland.
- Fysisch chemische eigenschappen zoals wateroplosbaarheid, sorptie-eigenschappen van actieve stoffen zijn net als omzettingroutes en omzettingnelheden in het milieu nog vrijwel onbekend. Deze gegevens zijn wel nodig voor een milieurisicoschatting van geneesmiddelen.
- Voor het in kaart brengen van de risico's van de gemeten concentraties in het aquatisch milieu wordt aanbevolen in te zoomen op enkele stoffen die op grond van de beschikbare ecotoxicologische gegevens als een risico voor milieu gezien kunnen worden. Aanbevolen wordt om chronisch toxiciteitonderzoek uit te voeren met ofloxacin (antibioticum), de pijnstillers diclofenac en ibuprofen, carbamazepine (anti-epilepticum), sotalol (β -blokker), clofibrinezuur (cholesterolverlagend middel), enkele antidepressiva en cytostatica. Van de röntgencontrastmiddelen wordt vanwege een zeer lage toxiciteit niet aanbevolen om verder onderzoek mee uit te voeren.
- Daarnaast wordt aanbevolen onderzoek uit te voeren met veldmonsters die getest kunnen worden met bioassays waarmee de combinatie aan toxiciteit van het totale mengsel beoordeeld kan worden. Op die manier kan gekeken worden wat de risico's in het veld zijn.
- Nadere kwantificering van de emissiebronnen van (dier)geneesmiddelen naar oppervlaktewater is nodig. Het monitoringonderzoek geeft een eerste indruk van de concentraties aan (dier)geneesmiddelen in de emissies

van stedelijk rioolwater (rioloverstorten), rwzi-effluenten, ziekenhuizen, farmaceutische industrie en viskwekerijen etc. Deze indruk is verkregen op basis van een (zeer) beperkt aantal watermonsters op slechts (een) enkel(e) locaties. Een verdere kwantificering van de (relatieve) bijdrage van de verschillende emissiebronnen aan de belasting van het oppervlaktewater met (dier)geneesmiddelen wordt aanbevolen. Aandacht hierbij verdienen de potentiële emissiebronnen van diergeneesmiddelen, zoals de intensieve veehouderij en (sier)viskwekerijen.

- Om een beter inzicht te verkrijgen in het belang van de emissie van diergeneesmiddelen naar het oppervlaktewater onder andere ten opzichte van de humane geneesmiddelen is een nadere kwantificering van de emissie vanuit de intensieve veehouderij nodig. Met name de verspreidingsroute via mest en de resulterende concentraties in de ontvangende poldersloten verdienen aandacht.
- Nadere aandacht is gewenst naar het gebruik van antibiotica in viskwekerijen, specifiek in groothandels van siervissen, alsmede naar de emissie, de functionaliteit van de zuiveringstechnische voorzieningen en de lozingssituatie naar riolering/oppervlaktewater. Hierdoor wordt een beter inzicht verkregen in de op basis van het beperkt aantal geanalyseerde monsters veronderstelde tweedeling tussen enerzijds de groothandels van siervissen met hoge concentraties antibiotica en anderzijds de viskwekerijen van consumptievissen, waarin antibiotica vrijwel niet zijn aangetoond.

Beleid

- Voor meer beleidsmatige aanbevelingen wordt verwezen naar het rapport 'Beter voorkomen dan genezen' [Rijs *et al.*, in druk], waarin een beleidsanalyse is uitgevoerd naar de potentiële problemen voor de waterkwaliteit door het gebruik van geneesmiddelen. Hierbij kan gedacht worden aan:
 - Het beschikbaar stellen van informatie, zoals verbruik van de afzonderlijke geneesmiddelen en ecotoxicologische gegevens, door de farmaceutische industrie. Op basis hiervan kan een nadere selectie gemaakt worden van actieve stoffen binnen groepen van (dier)geneesmiddelen die potentieel een probleem kunnen vormen voor de waterkwaliteit.
 - Een nadere invulling van het begrip 'good housekeeping' bij het gebruik van specifieke geneesmiddelen (zoals röntgencontrastmiddelen, cytostatica) in ziekenhuizen.
 - Het laten registreren van het gebruik van diergeneesmiddelen (antibiotica) in (sier)viskwekerijen in het kader van de Diergeneesmiddelenwet en ecotoxicologische beoordeling van de afvalwaterlozing voor de oppervlaktewaterkwaliteit.
 - Bij toekomstig zuiveringstechnisch onderzoek bij rwzi's zou meer aandacht besteed moeten worden aan de verwijdering van goed in water oplosbare actieve stoffen, die slecht biologisch afbreekbaar zijn. Aanbevolen wordt om één of meerdere geneesmiddelen met deze stoffeigenschappen als modelstof in dit zuiveringstechnisch onderzoek te laten meelopen.

Referenties

- Aquasense (2003). Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen. Plan van aanpak. In opdracht van: Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA). Rapportnummer: 1690-4.
- 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.
- Baldini M.D., C.B. Cabezali (1991). Occurrence of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere* 38(14): 3291-3301.
- Centraal Bureau voor Statistiek, www.cbs.nl (augustus 2003).
- Cleuvers M. (2002). Aquatic ecotoxicity of selected pharmaceuticals: the importance of combination effects. Poster presentation at the SETAC Europe 12th Annual Meeting. Vienna, Austria.
- College voor zorgverzekeraars (2003a). Persbericht czv, 9-1-2003; gebruik geneesmiddelen tegen maagklachten fors gestegen.
- College voor zorgverzekeraars (2003b). Persbericht czv, 4-4-2003; gebruik cholesterolverlagende middelen neemt fors toe.
- 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.
- DellaGreca M., A. Fiorentino, M. Rosaria Iesce, M. Isidori, A. Nardelli, L. Previtiera, F. Temussi (2003). Identification of phototransformation products of prednisone by sunlight: toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22: 534-539.
- Derksen J.G.M., G.M. van Eijnatten, J. Lahr, P. van der Linde en A.G.M. Kroon (2000). Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. RIWA/RIZA-rapport 2000.051, Amsterdam/Lelystad.
- Derksen J.G.M. en J. Lahr (2003). Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu, Stand van zaken en kennislacunes. STOWA rapportnr. 2003-09.
- EMA (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.
- Ervik A., B. Thorsen, V. Eriksen, B.T. Lunestad, O.B. Samuelsen (1994). Impact of administering antibacterial agents on wild fish and blue mussels *Mytilus edulis* in the vicinity of fish farms. *Diseases of Aquatic Organisms* 18: 45-51.
- FK: Farmacotherapeutisch Kompas, (CD-ROM), College voor Zorgverzekeraars, 2000/2001.
- Gerritsen H.J., A. van der Meij, M.A. Mosmans, M. Oonk, J.F. Piepenbrink, C. van der Vliet, J.H.H. Waterreus (2003). Monitoring farmaceutische zorg, College voor zorgverzekeringen, publicatienummer 161 (POVOOPEN 23047439), Diemen.
- Gezondheidsraad (2001). Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement. Gezondheidsraadrapport 2001/17, Den Haag.

-
- Gilde L.J., K.H. Prins en C.A.M. van Helmond (1999). Monitoring Zoete Rijkswateren. RIZA rapport nr. 99.004.
- Halling-Sørensen B., S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten, Lützhof, S.E. Jørgensen (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review. *Chemosphere* 36 (2): 357-393.
- Heberer T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicity Letters* (131) 5-17.
- Huggett D.B., B.W. Brooks, B.N. Peterson, C.M. Foran, D.K. Schlenk (2002). Toxicity of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals (β -blockers) on aquatic organisms. Abstract SETAC Europe 12th Annual Meeting, Vienna, Austria.
- IM: Informatorium Medicamentorum (2001). Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (ISBN 90-70605-68-6).
- Jongbloed R.H., V.G. Blankendaal, C.A. Kan, H.P. van Dokkum, R. Bernhard en G.B.J. Rijs (2001). Milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in oppervlaktewater; een verkennende studie. RIZA-rapport 2001.053, Lelystad.
- Knecht de J.A., G.J. Schefferlie, P.A.H. Janssen, M.H.M.M. Montforts en 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, Bilthoven.
- Kolpin D.A., E.T. Furlong, M.T. Meyer, E.M. Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber, H.T. Buxton. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 2002, 36, 1202-1211.
- Kümmerer K. (ed.) (2001). Pharmaceuticals in the environment. Sources, Fate, Effects and Risks. Universitätsklinikum Freiburg Springer Berlin.
- Lundén T., S. Miettinen, L.G. Lönnström, E.-M. Lilius, G. Bylund (1998a). Influence of oxytetracycline and oxolinic acid on the immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish & Shellfish Immunology* 8: 217-230.
- Lundén T., S. Miettinen, L.G. Lönnström, E.-M. Lilius, G. Bylund (1998b). Effect of florfenicol on the immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 67: 317-325.
- Meerendonk J.H. van, J.M. van Steenwijk, A.J.W. Phernambucq, H.L. Barreveld (1994). Speuren naar sporen II, metingen 1992. RIKZ rapport nr. 94.007/RIZA rapport nr. 94.013.
- Mons M. N., J. van Genderen J. en A.M. van Dijk-Looijaard (2000). Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. RIWA/VEWIN/Kiwa-rapport, Nieuwegein.
- Mons M.N., persoonlijke mededeling, juni 2003.
- Mons M.N., A. Hoogenboom en T.H.M. Noij (2003). Pharmaceutical and drinking water supply in the Netherlands. Kiwa rapport.
- Rijs G.B.J., R.W.P.M. Laane en G.J. de Maagd (2003). 'Voorkómen is beter dan genezen'. Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en water-milieu'. Concept RIZA/RIKZ rapport, Lelystad (in voorbereiding).
- Römbke J., Th. Knacker, P. Stahlschmidt-Allner (1996). Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96. Umweltbundesamt, Berlin.
- Sacher F. (2002), Human and Veterinary pharmaceuticals in the Dutch aquatic environment. Results of a measurement program for the National Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA). DVGW-Technologiezentrum Wasser, Karlsruhe/Germany.

