



Ministerie van Verkeer en Waterstaat

Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat

RIZA Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling

Voorkomen is beter dan genezen

Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en watermilieu'

RIZA rapport 2003.037

RIKZ rapport 2003.048

Dit rapport is te bestellen à € 12,50 per stuk bij Cabri Mailservice, Postbus 431, 8200 AK Lelystad,
Tel. 0320-285333, Fax. 0320-285311, E-mail riza@cabri.nl

Betaling na levering; een acceptgiro wordt bijgevoegd.

Het rapport is gratis voor dienstonderdelen van het Ministerie van Verkeer en Waterstaat.

This publication can be ordered at € 12,50 per copy through Cabri Mailservice, PO Box 431,
8200 AK Lelystad, The Netherlands, Tel. +31 320 285333, Fax, +31 320 285311, E-mail riza@cabri.nl
Payment on delivery.



Ministerie van Verkeer en Waterstaat

Directoraat-Generaal Rijkswaterstaat

RIZA Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling

RIKZ Rijksinstituut voor Kust en Zee

Voorkomen is beter dan genezen

Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en watermilieu'

RIZA/RIKZ rapport 2003.037 / 2003.048

ISBN 9036956560

Auteurs: Gerard B.J. Rijs, Remi W.P.M. Laane en
Gert-Jan de Maagd

RIZA

Lelystad, december 2003

Inhoudsopgave

Samenvatting 3

Summary 5

1 Inleiding 7

2 Probleemanalyse 8

3 Inschatting 'kans van slagen' van beleidsinstrumenten 12

3.1 Toelating 12

3.2 Productie 16

3.3 Gebruik 17

3.4 Verspreiding 20

3.5 Aanwezigheid in oppervlaktewater 22

3.6 Gebruiksfunctie van oppervlaktewater 24

4 Aanbevelingen voor follow up 25

4.1 Beleidsmatige aanbevelingen 25

4.2 Onderzoekstechnische aanbevelingen 27

Referenties 29

Bijlage 31

Samenvatting

Geneesmiddelen hebben voor mens en dier, om redenen van volksgezondheid en vanuit economisch oogpunt, een zeer groot maatschappelijk belang. In de toekomst zal dit niet veranderen en met de vergrijzing van de bevolking zal het jaarlijkse verbruik naar verwachting gaan toenemen. Na gebruik belanden de geneesmiddelen en de hieruit gevormde afbraakproducten in het (water)milieu. De laatste jaren worden steeds vaker geneesmiddelen in verschillende waterstromen aangetoond. Niet alleen in ongezuiverd rioolwater en effluënten van rioolwaterzuiveringsinrichtingen, maar ook in lage concentraties in oppervlaktewater, in grondwater en zelfs soms in zeer lage concentraties in drinkwater.

Geneesmiddelen zijn biologisch actieve stoffen die ontworpen zijn om, bij relatief lage concentraties, een farmacologisch effect te veroorzaken bij mens en dier. Waterorganismen worden langdurig, mogelijk zelfs levenslang blootgesteld aan (zeer) lage concentraties van meerdere geneesmiddelen en de hieruit gevormde afbraakproducten. Het is dus denkbaar dat geneesmiddelen door hun vaak specifieke werkingsmechanismen ook niet-doel organismen – in dit geval de in het oppervlaktewater levende dieren –, kunnen beïnvloeden. Of en in welke mate effecten daadwerkelijk in het watermilieu optreden is evenwel nog grotendeels onbekend. Acute effecten zijn niet te verwachten; chronische of specifieke effecten mogelijk wel. Hierbij kan gedacht worden aan bijvoorbeeld de verstoring van het hormoon- en immuunsysteem of resistentie-ontwikkeling. Bekend voorbeeld hiervan is de ontregeling van het hormoonsysteem bij mannelijke vissen door het synthetische hormoon 17 α -ethinyloestradiol. Dit hormoon wordt als actieve stof toegepast in de anticonceptiepil. Van deze stof is bekend dat de effectconcentraties voor de acute toxiciteit in de mg/l-range liggen. De ontregeling van het hormonale systeem in de vorm van vitellogenine-inductie of interseksualiteit (vorming van eicellen in testis) bij mannelijke vissen kan echter al optreden bij enkele ng/l; d.i. een factor van een miljoen lager. De hormonale ontregeling leidt bij vissen tot een grotere kans op onvruchtbaarheid en een kleinere kans op overleven.

Om deze reden heeft de Gezondheidsraad geadviseerd deze potentiële risico's voor waterorganismen ten gevolge van restanten geneesmiddelen in oppervlaktewater niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven. Als reactie hierop zijn een aantal verkennende literatuurstudies over humane en veterinaire geneesmiddelen in relatie tot het aquatisch milieu uitgevoerd alsmede enkele inventariserende monitoringsonderzoeken naar de aanwezigheid van een aantal (dier)geneesmiddelen in afvalwater, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater.