-
- Sacher F en P.G. Stoks (2003). Pharmaceutical Residues in Waters in the Netherlands. Results of a monitoring programme for RIWA. RIWA rapport. (www.riwa.org)
- Spanggaard B., F. Jørgensen, L. Gram, H.H. Huss (1993). Antibiotic resistance in bacteria isolated from three freshwater fish farms and an unpolluted stream in Denmark. *Aquaculture* 115: 195-207.
- Steenwijk J.M. van, J.M. Lourens, J.H. van Meerendonk, A.J.W. Phernambucq, H.L. Barreveld (1992). Speuren naar sporen I, metingen 1990-1991. RIZA raport nr. 92.057/DGW 92.040.
- Stumpf M., T.A. Ternes, K. Haberer, P. Seel, W. Bauman (1996). Nachweis von Arzneimittelrückständen in Klaranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser* 86: 291-303.
- Tafalla C., B. Novoa, J.M. Alvarez, A. Figueras (1999). *In vivo* and *in vitro* effect of oxytetracycline treatment on the immune response in turbot, *Scophthalmus maximus* (L.). *Journal of Fish Diseases* 22: 271-276.
- Ternes T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32 (11): 3245-3260.
- Ternes T.A., R.W. Hirsch (2000). Occurrence and behaviour of iodinated contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environmental Science and Technology* 34, 2741-2748.
- Tiesnitsch J. (2002). Methodeontwikkeling en beperkte validatie van (dier)geneesmiddelen in oppervlakte- en afvalwater met LC-MS-MS. RIZA werkdokument nr. 2002.097x.
- Tolls J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science and Technology*, 35:3397-3406.
- Treibskorn T., A. Heyd, H. Casper, H.-R. Köhler, H. Ferling, R.D. Negele, J. Schwaiger (2002). Nephrotoxicity of the anti-inflammatory drug Diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Poster presentation at the SETAC Europe 12th Annual Meeting, 16-20 May 2002, Vienna, Austria.
- Versteegh J.F.M., A.M.M. Stolker, W. Niesing en J.J.A. Muller (2003). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2002. RIVM rapport 703719004/2003, (www.rivm.nl).
- Vethaak A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen, J. Lahr (2002). Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, potency and biological effects. RIZA/RIKZ-report no. 2002.001.
- Webb S.F. (2001). A data-based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals I - collation of available ecotoxicity data. In: K. Kümmerer (ed). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. Universitätsklinikum Freiburg. Springer, Heidelberg. P. 175-201.

Bijlagen

Bijlage I Alle gemeten actieve stoffen ingedeeld naar geneesmiddelengroep, CAS nr en de gebruikte analysemethode

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelengroep	Analysemethode		CAS nr
		DVGW	RIZA	
Amoxicilline	Antibiotica	VI		26787-78-0 / 61336-70-7
Ampicilline		VI		69-53-4
Anhydro-erytromycine*1		V		114-07-8
Azitromycine		V		83905-01-5
Cefaclor		IX		
Cefadroxil		IX		
Cefalexine		IX		15686-71-2
Cefixim		IX		
Ceftiofur		IX		
Ceftriaxon		IX		
Cefuroxim		IX		
Chlooramfenicol		V		56-75-7
Chloortetracycline		VIII		57-62-5
Ciprofloxacine		VII		85721-33-1
Claritromycine		V		81103-11-9
Clindamycine		V		18323-44-9
Cloxacilline		VI		61-72-3
Dapson		IV		80-08-0
Dicloxacilline		VI		3116-76-5
Doxycycline		VIII	(1)#	564-25-0
Enoxacine		VII		74011-58-8
Enrofloxacin		VII		93106-60-6
Erytromycine		V		114-07-8
Flumequine			1	42835-25-6
Furazolidon		IV		67-45-8
Lincomycine			2	154-21-2
Meclocycline		VIII		2013-58-3
Metronidazol		IV		443-48-1
Nafcilline		VI		147-52-4
Norfloxacin		VII		70458-96-7
Ofloxacin		VII		83380-47-6
Oleandomycine		V		7060-74-4
Oxacilline		VI		66-79-5
Oxolinezuur		1	14698-29-4	
Oxytetracycline	VIII	(1)#	6153-64-6 / 79-57-2	
Penicilline G	VI		61-33-6	
Penicilline V	VI		87-08-1	
Ronidazol	IV		7681-76-7	
Roxitromycine	V		80214-83-1	
Spiramycine	V		8025-81-8	
Sulfachloorpyridazine (sulfaclozine)		1	80-32-0	
Sulfadiazine	IV		68-35-9	
Sulfadimethoxine		1	122-11-2	
Sulfadimidine	IV		57-68-1	
Sulfamerazin	IV		127-79-7	
Sulfamethoxazol	IV	1	723-46-6	
Sulfaquinoxaline		1	59-40-5	
Tetracycline	VIII		60-54-8	
Trimethoprim	IV		738-70-5	
Tylosine	V	1	1401-69-0	
Virginiamycine	V		11006-76-1	
Mebendazol	Antiparasitaire middelen		1	31431-39-7
Dimetridazol	Coccidiostatica		1	551-92-8
Monensin			3	17090-79-8
Narasine			3	55134-13-9
Acetylsalicylzuur	Analgetica (pijnstillers)		3	50-78-2
Aminofenazon		II		58-15-1
Diclofenac		I		15307-86-5
Fenazon		II		60-80-0
Fenoprofen		I		31879-05-7

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelengroep	Analysemethode		CAS nr
		DVGW	RIZA	
Ibuprofen		I	3	15687-27-1
Indometacine		I		53-86-1
Ketoprofen		I		22071-15-4
Naproxen		I		22204-53-1 / 222040838-7
Paracetamol (=acetaminophen)			2	103-90-2
Propyfenazon		II		479-92-5
Amidotrizoïnezuur	Röntgencontrastmiddelen	III		117-96-4
Jodipamide		III		606-17-7
Johexol		III		66108-95-0
Jomeprol		III		78649-41-9
Jopamidol		III		62883-00-5
Jopanoïnezuur		III		117-96-4
Jopromide		III		73334-07-3
Jotalaminezuur		III		2276-90-6
Joxaglinezuur		III		59017-64-0
Joxitalaminezuur		III		28179-44-4
Bezafibraat	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)	I		41859-67-0
Clofibrinezuur*2		I		882-09-7
Etofibraat		I		31637-97-5
Fenofibraat		I		49562-28-9
Fenofibrinezuur*3		I		42017-89-0
Gemfibrozil		I		25812-30-0
Simvastatine		II		79902-63-9
Pentoxifylline	Vasodilatantia (vaatverwijdende middelen)	I		6493-05-6
Atenolol	β-blokkers (hart en vaatmiddelen)	II		29122-68-7
Betaxolol		II		63659-18-7
Bisoprolol		II		66722-44-9
Metoprolol		II		37350-58-6 / 56392-17-7
Pindolol		II		13523-86-9
Propranolol		II		525-66-6 / 318-98-9
Sotalol		II		3930-20-9
Salbutamol	Middelen tegen astma en bronchitis	II		18559-94-9
Terbutaline		II	1	23031-32-5
Cyclofosfamide	Cytostatica (middelen tegen kanker)	II		50-18-0 / 6055-19-2
Ifosfamide		II		3778-73-2
Carbamazepine	Anti-epileptica	I		298-46-4
Primidon			1	125-33-7
Tamoxifen	Antihormonen		1	10540-29-1
Diazepam (=valium)	Psychofarmaca	I		439-14-5
Lidocaïne	Anaesthetica (verdovingsmiddelen)		2	137-58-6
Clenbuterol	Overigen	II		37148-27-9
Malachietgroen oxalaat			1	2437-29-8

*1 metaboliet van erytromycine

*2 metaboliet van clofibraat, etofibraat en etofyllinclofibraat

*3 metaboliet van fenofibraat

analyses van deze actieve stoffen met deze methodes niet meegenomen bij de resultaten i.v.m. slechte prestatiekenmerken (zie paragraaf 3.1.1)

Bijlage II Bemonsteringen van afvalwater en oppervlaktewater

Locatie	Afkorting	Oppervlaktewater/ afvalwater	Bemonsterings- methode	Bemonsterings- datum voorjaar	Bemonsterings- datum najaar	X-coördinaat	Y-coördinaat	Informatie
Lobith	LOB	Oppervlaktewater	Steekmonster	03-apr-02	05-sep-02	203500	429750	Rijn, grens met Duitsland
Eijsden	EIJS	Oppervlaktewater	Steekmonster	26-mrt-02	10-sep-02	177000	310000	Maas, grens met België
Schaar v Ouden Doel	SOD	Oppervlaktewater	Steekmonster	10-apr-02	-	75712	373950	Schelde, grens met België
Keizersveer	KEI	Oppervlaktewater	Steekmonster	09-apr-02	-	120950	414720	Maas
Maassluis	MAA	Oppervlaktewater	Steekmonster	27-mrt-02	11-sep-02	76750	437170	Nieuwe Waterweg, monding Rijn en Maas
Ketelmeer	KET	Oppervlaktewater	Steekmonster	05-apr-02	-	173085	513550	Monding van de IJssel
Naardermeer	NRD	Oppervlaktewater	Steekmonster	25-mrt-02	29-aug-02	-	-	Regionaal water, referentielocatie
Lunterse beek	LUN	Oppervlaktewater	Steekmonster	28-mrt-02	09-sep-02	162730	453650	Regionaal water, gebied met intensieve veehouderij
Kromme Rijn	KROM	Oppervlaktewater	Steekmonster	03-apr-02	09-sep-02	145001	452062	Regionaal water, gebied met intensieve veehouderij
Barneveldse beek	BAR	Oppervlaktewater	Steekmonster	28-mrt-02	-	170250	459700	Regionaal water, gebied met intensieve veehouderij
Peelkanaal	PKN	Oppervlaktewater	Steekmonster	-	05-sep-02	179337	408169	Regionaal water, gebied met varkens-houderijen
Tovensche Beek	TVB	Oppervlaktewater	Steekmonster	-	05-sep-02	186932	405366	Regionaal water, gebied met varkens-houderijen
Bij viskwekerij TRV	BIJ TRV	Oppervlaktewater	Steekmonster	-	10-sep-02	-	-	Regionaal water bij sierviskwekerij (25 m van lozingspunt)
HHW	HHW	Ruw huishoudelijk rioolwater	Steekmonsters (3 uur)	08-apr-02	09-sep-02	-	-	Rioolwater woonwijk
HHW (spike)	HHW's	Ruw huishoudelijk rioolwater	Steekmonsters (3 uur)	08-apr-02	-	-	-	Rioolwater woonwijk
BVW-INFL	BVWi	Ruw stedelijk rioolwater	Debietproportioneel (24 uur)	-	09-sep-02	-	-	Influent representatieve rwzi
BVW-EFFL	BVWe	Gezuiverd effluent	Debietproportioneel (24 uur)	-	10-sep-02	-	-	Effluent representatieve rwzi
BVW-MBR	BVWm	Extra gezuiverd effluent	Debietproportioneel (24 uur)	-	10-sep-02	-	-	Effluent pilot membraaninstallatie
EHV-infl.	EHVi	Ruw stedelijk rioolwater	Debietproportioneel (24 uur)	08-apr-02	09-sep-02	-	-	Influent representatieve rwzi
EHV-effl.	EHVe	Gezuiverd effluent	Debietproportioneel (24 uur)	09-apr-02	10-sep-02	-	-	Effluent representatieve rwzi
ELB-infl.	ELBi	Ruw stedelijk rioolwater	Debietproportioneel (24 uur)	08-apr-02	-	-	-	Influent rwzi met specifiek rioolwater
ELB-effl.	ELBe	Gezuiverd effluent	Debietproportioneel (24 uur)	09-apr-02	-	-	-	Effluent rwzi met specifiek rioolwater
KRL-infl.	KRLi	Ruw stedelijk rioolwater	Debietproportioneel (24 uur)	09-apr-02	09-sep-02	-	-	Influent representatieve rwzi
KRL-effl.	KRLe	Gezuiverd effluent	Debietproportioneel (24 uur)	10-apr-02	10-sep-02	-	-	Effluent representatieve rwzi
KRL-effl. (spike)	KRLs	Gezuiverd effluent (spike)	Debietproportioneel (24 uur)	-	10-sep-02	-	-	Effluent rwzi
FZH	FZH	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	-	09-sep-02	-	-	Bedrijfsafvalwater regionaal ziekenhuis

Locatie	Afkorting	Oppervlaktewater/ afvalwater	Bemonsterings- methode	Bemonsterings- datum voorjaar	Bemonsterings- datum najaar	X-coördinaat	Y-coördinaat	Informatie
HOS	HOS	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	09-apr-02	-			Bedrijfsafvalwater regionaal ziekenhuis
HSP	HSP	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	-	11-sep-02			Bedrijfsafvalwater regionaal ziekenhuis
ZKH	ZKH	Bedrijfsafvalwater	Debietproportioneel (24 uur)	09-apr-02	-			Bedrijfsafvalwater academisch ziekenhuis
PHC	PHC	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	-	10-sep-02			Bedrijfsafvalwater farmaceutisch bedrijf
PHS	PHS	Bedrijfsafvalwater	Debietproportioneel (24 uur)	-	04-sep-02			Effluent awzi farmaceutisch bedrijf
Viskwekerij FRL	FRL	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	-	10-sep-02			Bedrijfsafvalwater forellenkwekerij
Viskwekerij PAL	PAL	Bedrijfsafvalwater	Steekmonsters (3 uur)	-	09-sep-02			Bedrijfsafvalwater palingkwekerij
Viskwekerij TRV	TRV	Bedrijfsafvalwater	Steekmonster	02-apr-02	10-sep-02			Bedrijfsafvalwater groothandel in siervissen

Bijlage III Chemisch analytische methodes; RIZA methodes (methode 1, 2, 3)

Extractie

Tabel III-1

SPE condities voor oppervlaktewater en afvalwater

SPE met Oasis HLB	Oppervlaktewater	Afvalwater
Conditionering	10 ml MeOH, 10 ml milli-q	10 ml MeOH, 10 ml milli-q
Opbrengen monster	100 ml pH 7 (+ interne standaard)	100 ml pH 7 (+ interne standaard)
Wassen	6 ml milli-Q pH 7	6 ml milli-Q pH 7
Drogen	20-30 min onder vacuüm	20-30 min onder vacuüm
Elutie	2 x 5 ml MeOH (na 1 min elueren)	2 x 5 ml MeOH (na 1 min elueren)
Concentreren	50°C onder stikstofstroom tot droog	50°C onder stikstofstroom tot droog
Heroplossen	0.5 ml 90/10 milli-Q/MeOH	1,0 ml 90/10 milli-Q/MeOH
Filtreren	n.v.t.	1,0 ml over PTFE 0.45 µm

Scheiding

Tabel III-2

Samenstelling van de elutiemiddelen

Method	Eluens A	Eluens B
1	Milli-Q met 0,05 % Mierezuur	MeOH met 0,05 % Mierezuur
2	Milli-Q met 2 mMol Ammoniumacetaat	MeOH met 2 mMol Ammoniumacetaat
3	Milli-Q met 2 mMol Ammoniumacetaat	MeOH met 2 mMol Ammoniumacetaat

Voor alle methodes geldt dat er met de volgende gradiënt wordt gewerkt:

Tijd (min)	Eluens A (%)	Eluens B (%)	Flow (ml/min)	Curve
0	90	10	0,2	1
10,0	0	100	0,2	6
15,0	0	100	0,2	6
15,1	90	10	0,2	6
25,0	90	10	0,2	6

Detectie

Tabel III-3

Gebruikte apparatuur en hulpmiddelen

Quattro Ultima tandem massaspectrometer, Micromass
 Alliance 2690 pomp, Waters
 Datastation Masslinx 3.5 voor integratie, Micromass
 Kolomoven ± 1 °C instelbaar, ingesteld op 35 °C, Mistral
 Xterra RP18 3,5 µm, 2,1*10 mm Guard kolom, Waters 186000634
 Xterra RP18 3,5 µm, 2,1*100 mm kolom, Waters 186000406
 Guard kolom houder, Waters 048845
 Oasis HLB cartridge, waters 106202
 Vacuum master 10 met 16 mm tube, Sopachem 121-1016
 PTFE stopcock/needle unit, Sopachem 121-0001
 Turbovap LV evaporator, Zymark 44467/32

Parameter	Methode 1	Methode 2	Methode 3
Polarity	ESI+	ESI+	ESI-
Capillary (kV)	2,2	2,2	2,1
Cone (V)	50	50	50
Hex 1 (V)	30	30	0
Aperture (V)	0	0	0
Hex 2 (V)	0	0	0
Source Temperature (°C)	120	120	120
Desolvation Temperature (°C)	350	350	350
Cone Gas Flow (L/Hr)	55	55	55
Desolvation Gas Flow (L/Hr)	500	500	500
LM 1 Resolution	15	18	15
HM 1 Resolution	15	18	15
Ion Energy 1	0	0	1
Entrance	-1	-1	-1
Exit	2	2	2
LM 2 Resolution	15	16	15
HM 2 Resolution	15	16	15
Ion Energy 2	1	1	1
Multiplier (V)	650	650	550

Tabel III-5
Belangrijkste EI fragment massa's (m/z) van groep 1 t/m 3 geneesmiddelen