Op basis hiervan is in het voorliggende rapport een beleidsanalyse uitgevoerd naar de potentiële problemen voor de waterkwaliteit door het gebruik van (dier)geneesmiddelen. Ook wordt – gezien vanuit het waterkwaliteitsbeheer – aangegeven welke beleidsmatige en onderzoekstechnische vervolgacties kansrijk zijn op het gebied van toelating, productie en gebruik van geneesmiddelen, de verspreiding en aanwezigheid in oppervlaktewater, alsmede de invloed op ecologie en (andere) gebruiksfuncties van het oppervlaktewater.

Aanbevolen vervolgacties zijn:

- Het nadrukkelijker inbrengen van de *belangen van de waterkwaliteit* in bijvoorbeeld concept EU-richtlijnen, die raakvlakken hebben met het gebruik van (dier)geneesmiddelen en waterkwaliteit.
- Het *breder communiceren van onderzoeksresultaten* dan alleen de wetenschappelijke wereld, maar ook naar andere 'stakeholders'. Bij onderzoek naar (dier)geneesmiddelen kan hierbij gedacht worden aan de voor de toelating verantwoordelijke instituten en ministeries, de aan dit onderwerp gerelateerde EU-organisaties, de producenten van geneesmiddelen en branche-organisaties, gebruikers van geneesmiddelen, waterkwaliteitsbeheerders, etc.
- Het *instellen van een interdepartementale werkgroep*, waarin afstemming kan plaatsvinden tussen de verantwoordelijke overheidsinstanties voor een nieuw probleemveld als '(dier)geneesmiddelen in relatie tot waterkwaliteit'. Dit probleemveld wordt gekenmerkt door een groot maatschappelijk belang, een 'status aparte' binnen het stoffenbeleid en een grote diversiteit aan stoffen.
- Een *nadere selectie van aandachtstoffen* binnen de groep van (dier)geneesmiddelen, die potentieel een probleem kunnen vormen voor de waterkwaliteit. De hiervoor benodigde informatie, zoals verbruik van de afzonderlijke geneesmiddelen en ecotoxicologische gegevens dient – indien deze beschikbaar is – door de farmaceutische industrie ter beschikking te worden gesteld aan de overheid.
- Het initiëren van *emissiereducerende maatregelen bij emissiebronnen*, zoals:
 - Het *intensiveren van de voorlichting* aan gebruikers, zorginstellingen, apotheken, gemeenten over de noodzaak van een goede inzameling van niet-geconsumeerde geneesmiddelen ter voorkoming dat deze in het watermilieu terecht komen.
 - Een nadere invulling van het begrip '*good housekeeping*' bij bedrijven die (dier)geneesmiddelen produceren of gebruiken, zoals de farmaceutische industrie, ziekenhuizen, intensieve veehouderij en (sier)viskwekerijen.
- 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)visteelt*.
- Het *registreren* van het gebruik van diergeneesmiddelen (antibiotica) in *(sier)viskwekerijen in kader van de Diergeneesmiddelenwet en ecotoxicologisch beoordeling* op de gevolgen voor de waterkwaliteit.
- Bij onderzoek naar *verdergaande zuiveringstechnieken* voor rwzi's zou meer aandacht moeten worden besteed aan de verwijdering van goed in water oplosbare maar biologisch slecht afbreekbare stoffen.
- Het ontwikkelen van *analysemethoden* voor nader geselecteerde (dier)geneesmiddelen in verschillende milieumatrices.
- Voor een goed inzicht in de potentiële *effecten voor waterorganismen* zijn met name chronische ecotoxiciteitsgegevens nodig, eventueel aangevuld met gegevens over de specifieke werking van de actieve stoffen in geneesmiddelen.

Summary

Pharmaceutical products are of great social importance to both human and animals for reasons of public health and from an economic perspective. This is not set to change in the future, and with the ageing of the population, annual consumption is in fact expected to increase. After use, pharmaceuticals and the associated degradation products are discharged into the (aquatic) environment. In recent years, medicinal products have been found increasingly in various water systems. Not only in raw municipal waste water and effluents of sewage treatment plants, but also in low concentrations in surface water, in groundwater and on occasion even in very low concentrations in drinking water.