Actieve stof	Molmassa	ESI +/-	Precursor	Cone	Fragm 1	Coll	Fragm 2	Coll	Fragm 3	Coll	Fragm 4	Coll
Ibuprofen-COOH	206,284	-	205,03	50	161,01	8						
Oxytetracycline	460,4396	+	461,22	50	426,19	19						
Terbutaline	225,287	+	226,16	50	152,01	16						
Sulfachloorpyridazine	284,7197	+	285	60	156,03	16	92,08	26	107,92	24		
Primidon	218,2548	+	219,01	60	162,06	14	119,04	17				
Tamoxifen	371,5212	+	372,32	50	72,2	27						
Flumequine	261,2521	+	262,05	70	244,01	19	202	32				
Monensin (Natriumzout)	670,8792	-	669,43	60	101,09	50	637,43	41				
Doxycycline HCl	462,4554	+	445,23	50	428,22	19						
Paracetamol (acetaminophen)	151,1646	+	152,01	70	110,07	17	93,22	23				
Lincomycine HCl	442,9973	+	407,27	80	126,15	27						
Lidocaïne	234,3406	+	235,11	80	86,18	17						
Sulfamethoxazol	253,2752	+	254,03	64	156,03	17	92,14	27	108,05	24		
Sulfadimethoxine	310,327	+	311,1	80	156,03	23	92,08	36	107,92	29		
Sulfaquinoxaline	300,3344	+	301,16	80	155,9	19						
Dimetridazol	141,1292	+	142,02	70	96,12	16	81,03	27				
Narasine	765,0352	-	763,64	80	255,21	37						
Ibuprofen	206,284	-	204,96	55	160,88	8						
Acetylsalicylzuur	180,1598	-	178,81	25	136,83	8						
Mebendazol	295,297	+	296,07	70	263,89	22						
Malachietgroen	927,0182	+	329,23	70	313,05	37						
Oxolinezuur	261,2336	+	262,08	70	243,95	18	215,91	28				
Tylosine	916,1108	+	916,58	90	174,25	34	772,52	33				

Bijlage IV Chemisch analytische methodes; DVGW methodes (methode I t/m IX)

Tabel IV-1

GC-condities voor de analyse van geneesmiddelen uit groep I

Splitles injectie: 2 µl.
 Injectie temperatuur: 275°C.
 Kolom: fused silica capillaire kolom (30 m x 0.25 mm ID, 0.25 µm filmdikte) type DB 35.
 Draaggas: Helium 5.0.
 Temperatuur programma: gedurende 2 minuten 65°C, dan met 30°C/min naar 180°C, vervolgens met 5°C/min naar 300°C, 12 min op 300°C.
 Detector temperatuur: 200°C.
 Ion trap detectie in full scan mode tussen m/z = 80 en m/z = 400.

Tabel IV-2

HPLC condities voor de geneesmiddelen uit de groepen II t/m IX

Groep	Analytische kolom	Inj. Vol. (µl)	Flow rate (ml/min)	Eluens A (in MilliQ water)	Eluens B
II	Nucleosil 120-3-C18 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	20 mM AmAc (pH = 6,8)	20 mM AmAc in ACN/MeOH (2:1, v:v)
III	Nucleosil 120-3-C18 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	2 mM AmForm (pH = 7,0)	2 mM AmForm in ACN/MeOH (2:1, v:v)
IV	Nucleosil 120-3-C18 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	20 mM AmAc (pH = 6,8)	20 mM AmAc in ACN/MeOH (2:1, v:v)
V	Nucleosil 120-3-C18 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	20 mM AmAc (pH = 6,8)	20 mM AmAc in ACN/MeOH (2:1, v:v)
VI	Nucleosil 120-3-C18 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	2 mM AmForm (pH = 7,0)	2 mM AmForm in ACN/MeOH (2:1, v:v)
VII	Luna C18-5 (250 x 2 mm, 5 µm)	12,5	0,2	5 mM Oxaalzuur	80% ACN, 20% 10 mM Oxaalzuur in MilliQ water
VIII	Luna C18-5 (250 x 2 mm, 5 µm)	12,5	0,2	5 mM Oxaalzuur	80% ACN, 20% 10 mM Oxaalzuur in MilliQ water
IX	Luna C18-5 (250 x 2 mm, 3 µm)	12,5	0,2	0,1% Formiaat	67% ACN, 33% MeOH, 0,1% Formiaat

NB. AmAc = Ammoniumacetaat, AmForm = Ammoniumformiaat, ACN = Acetonitril, MeOH = Methanol

Tabel IV-3

Eluens samenstelling voor de HPLC scheiding van de geneesmiddelengroepen II t/m IX. Zie voor de samenstelling van de eluentia A en B, tabel IV-2

T (min)	II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX	
	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)	A (%)	B (%)
0	98	2	95	5	98	2	80	20	95	5	90	10	90	10	98	2
1	98	2	95	5	98	2			95	5					98	2
3							80	20								
5											80	20	80	20		
6	90	10			90	10										
13							20	80								
15											40	60	40	60	0	100
18							0	100								
20	0	100			0	100					0	100	0	100		
22			50	50					50	50						
23			0	100					0	100						
26															0	100
28											0	100	0	100		
29	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100						
29.5	100	0	100	0	100	0	80	20	100	0	90	10	90	10	98	2

Component	Fragmentmassa's (m/z)
Belangrijkste EI fragment massa's (m/z) van groep I geneesmiddelen en hun bijbehorende pentafluoro-benzyl derivaten; de derivaten zijn aangegeven met (d); de fragmentmassa's gebruikt voor kwantificering zijn cursief	
Bezafibraat (d)	107, 120, 139, 181
Carbamazepine	165, 191, 192, 193, 236
Clofibrinezuur (d)	128, 130, 169, 171, 181
Diazepam	110, 165, 177, 221, 256, 283
Diclofenac (d)	179, 181, 214, 216, 242, 244
Etofibraat	150, 169, 236, 363
Fenofibraat	121, 139, 197, 232, 273
Fenofibrinezuur (d)	121, 139, 181, 197, 232, 234
Fenoprofen (d)	91, 103, 181, 197, 225
Gemfibrozil (d)	83, 122, 161, 181, 309
Ibuprofen (d)	91, 117, 118, 161, 181
Indometacine (d)	111, 113, 139, 141, 181
Ketoprofen (d)	105, 181, 194, 209, 210
Naproxen (d)	115, 141, 153, 170, 185
Pentoxifylline	180, 193, 221, 222, 278
2,3-D (IS, d)	111, 113, 147, 149, 175, 177, 181

Tabel IV-5

Optimale orifice en ring voltages (V) en precursor en product ion massa's (m/z) voor the MS-MS bepaling of groep II, III, IV, V, VI, VII, VIII en IX geneesmiddelen

Component	Orifice voltage (V)	Ring voltage (V)	Precursor ion (m/z)	Product ion I (m/z)	Product ion II (m/z)
<i>Groep II</i>					
Atenolol	41	380	267,3	190,2	145,2
Betaxolol	71	60	308,3	55,2	56,2
Bisoprolol	66	240	326,6	116,3	56,1
Clenbuterol	26	360	277,1	203,0	168,2
Cyclofosfamide	41	380	261,1	140,0	106,0
Aminofenazon	26	290	232,1	111,0	56,2
Ifosfamide	41	380	261,1	92,0	63,2
Metoprolol	56	90	268,4	116,1	74,1
Fenazon	31	50	189,0	104,3	77,1
Pindolol	21	370	250,1	56,2	72,0
Propranolol	56	180	260,2	183,3	116,1
Propyfenazon	36	370	231,3	189,2	56,2
Salbutamol	21	370	240,3	166,2	148,2
Simvastatine	111	70	419,0	285,3	199,3
Sotalol	26	350	273,4	213,1	133,1
Terbutaline	36	320	226,1	152,2	107,0
<i>Groep III</i>					
Amidotrizoïnezuur	76	300	614,6	361,0	233,2
Jomeprol	81	340	778,1	687,0	405,2
Jopamidol	86	350	778,1	558,8	387,0
Jopromide	96	270	791,8	573,0	300,1
Jodipamide	76	360	1140,2	625,5	480,6
Johexol	66	350	821,7	803,6	602,7
Jopanoïnezuur	86	350	571,8	444,7	318,0
Jotalaminezuur	1,0	360	631,7	614,6	360,8
Joxaglinezuur	1,0	360	1286,2	1269,2	328,8
Joxitalaminezuur	6,0	360	661,7	644,6	301,8
<i>Groep IV</i>					
Dapson	41	380	249,0	155,9	107,9
Furazolidon	41	370	226,1	138,8	121,8
Metronidazol	36	190	172,1	127,8	82,0
Ronidazol	16	380	201,0	140,1	109,9
Sulfadiazine	26	380	251,0	155,9	107,7
Sulfadimidine	26	380	278,9	186,2	92,0
Sulfamerazin	26	350	265,1	172,0	156,0
Sulfamethoxazol	31	380	254,1	155,8	107,8
Trimethoprim	61	300	291,1	261,2	230,2

Tabel IV-5 (vervolg)

Optimale orifice en ring voltages (V) en precursor en product ion massa's (m/z) voor the MS-MS bepaling of groep II, III, IV, V, VI, VII, VIII en IX geneesmiddelen