Pharmaceuticals are biologically active compounds that are designed to instigate pharmacological effects at relatively low concentrations. Aquatic organisms in surface water to (very) low concentrations of several pharmaceuticals as well as metabolites over a long period of time, possibly throughout their lives. It is therefore feasible that pharmaceuticals – as a result of the often specific ways in which they function – may also affect non-target organisms, in this case aquatic organisms. Whether and to what extent effects actually occur in the aquatic environment is to date however mostly unknown. Acute effects are not likely to occur, while chronic or specific effects may. This may include disruption of the hormonal or immune systems, or the development of resistance. A renowned example of this is the disruption of the hormone system in male fish by the synthetic hormone 17 α -ethinylestradiol, used as the active agent in the anti-conception pill. It is known that this compound has effect concentrations for acute toxicity in the mg/l range. Disruption of the hormonal system in male fish such as vitellogenine induction or intersexuality (formation of egg cells in testes) can however occur with concentrations of a few ng/l, a factor of one million less. In fish, hormonal deregulation leads to a greater probability of infertility and a smaller survival chance.

For this reason, the Health Council of the Netherlands has recommended that these potential risks for aquatic organisms as a result of remnants of pharmaceutical products should not be regarded a priori as being insignificant, and requested more attention for this issue. In response, a number of exploratory literature studies on human and veterinary pharmaceuticals in relation to the aquatic environment have been performed, as have a number of assessment monitoring investigations into the occurrence of a number of (veterinary) pharmaceuticals in wastewater, surface water, groundwater and drinking water.

On this basis, the report at hand provides the results of a policy analysis performed into the potential issues relating to water quality as a result of the use of (veterinary) pharmaceutical products. In addition, from the water quality management perspective, it indicates which policy and research follow-up actions may be effective with respect to the admission, production and use of medicines, their distribution and presence in surface water, as well as the influence on the ecology and (other) user functions of surface water.

Recommended follow-up actions include:

- The more emphatic introduction of the *interests of water quality* in, for example, concept EU guidelines, which have areas of common ground with the use of (veterinary) medicinal products and water quality.
- *Broader communication of the research results* than solely to the scientific community, but also to other stakeholders. As far as research into (veterinary) medicinal products is concerned, this may include the institutes and ministries responsible for the admission of pharmaceuticals, the EU organisations involved in this matter, the manufacturers or sector organisations, users of pharmaceutical products, waterboards, and so forth.
- The *introduction of an inter-departmental workgroup*, in which alignment can be achieved between the responsible government institutions for a new area of attention such as '(veterinary) pharmaceutical products in relation to water quality'. This attention area is characterised by a major societal interest, a separate status within the 'substances policy' and a wide diversity in substances.
- The *further selection of priority substances* within the group of (veterinary) pharmaceuticals that potentially may represent an issue for water quality. The information required for this, such as the use of individual pharmaceutical components and eco-toxicological data should, if available, be presented by the pharmaceutical industry to the government.
- The initiation of *emission-reducing measures at the emission sources*, including:
 - The *intensification of information provision* to users, rest homes, chemists, municipalities on the necessity of effective collection of unconsumed medicinal products so as to avoid them ending up in the aquatic environment.
 - Further elaboration of the concept '*good housekeeping*' by companies that manufacture or use (veterinary) medicinal products, such as the pharmaceutical industry, hospitals, intensive animal husbandry and (tropical) fish farms.
- Further *quantification* of the (relative) contribution by the various *sources of emission* to the burdening of the surface water with pharmaceuticals. As such, attention should be devoted to the potential sources of emission of veterinary pharmaceuticals such as *intensive animal husbandry* and *(tropical) fish farming*.
- The *registration* of the use of animal pharmaceuticals (antibiotics) *in (tropical) fish farming in the context of the Veterinary Medicines Act* and eco-toxicological assessment of the consequences for water quality.
- In research into *further purification techniques* for sewage treatment plants, more attention should be devoted to the removal of readily water soluble but poor biologically degradable compounds.
- The development of *analytical methods* for further selected (veterinary) pharmaceuticals in various environmental matrices.
- For a clear view of the potential *effects on water organisms*, one of the datasets requires is that for chronic eco-toxicity data, possibly including data on the specific mechanism in which the individual compounds of pharmaceuticals function.