Component	Orifice voltage (V)	Ring voltage (V)	Precursor ion (m/z)	Product ion I (m/z)	Product ion II (m/z)
<i>Groep V</i>					
Chlooramfenicol	-41	-350	321,1	152,0	-
Clarithromycine	61	360	748,3	590,2	158,2
Erytromycine	51	380	734,5	576,4	158,2
Anhydro-erytromycine	56	330	716,6	558,4	158,2
Oleandomycine	46	380	688,5	544,4	158,2
Roxitromycine	61	360	837,4	679,3	158,1
Spiramycine	91	290	843,4	174,1	100,9
Clindamycin	51	350	425,2	377,1	126,1
Tylosine	96	380	916,4	772,3	174,1
Virginiamycine	61	340	526,5	355,2	109,2
Azitromycine	111	270	749,5	591,3	83,3
<i>Groep VI</i>					
Amoxicilline	11	360	365,8	349,0	208,2
Cloxacilline	51	380	435,9	277,0	160,2
Dicloxacilline	56	380	469,8	311,1	160,1
Nafcilline	46	320	414,8	199,2	171,0
Oxacilline	46	360	401,8	243,2	160,2
Penicilline G	21	380	335,0	176,1	160,1
Penicilline V	46	360	350,8	192,2	160,2
<i>Groep VII</i>					
Ciprofloxacin	61	310	332,1	288,1	314,1
Enoxacin	46	360	321,2	303,1	234,2
Enrofloxacin	51	360	360,2	316,1	245,2
Norfloxacin	46	360	320,1	276,2	302,1
Ofloxacin	46	360	362,2	318,2	261,1
<i>Groep VIII</i>					
Tetracycline	46	350	445,2	410,1	427,0
Oxytetracycline	31	340	461,2	426,1	443,0
Chloortetracycline	51	350	479,1	462,1	444,0
Doxycycline	46	210	445,2	428,1	267,0
Meclocycline	16	360	477,0	460,0	235,0
<i>Groep IX</i>					
Ceftiofur	41	360	524,0	241,1	125,1
Cefalexine	16	360	348,1	158,0	174,0
Cefadroxil	6	360	364,1	208,1	114,1
Cefaclor	26	350	368,1	174,1	106,2
Cefuroxim	1	360	442,1	363,9	335,9
Cefixim	41	300	454,1	285,0	126,1
Ceftriaxon	41	360	555,0	396,1	167,1

Bijlage V Resultaten van de validatie van de analysemethodes

Tabel V-1

Detectiegrenzen van de actieve stoffen van geneesmiddelen in oppervlaktewater en afvalwater [uit Sacher, 2002; Tiesnitsch, 2002]. Recoveries zijn alleen voor oppervlaktewater gegeven met tussen haakjes het aantal experimenten bij het bepalen van de recovery. Recoveries voor afvalwater staan gegeven in tabel V-2

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelengroep	Analyse-methode #	Detectiegrenzen (ng/l)		Recoveries oppervlaktewater	
			oppervlakte-water	afvalwater	Recovery (%)	Standaard deviatie
Amoxicilline	Antibiotica	VI	4,6	-	36 (n=5)	5,9
Ampicilline		VI	-	-	-	-
Anhydro-erytromycine*		V	4,2	-	-	-
Azitromycine		IX	-	-	-	-
Cefaclor		IX	-	-	-	-
Cefadroxil		IX	-	-	-	-
Cefalexine		IX	-	-	-	-
Cefixim		IX	-	-	-	-
Ceftiofur		IX	-	-	-	-
Ceftriaxon		IX	-	-	-	-
Cefuroxim		IX	-	-	-	-
Chlooramfenicol		V	1,8	-	84 (n=5)	1,9
Chloortetracycline		VII	3,9	-	134 (n=5)	2,3
Ciprofloxacine		VII	5,4	-	17 (n=5)	1,6
Clarithromycine		V	3,6	-	108 (n=5)	1,1
Clindamycine		V	4,1	-	69 (n=5)	2,7
Cloxacilline		VI	3,9	-	101 (n=5)	2,5
Dapson		IV	2,1	-	6,1 (n=3)	13
Dicloxacilline		VI	4,6	-	119 (n=5)	0,6
Doxycycline		VII	2,1	-	60 (n=5)	3,1
Enoxacine		VII	4,1	-	17 (n=5)	2,1
Enrofloxacin		VII	7,1	-	47 (n=5)	6,7
Erytromycine		V	3,6	-	-	-
Flumequine		1	0,8	1,5	71 (n=23)	20
Furazolidon		IV	1,0	-	36 (n=3)	3,2
Lincomycine		2	0,5	0,1	57 (n=11)	14
Meclocycline		VIII	-	-	-	-
Metronidazol		IV	2,7	-	33 (n=3)	3,4
Nafcilline		VI	4,4	-	82 (n=5)	1,9
Norfloxacin		VII	6,3	-	15 (n=5)	2,6
Ofloxacin		VII	3,3	-	65 (n=5)	1,2
Oleandomycine		V	2,2	-	76 (n=5)	1
Oxacilline		VI	4,6	-	76 (n=5)	3
Oxolinezuur		1	1,1	2,6	66 (n=23)	19
Oxytetracycline		VII	3,5	-	72 (n=5)	1,6
Penicilline G		VI	5,0	-	44 (n=5)	1,8
Penicilline V		VI	6,5	-	63 (n=5)	2,5
Ronidazol		IV	3,2	-	52 (n=3)	3,5
Roxitromycine		V	4,5	-	99 (n=5)	0,6
Spiramycine		V	3,8	-	43 (n=5)	1,5
Sulfachloorpyridazine		1	1,0	1,7	71 (n=23)	8
Sulfadiazine		IV	2,6	-	14 (n=3)	2,7
Sulfadimethoxine		1	0,4	0,3	85 (n=23)	11
Sulfadimidine		IV	2,7	-	11 (n=3)	4,4
Sulfamerazin		IV	1,0	-	11 (n=3)	3
Sulfamethoxazol		1	0,8	0,2	77 (n=23)	20
Sulfamethoxazol		IV	1,8	-	21 (n=3)	3,6
Sulfaquinoxaline		1	0,6	1,6	67 (n=23)	10
Tetracycline		VII	4,7	-	60 (n=5)	1,3
Trimethoprim		IV	1,3	-	50 (n=3)	0,5
Tylosine		1	0,6	0,8	142 (n=23)	79
Tylosine		V	1,9	-	59 (n=5)	1,1
Virginiamycine		V	2,2	-	75 (n=5)	2,7

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelengroep	Analyse- methode #	Detectiegrenzen (ng/l)		Recoveries oppervlaktewater	
			oppervlakte- water	afvalwater	Recovery (%)	Standaard deviatie
Mebendazol	Antiparasitaire middelen	1	0,1	0,3	66 (n=23)	12
Dimetridazol	Coccidiostatica	1	1,2	0,8	56 (n=23)	23
Monensin		3	4,9	3,5	54 (n=12)	22
Narasine		3	1,1	0,8	0 (n=12)	5
Acetylsalicylzuur	Analgetica (pijnstillers)	3	1,2	9,0	188 (n=12)	118
Aminofenazon		II	4,3	-	66 (n=5)	6
Diclofenac		I	8,7	-	70 (n=5)	7,1
Fenazon		II	3,4	-	59 (n=5)	3,1
Fenoprofen		I	3,3	-	99 (n=5)	2,7
Ibuprofen		3	0,2	0,2	116 (n=12)	27
Ibuprofen		I	3,5	-	110 (n=5)	1,6
Indometacine		I	5,4	-	114 (n=5)	15
Ketoprofen		I	4,8	-	104 (n=5)	4,5
Naproxen		I	3,8	-	105 (n=5)	3
Paracetamol		2	1,4	4,5	59 (n=11)	46
Propyfenazon		II	3,7	-	48 (n=5)	8,5
Amidotrizoïnezuur		Röntgencontrastmiddelen	III	0,9	-	29 (n=5)
Jodipamide	III		11	-	13 (n=5)	3,7
Johexol	III		1,7	-	38 (n=5)	7,3
Jomeprol	III		2,4	-	32 (n=5)	4,4
Jopamidol	III		1,9	-	23 (n=5)	28
Jopanoïnezuur	III		7,0	-	2,4 (n=5)	27
Jopromide	III		2,5	-	39 (n=5)	1,8
Jotalaminezuur	III		3,0	-	27 (n=5)	6,8
Joxaglinezuur	III		2,1	-	30 (n=5)	4,3
Joxitalaminezuur	III		2,2	-	11 (n=5)	6,2
Bezafibraat	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)		I	7,5	-	151 (n=5)
Clofibrinezuur*		I	5,3	-	103 (n=5)	4,6
Etofibraat		I	6,7	-	101 (n=5)	5,5
Fenofibraat		I	3,7	-	116 (n=5)	6,1
Fenofibrinezuur*		I	6,4	-	113 (n=5)	6
Gemfibrozil		I	5,2	-	89 (n=5)	4,7
Simvastatine		II	13	-	53 (n=5)	9,2
Pentoxifylline	Vasodilatantia (vaatverwijdende middelen)	I	6,5	-	134 (n=5)	5,8
Atenolol	β-blokkers (hart- en vaatmiddelen)	II	2,4	-	67 (n=5)	6
Betaxolol		II	3,7	-	45 (n=5)	9,2
Bisoprolol		II	3,3	-	44 (n=5)	5,7
Metoprolol		II	2,2	-	54 (n=5)	6,8
Pindolol		II	5,0	-	75 (n=5)	8,2
Propranolol		II	4,6	-	48 (n=5)	7,1
Sotalol	II	2,3	-	81 (n=5)	5,8	
Salbutamol	Middelen tegen astma/bronchitis	II	2,6	-	66 (n=5)	15
Terbutaline		1	0,8	1,0	66 (n=23)	50
Terbutaline		II	4,5	-	39 (n=5)	18
Cyclofosfamide	Cytostatica (middelen tegen kanker)	II	10	-	71 (n=5)	6,3
Ifosfamide		II	4,2	-	73 (n=5)	2,6
Carbamazepine	Anti-epileptica	I	9,6	-	74 (n=5)	6,1
Primidon		1	1,3	0,8	60 (n=23)	16
Tamoxifen	Antihormonen	1	0,6	0,3	182 (n=23)	200
Diazepam (=valium)	Psychofarmaca	I	6,9	-	99 (n=5)	14
Lidocaïne	Anaesthetica (verdovingsmiddelen)	2	0,1	0,1	47 (n=11)	19
Clenbuterol	Overigen	II	3,8	-	37 (n=5)	12
Malachietgroen oxalaat		1	x	0,4	71 (n=23)	83

nummering van de analysemethode volgens bijlage I

- niet gemeten

x voor malachietgroen oxalaat kon geen detectiegrens in oppervlaktewater bepaald worden door een retentietijd-verschuiving ten opzichte van het MS detectie-window tijdens de validatie-experimenten

Tabel V-2

Recoveries van de actieve stoffen van geneesmiddelen voor de analysemethodes 1 t/m 3 in afvalwater (n=2). Voor de methodes I t/m IX zijn geen recoveries bepaald

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelengroep	Analyse-methode #	Recoveries			
			Detectiegrenzen		Effluent	
			spike laag	spike hoog	spike laag	spike hoog
Flumequine	Antibiotica	1	0	31	37	59
Lincomycine		2	23	49	21	65
Oxolinezuur		1	154	40	51	65
Sulfachloorpyridazine		1	13	56	36	77
Sulfadimethoxine		1	17	59	64	94
Sulfamethoxazol		1	86	297	0	175
Sulfaquinoxaline		1	17	91	35	74
Tylosine		1	0	116	70	85
Mebendazol	Antiparasitair	1	69	103	38	100
Dimetridazol	Coccidiostatica	1	11	34	72	92
Monensin		3	0	38	128	147
Narasine		3	19	469	27	86
Ibuprofen	Analgetica (pijnstillers)	3	851	4.917	0	149
Paracetamol		2	7.278	31.911	5	85
Terbutaline		1	48	93	43	97
Primidon	Anti-epileptica	1	46	127	34	147
Tamoxifen	Antihormonen	1	0	86	24	39
Lidocaïne	Anaesthetica (verdoovingsmiddelen)	2	13	56	32	100
Malachietgroen oxalaat		1	8	52	47	87

nummering van de analysemethode volgens bijlage I

Actieve stof (* = metaboliet)	Groep geneesmiddel	Stedelijk afvalwater en rwzi-effluenten														
		HHW	HHW	BVW infl	BVW effl	BVW mbr	EHV infl	EHV effl	EHV infl	EHV effl	ELB infl	ELB effl	KRL infl	KRI infl	KRL effl	KRL effl
Sulfadimidine		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Sulfamerazin		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Sulfamethoxazol		640	640	88	63	56	130	130	38	98	75	200	110	100	130	98
Sulfafinoxaline		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Tetracycline		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Trimethoprim		510	83	150	76	30	110	130	130	100	100	150	130	180	140	100
Tylosine		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Virginiamycine		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Mebendazol	Antiparasitaire middelen	< 50	< 50	(4,9)	(2,6)	(1,3)	(5,5)	(1,7)	(1,7)	(7,9)	(4,8)	13	(9,5)	(5,3)	(3,2)	(1,8)
Dimetridazol	Coccidostatica	< 50	< 50	< 50	(2)	< 50	< 50	< 50	< 50	11	(4,7)	< 50	< 50	< 50	< 50	(6,2)
Monensin		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Narasine		36	21	11	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	10	< 50	< 50	< 50	< 50
Acetylsalicylzuur	Analgetica	5.300	3.500	1.300	(29)	50	3.200	7.400	41	(2,2)	< 50	23	(4,2)	15	(2,8)	< 50
Aminofenazon		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	(4,6)	(3,8)	5.200	(2,0)	1.400	(3,8)	(4,7)
Diclofenac		5.200	13.000	1.300	520	470	1.200	1.700	620	560	560	1.300	420	2.000	< 50	890
Fenazon		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Fenoprofen		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Ibuprofen (methode 1)		17.000	3.100	6.200	760	300	4.600	1.500	290	720	8.500	240	3.800	4.500	120	170
Ibuprofen (methode 3)		490	220	99	< 50	(0,2)	580	1300	330	280	890	180	710	170	37	< 50
Indometacine		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Ketoprofen		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Naproxen		29.000	22.000	3.900	210	290	13.000	1.400	870	1.300	9.000	330	9.100	2.800	190	150
Paracetamol		45.000	330	2.700	< 50	< 50	13.000	15.000	17	< 50	7.700	12	16.000	3.300	< 50	< 50
Propyfenazon		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	(5,5)	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Amidotrizonezuur	Röntgencontrastmiddelen	< 50	< 50	93	230	290	1.200	1.100	1.100	1.200	160	230	280	360	260	280
Jodipamide		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Johexol		300	< 50	< 50	< 50	< 50	290	7.800	440	3.800	< 50	< 50	3.100	3.300	< 50	< 50
Jomeprol		1.100	< 50	< 50	< 50	< 50	5.800	11.000	5.600	10.000	< 50	< 50	< 50	100	600	120
Jopamidol		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Jopanoinezuur		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Jopromide		640	160	340	< 50	550	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Jotalaminezuur		< 50	54	< 50	< 50	< 50	1.000	< 50	830	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Joxaglinezuur		< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50

< xx, is kleiner dan detectiegrens
 (xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens
 rapportagegrens <...<= 100 ng/l
 100 ng/l <...<= 1.000 ng/l
 1.000 ng/l <...<= 10.000 ng/l
 10.000 ng/l <...>= 100.000 ng/l
 > 100.000 ng/l

Actieve stof (* = metaboliet)	Groep geneesmiddel	Stedelijk afvalwater en rwzi-effluënten															
		HHW	HHW	BVW infl	BVW effl	BVW mbr	EHV infl	EHV effl	EHV infl	EHV effl	ELB infl	ELB effl	KRL infl	KRI infl	KRI effl	KRL effl	
Joxitalaminezuur		< 100															
Bezafibraat	Antilipaemica (cholesterol- verlagende middelen)	< 100	520	< 100	< 50	170	190	240	< 100	< 50	170	190	240	< 100	< 100	360	320
Clofibrinezuur*		< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Etofibraat		< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Fenofibraat		< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Fenofibrinezuur*		< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Gemfibrozil		2.500	< 100	< 100	7.700	410	410	7.700	< 100	< 50	590	410	7.700	1.600	1.600	2.900	270
Simvastatine		< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Pentoxifyline		< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Atenolol	Vasodilatantia	1.900	< 100	1.300	1.300	300	300	1.300	< 100	< 50	110	300	1.300	1.500	1.000	1.800	770
Betaxolol	β-blokkers	< 100	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Bisoprolol		(65)	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Metoprolol		560	< 50	(68)	530	390	530	(68)	< 100	310	390	530	310	480	1.800	250	430
Pindolol		< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Propranolol		510	140	< 100	100	100	100	< 100	(90)	210	< 50	100	(90)	(65)	100	< 100	89
Sotalol		1.800	2.500	< 100	1.700	1.500	1.500	1.700	1.500	1.100	1.100	1.500	1.500	970	1.300	1.100	1.100
Salbutamol	Middelen tegen astma/ bronchitis	< 100	< 10	< 10	< 50	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 50	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 50
Terbutaline		22	< 10	(3)	18	10	10	(3)	(6,8)	10	(0,8)	10	(2,3)	(6,8)	16	(6,8)	(5,6)
Cyclofosfamide	Cytostatica	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Ifosfamide		< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Carbamazepine	Anti-epileptica	800	9.500	2.000	2.000	710	1.000	2.000	1.900	690	710	1.000	1.900	490	500	470	330
Primidon		< 10	< 10	(4,3)	(6,8)	(6,8)	(6,8)	(4,3)	(2,5)	26	(6,8)	26	(7,3)	(9,7)	30	(3,4)	17
Tamoxifen	Antihormonen	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Diazepam	Psychofarmaca	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Lidocaine	Anaesthetica	16	< 10	34	72	78	72	34	64	11	78	72	64	25	16	45	55
Clenbuterol	Overigen	< 100	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50
Malachietgroen-oxalaat		< 10	< 10	< 10	< 10	(0,1)	< 10	< 10	< 10	< 10	(0,14)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Onopgeloste bestanddelen (mg/l)		100	110	280	< 10	< 10	< 10	280	190	100	< 10	< 10	190	20	30	140	< 10
CZV (mg/l)		736	636	552	36	39	36	552	749	333	39	36	749	38	39	377	49
pH		8,1	8,1	7,9	7,4	7,9	7,4	7,9	7,5	7,6	7,9	7,4	7,5	7,6	7,7	7,5	7,4

Actieve stof (* = metaboliet)	Groep geneesmiddel	FZH	HOS	HSP	ZKH	PHC	PHS effl	FRL	PAL	TRV	TRV
Amoxicilline	Antibiotica	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Ampicilline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Anhydro-erythromycine*		370	1.800	300	1.1000	< 100	< 100	< 50	< 50	840	710
Azitromycine		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Cefaclor		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Cefadroxil		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Cefalexine		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Cefixim		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Ceftiofur		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Ceftriaxon		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Cefuroxim		< 100	-	-	-	< 100	< 100	< 50	< 50	-	< 50
Chlooramfenicol		< 100	< 100	< 100	6.500	< 100	< 100	< 50	< 50	370	1.800
Chloortetracycline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	4.500	< 50
Ciprofloxacine		< 100	6.500	7.600	240.000	< 100	< 100	< 50	< 50	4.200	< 50
Clarithromycine		< 100	750	< 100	2.000	< 100	< 100	< 50	< 50	(7,8)	< 50
Clindamycine		< 100	6.000	< 100	32.000	< 100	< 100	< 50	< 50	12.000	4.900
Cloxacilline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Dapson		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Dicloxacilline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Doxycycline		< 100	200	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Enoxacine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Enrofloxacin		< 100	< 100	< 100	(45)	< 100	< 100	< 50	< 50	41.000	12.000
Erythromycine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Flumequine		< 10	< 10	< 10	< 10	(7,0)	(2,4)	(1,8)	(7)	3.000	11.000
Furazolidon		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Lincomycine		< 10	(9,6)	< 10	(7,6)	< 10	< 10	< 10	< 10	12.000	11.000
Meclocycline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Metronidazol		< 100	3.600	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Nafcilline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Norfloxacin		< 100	570	11.000	6.300	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Ofloxacine		< 100	< 100	8.200	2.000	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Oleandomycine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Oxacilline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Oxolinezuur		(1,7)	< 10	(2,8)	< 10	(0,3)	(4,0)	13	(2,6)	280	530
Oxytetracycline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	120.000	16.000
Penicilline G		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50

< xx, is kleiner dan detectiegrens
 (xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens
 rapportagegrens <...<= 100 ng/l
 100 ng/l <...<= 1.000 ng/l
 1.000 ng/l <...<= 10.000 ng/l
 10.000 ng/l <...>= 100.000 ng/l
 > 100.000 ng/l

Actieve stof (* = metaboliet)	Groep geneesmiddel	Bedrijfsafvalwater													
		FZH	HOS	HSP	ZKH	PHC	PHS effi	FRL	PAL	TRV	TRV				
Penicilline V		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 10	< 50	< 50
Ronidazol		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Roxitromycine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Spiramycine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Sulfachioopyridazine		< 10	10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Sulfadiazine		< 100	< 100	< 100	33.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	1.300	< 10
Sulfadimethoxine		< 10	< 10	(1,9)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Sulfadimidine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	93	< 50
Sulfamerazin		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 10
Sulfamethoxazol		310	(9,8)	570	24.000	< 10	< 10	< 10	< 10	42	< 10	< 10	< 10	< 10	(4,3)
Sulfaquinoxaline		< 10	< 10	(4,0)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Tetracycline		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Trimethoprim		180	6.300	800	6.300	< 100	< 100	< 100	< 100	520	< 100	< 50	< 50	17.000	< 50
Tylosine		< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Virginiamycine		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 10	< 50
Mebendazol	Antiparasitaire middelen	(9,2)	(7,7)	(0,2)	(7,7)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 50	< 50	(2,8)	(1,6)
Dimetridazol	Cocciostatica	< 10	(9,3)	(3,0)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	8.600	14.000
Monensin		< 10	(3,8)	< 10	(7,0)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Narasine		200	38	(9,6)	14	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	(2,2)	< 10	(0,7)	< 10
Acetylsalicyzuur	Analgetica	330	3.300	1.500	750	< 100	< 100	< 100	< 100	130	< 100	< 10	< 10	(16)	59
Aminofenazon		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	-	-
Diclofenac		< 50	4.300	2.800	3.800	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Fenazon		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Fenoprofen		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Ibuprofen (methode 1)		14.000	1.700	4.400	3.900	< 100	< 100	< 100	< 100	8.600	< 100	< 10	< 10	-	-
Ibuprofen (methode 3)		3.400	310	180	450	< 100	< 100	< 100	< 100	2.700	< 100	< 10	< 10	(1,7)	(8,6)
Indometacine		< 50	450	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	-	-
Ketoprofen		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	200	< 100	< 50	< 50	-	-
Naproxen		11.000	73.000	59.000	21.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Paracetamol		33.000	33.000	56.000	9.800	< 100	< 100	< 100	< 100	180	< 100	< 10	< 10	(2,4)	760
Propyfenazon		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Amidotrizoïnezuur	Röntgencontrastmiddelen	20.000	88.000	150.000	41.000	< 100	< 100	< 100	< 100	230	< 100	< 100	< 100	-	-
Jodipamide		< 100	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Johexol		420	420	1.100.000	64.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Jomeprol		570.000	760.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Jopamidol		< 100	< 100	3.600	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Jopanoïnezuur		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Jopromide		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Jotalaminezuur		< 100	71.000	5.700	30.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Joxaginezuur		410	< 100	< 100	400.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Joxitalaminezuur		1.000.000	58.000	190	12.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	-	-
Bezafibraat	Antilipaeemica (cholesterol- verlagende middelen)	< 50	190	< 100	180	< 100	< 100	< 100	< 100	260	< 100	< 100	< 100	-	-

Actieve stof (* = metaboliet)	Groep geneesmiddel	Bedrijfsafvalwater																		
		FZH	HOS	HSP	ZKH	PHC	PHS effl	FRL	PAL	TRV	TRV									
.....	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Clofibrinezuur*		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Etofibraat		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Fenofibraat		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Fenofibrinezuur*		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Gemfibrozil		370	6.900	< 100	560	< 100	15.000	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Simvastatine		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Pentoxifylline		< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Atenolol	Vasodilatantia	1.200	3.000	< 100	1.200	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Betaxolol	β-blokkers	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Bisoprolol		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Metoprolol		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Pindolol		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Propranolol		< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Sotalol		1.500	3.700	< 100	1.500	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Salbutamol	Middelen tegen astma/	< 100	3.400	< 100	260	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Terbutaline	bronchitis	(1,2)	(8,8)	11	53	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Cyclofosfamide	Cytostatica	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Ifosfamide		< 100	1.400	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Carbamazepine	Anti-epileptica	440	740	< 100	600	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Primidon		< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Tamoxifen	Antihormonen	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Diazepam	Psychofarmaca	< 50	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Lidocaine	Anaesthetica	680	390	< 100	110	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	98
Clenbuterol	Overigen	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Malachietgroen oxalaat		< 10	(8,7)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	260
Opgeloste bestanddelen (mg/l)		30	120	200	220	100	240	130	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
CZV (mg/l)		135	739	501	517	136	57	20	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
pH		7,5	6,8	8,3	7,3	11,2	7,1	7,5	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4

< xx, is kleiner dan detectiegrens
 (xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens
 rapportagegrens <...<= 100 ng/l
 100 ng/l <...<= 1.000 ng/l
 1.000 ng/l <...<= 10.000 ng/l
 10.000 ng/l <...>= 100.000 ng/l
 > 100.000 ng/l

Bijlage VII Actieve stoffen die in geen van de oppervlaktewatermonsters zijn aangetroffen*

Actieve stof	Geneesmiddelengroep
Ampicilline	Antibiotica
Cefaclor	
Cefadroxil	
Cefalexine	
Cefixim	
Ceftiofur	
Ceftriaxon	
Cefuroxim	
Chlooramfenicol	
Chloortetracycline	
Ciprofloxacine	
Cloxacilline	
Dapson	
Dicloxacilline	
Doxycycline	
Enoxacine	
Erytromycine	
Furazolidon	
Meclocycline	
Metronidazol	
Nafcilline	
Norfloxacin	
Oleandomycine	
Oxacilline	
Oxolinezuur	
Penicilline G	
Penicilline V	
Ronidazol	
Sulfachloorpyridazine (sulfaclozine)	
Sulfadimethoxine	
Sulfadimidine	
Sulfamerazin	
Sulfaquinoxaline	
Tetracycline	
Trimethoprim	
Tylosine	
Virginiamycine	
Narasine	Coccidiostatica
Monensin	
Aminofenazon	Analgetica (pijnstillers)
Propyfenazon	
Jodipamide	Röntgencontrastmiddelen
Jopanoïnezuur	
Etofibraat	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)
Fenofibraat	
Simvastatine	
Pentoxifylline	Vasodilatantia (vaatverwijdende middelen)
Betaxolol	β-blokkers (hart- en vaatmiddelen)
Pindolol	
Bisoprolol	
Salbutamol	Middelen tegen astma/bronchitis
Terbutaline	
Ifosfamide	Cytostatica (middelen tegen kanker)
Cyclofosfamide	
Tamoxifen	Antihormonen
Diazepam (=valium)	Psychofarmaca
Clenbuterol	Overigen

* oppervlaktewater in de buurt van de viskweker is niet meegerekend

Bijlage VIII Gedetailleerde resultaten van de gemeten concentraties van de actieve stoffen in geneesmiddelen in oppervlaktewater (ng/l). Zie voor de afkortingen van locaties figuur 1 of bijlage II

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelen- groep	Locaties bemonsterd in het voorjaar										Locaties bemonsterd in het najaar									
		LOB	EJS	MAA	SOD	KET	KEI	NRD	LUN	KROM	BAR	LOB	EJS	MAA	NRD	LUN	KROM	PKN	TVB	BIJ	TRV
Amoxicilline	Antibiotica	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Ampicilline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Anhydro-erythromycine*		19	<10	11	(8.1)	12	(9.4)	<10	<10	17	<10	<10	<10	<10	27	<10	<10	<10	<10	<10	
Azitromycine		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	22	<10	<10	<10	<10	
Cefaclor		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Cefadroxil		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Cefalexine		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Cefixim		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Ceftiofur		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Ceftriaxon		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Cefuroxim		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Chlooramfenicol		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	12.000	
Chloortetracycline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Ciprofloxacine		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Clarithromycine		(5.5)	(6.4)	<10	<10	<10	<10	<10	<10	11	<10	<10	<10	<10	11	18	<10	<10	<10	<10	
Clindamycine		11	<10	11	36	(8.5)	(9.0)	<10	<10	32	11	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	4.900	
Cloxacilline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Dapson		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Dicloxacilline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Doxycycline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Enoxacine		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Erofloxacin		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	11	35	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	64.000	
Erytromycine		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Flumequine		(1,1)	(0,90)	(1,1)	(1,8)	(0,80)	(1,8)	<0,8	<0,8	11	(3,6)	(4,9)	<0,80	19	<0,80	(2,7)	<0,80	<0,80	17.000	<10	
Furazolidon		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	150	<10	
Lincomycine		<0,50	1,0	<0,50	14	(0,80)	1,7	<0,5	<0,5	2,9	2,9	2,9	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	14.000	<10	
Meclocycline		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	
Metronidazol		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	36	

- niet gemeten
n.a., is niet aangetroffen. Voor malachietgroen oxalaat kon geen detectiegrens bepaald worden (zie paragraaf 2.2.2)
< xx, is kleiner dan detectiegrens
(xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens
<10 ng/l, maar boven rapportagegrens
10 ng/l <...<= 100 ng/l
100 ng/l <...<= 1000 ng/l
>1000 ng/l

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelen-groep										Locaties bemonsterd in het voorjaar										Locaties bemonsterd in het najaar									
	LOB	EJS	MAA	SOD	KET	KEI	NRD	LUN	KROM	BAR	LOB	EJS	MAA	NRD	LUN	KROM	BAR	LOB	EJS	MAA	NRD	LUN	KROM	PKN	TVB	BIJ TRV				
Nafciline	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Norfloxacine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Ofloxacine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Oleandomycine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Oxaciline	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Oxolinezuur	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	700					
Oxytetracycline	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	57.000					
Penicilline G	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Penicilline V	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Ronidazol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Roxitromycine	(5,8)	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Spiramycine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Sulfachloorpyridazine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Sulfadiazine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Sulfadimethoxine	(0,70)	(0,50)	(0,40)	(0,60)	(0,51)	(0,74)	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40	<0,40					
Sulfadimidine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Sulfamerazin	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Sulfamethoxazol	20	(2,6)	13	(9,5)	(9,1)	10	<0,80	17	(2,0)	11	<0,80	17	(2,0)	11	<0,80	17	(2,0)	36	12	85	(0,4)	25	41	<0,80	<0,80					
Sulfamethoxaline	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60					
Tetracycline	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Trimethoprim	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	17					
Tylosine	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60					
Virginiamycine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10					
Mebendazol	(0,10)	(0,10)	(0,20)	(2,6)	(0,14)	(0,49)	<0,10	(0,16)	(0,30)	(0,10)	<0,10	0,70	<0,10	<0,10	(0,40)	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	2,9					
Dimetridazol	16	<1,2	21	(2,1)	<1,2	<1,2	(2,8)	<1,2	10	(1,7)	<1,2	(1,7)	<1,2	<1,2	10	(1,7)	<1,2	(1,4)	18	54	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2	19.000					
Monensin	(6,1)	(4,9)	<4,9	<4,9	<4,9	(6,4)	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9	<4,9					
Narasine	(2,2)	(2,8)	(2,8)	(1,1)	<1,1	(1,1)	(1,4)	<1,1	<1,1	<1,1	(1,4)	<1,1	(1,4)	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1	<1,1					
Acetylsalicylzuur	(3,9)	(4,2)	(3,7)	43	40	52	25	38	<1,2	<1,2	38	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2	18	17	23	14	19	18	(2,7)	14	31					
Aminofenazon	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					
Diclofenac	78	35	59	72	18	26	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	56	700	50	<10	<10	67	<10	<10	-					
Fenazon	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	70	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					
Fenoprofen	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					
Ibuprofen	16	35	14	45	11	22	<0,20	30	15	12	<0,20	50	71	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20					
Indometacine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					
Ketoprofen	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					
Naproxen	<10	<10	<10	34	11	<10	<10	23	22	11	<10	<10	<10	23	22	11	<10	<10	76	24	<10	17	70	<10	-					
Paracetamol (=acetaminofen)	9,7	72	8,8	(4,0)	8,5	(2,5)	<1,4	84	19	22	<1,4	<1,4	84	19	22	<1,4	(2,0)	<1,4	(2,8)	<1,4	(2,2)	(3,8)	<1,4	<1,4	9,9					
Propyfenazon	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-					

Actieve stof	Geneesmiddelen-groep										Locaties bemonsterd in het voorjaar										Locaties bemonsterd in het najaar									
	LOB	EJUS	MAA	SOD	KET	KEI	NRD	LUN	KROM	BAR	LOB	EJUS	MAA	NRD	LUN	KROM	PKN	TVB	BIJ TRV											
(* = metaboliet)																														
Amidotrizoïnezuur	85	18	92	140	79	100	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Röntgencontrast-middelen	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Jodipamide	49	19	46	22	29	62	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Johexol	55	<10	51	11	41	19	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Jomeprol	130	<10	140	<10	120	51	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Jopanoïnezuur	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Jopromide	160	12	250	120	220	60	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Jotalaminezuur	63	14	67	97	56	72	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Joxaglinezuur	<10	<10	<10	52	<10	44	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Joxitalaminezuur	20	19	21	130	21	38	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Bezafibraat	13	<10	<10	76	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Clofibrinezuur*	<10	<10	13	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Etofibraat	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Fenofibraat	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Fenofibrinezuur*	<10	23	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Gemfibrozil	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Simvastatine	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Pentoxifylline	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
vasodilatantia (vaatverwijdende middelen)	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
β-blokkers (hart- en vaatmiddelen)	17	11	12	47	16	23	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Atenolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Betaxolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Bisoprolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Metoprolol	30	<10	18	12	29	18	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Pindolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Propranolol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Sotalol	76	19	52	66	64	66	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Salbutamol	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10											
Terbutaline	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80	<0,80											

- niet gemeten

n.a., is niet aangetroffen. Voor malachietgroen oxalaat kon geen detectiegrens bepaald worden (zie paragraaf 2.2.2)

< xx, is kleiner dan detectiegrens

(xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens

<10 ng/l, maar boven rapportagegrens

10 ng/l <...<= 100 ng/l

100 ng/l <...<= 1000 ng/l

>1000 ng/l

Actieve stof (* = metaboliet)	Geneesmiddelen- groep	Locaties bemonsterd in het voorjaar										Locaties bemonsterd in het najaar									
		LOB	EJJS	MAA	SOD	KET	KEI	NRD	LUN	KROM	BAR	LOB	EJJS	MAA	NRD	LUN	KROM	PKN	TVB	BIJ TRV	
Cyclofosfamide	Cytostatica (middelen tegen kanker)	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10		
Ifosfamide		<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-	
Carbamazepine	Anti-epileptica	71	12	27	69	18	19	<10	<10	57	<10	76	52	240	<10	240	<10	<10	-		
Primidon		8,7	<1,3	6,4	5,4	7,1	5,6	<1,3	<1,3	(4,8)	(1,7)	18	5,2	13	(1,3)	<1,3	14	<1,3	<1,3	<1,3	
Tamoxifen	Antihormonen	<0,60	(0,80)	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60	<0,60		
Diazepam (=valium)	Psychofarmaca	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-		
Lidocaïne	Anaesthetica (verdovings- middelen)	2,5	0,60	1,9	5,4	2,6	2,3	<0,10	(0,20)	2,0	(0,20)	9,1	7,5	9,5	<0,10	9,0	1,0	<0,10	<0,10		
Clenbuterol	Overigen	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	-		
Malachietgroen oxalaat		0,1	0,2	0,2	0,83	n.a.	0,44	n.a.	n.a.	0,1	0,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	150	
Zwevend stof (mg/l)	Totaal Organisch Koolstof (TOC) (mg/l)	24	24	-	90	13	10	4	6	14	1	29,5	5	22,8	7,9	10,9	32,1	2,6	-		
		4	4	7	9	5	4	11	19	5	13	3	8,5	3	11	3	21	27	6	6	
pH		7,7	7,9	7,8	7,5	7,7	8,2	8	7,9	7,6	7,7	8	7,7	7,9	7,9	7,7	7,9	6,4	7	8,1	

- niet gemeten

n.a., is niet aangetroffen. Voor malachietgroen oxalaat kon geen detectiegrens bepaald worden (zie paragraaf 2.2.2)

< xx, is kleiner dan detectiegrens

(xx), is waarde tussen rapportagegrens en detectiegrens

<10 ng/l, maar boven rapportagegrens

10 ng/l <...<= 100 ng/l

100 ng/l <...<= 1000 ng/l

>1000 ng/l