1 Inleiding

Vanuit volksgezondheid hebben geneesmiddelen een zeer groot maatschappelijk belang. In de toekomst zal dit niet veranderen en met de vergrijzing van de bevolking zal het jaarlijkse verbruik naar verwachting gaan toenemen. Na gebruik belanden de geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten (afbraakproducten) in het (water)milieu. De laatste jaren worden steeds vaker geneesmiddelen in verschillende waterstromen aangetoond. Niet alleen in ongezuiverd rioolwater en rwzi-effluenten, maar ook in relatief lage concentraties in oppervlaktewater, in grondwater en zelfs sporadisch in drinkwater. Het betreft zowel restanten van humane als veterinaire geneesmiddelen¹. Geneesmiddelen zijn biologisch actieve stoffen die ontworpen zijn om, bij relatief lage concentraties, een farmacologisch effect te veroorzaken bij mens of dier. Hierbij is denkbaar dat deze geneesmiddelen door hun vaak specifieke werkingsmechanismen ook niet-doel organismen kunnen beïnvloeden. Onbekend is of negatieve effecten bij bijvoorbeeld waterorganismen te verwachten zijn en daadwerkelijk optreden. De Gezondheidsraad [Gezondheidsraad, 2001] heeft geadviseerd deze potentiële risico's o.a. voor waterorganismen niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven. In opdracht van het RIZA zijn de laatste jaren een aantal verkennende literatuurstudies naar (dier)geneesmiddelen [Derksen *et al.*, 2001; Jongbloed *et al.*, 2001; Derksen, 2003] uitgevoerd. De STOWA heeft deze verkennende studies gebundeld tot een reviewrapport [Derksen & Lahr, 2003]. Verder hebben Kiwa, RIWA, RIVM en RIZA een inventariserend monitoringsonderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van een aantal (dier)geneesmiddelen in het watermilieu [Mons *et al.*, 2003; Sacher *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003; Schrap *et al.*, 2003].

In het voorliggende rapport is een beleidsanalyse uitgevoerd van de potentiële problemen voor de waterkwaliteit door het gebruik van (dier)geneesmiddelen. Vanuit het waterkwaliteitsbeheer wordt aangegeven welke beleidsmatige vervolgacties gewenst zijn en welke instanties daarbij betrokken kunnen worden. Tevens wordt aangegeven welke informatie voor de uitvoering van deze beleidsmatige vervolgacties nog ontbreekt.

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 schetst in het kort het waterkwaliteitsprobleem door restanten geneesmiddelen, waarbij het neerzetten van een grove probleemschets /analyse belangrijker is dan de volledigheid bij de opsomming van aangetoonde negatieve effecten bij waterorganismen. In hoofdstuk 3 wordt nader ingegaan op de mogelijke (beleidsmatige) vervolgacties voor geneesmiddelen op het gebied van toelating, productie, gebruik, de verspreiding en aanwezigheid in oppervlaktewater, alsmede de invloed op ecologie en (andere) gebruiksfuncties van het oppervlaktewater. Hierbij wordt expliciet onderscheid gemaakt tussen humane geneesmiddelen en veterinaire middelen, inclusief veevoederadditieven.

Op basis van de momenteel beschikbare informatie en de hieruit verkregen interpretaties wordt in hoofdstuk 4 een vooruitblik gegeven op enkele kansrijke beleidsmatige en onderzoekstechnische aanbevelingen voor de komende jaren op het gebied van 'geneesmiddelen en waterkwaliteit'.

Noot

¹ Inclusief veevoederadditieven

2 Probleemanalyse

Diversiteit van geneesmiddelen

Geneesmiddelen hebben voor mens en dier, om redenen van volksgezondheid en vanuit economisch oogpunt, een zeer groot maatschappelijk belang. De verwachting is dat in verband met de vergrijzing van de Nederlandse bevolking het verbruik van geneesmiddelen in de toekomst zal toenemen. Bovendien zorgt een grote veestapel in Nederland voor een hoog verbruik van diergeneesmiddelen. Het verbruik van (dier)geneesmiddelen wordt per geneesmiddel gedetailleerd geregistreerd, maar deze informatie is doorgaans niet vrij toegankelijk voor derden. De diversiteit onder de geneesmiddelen is zeer groot. In Nederland zijn circa 12.000 humane en 2.500 diergeneesmiddelen toegelaten. Elk geneesmiddel bestaat uit een actieve farmacologische stof – meestal in een lage gehalte – en een aantal hulpstoffen om het medicijn hanteerbaar en doseerbaar te maken. Uit milieuoogpunt zijn met name de actieve stoffen van belang; het betreft zo'n 850 humane geneesmiddelen en circa 200 actieve stoffen bij diergeneesmiddelen.

Bij humane geneesmiddelen betreft het vooral de volgende stofgroepen: antibiotica, pijnstillers (analgetica), β -blokkers, anti-epileptica, cytostatica, cholesterolverlagende middelen, vaatverwijdende middelen, anti-depressiva, middelen tegen astma en bronchitis, röntgencontrastmiddelen en hormonale stoffen. Daarnaast worden maag/darm- en slaapmiddelen veel gebruikt. Bij diergeneesmiddelen betreft het vooral antibiotica, coccidiostatica en anti-parasitaire middelen, die als groepsmedicatie gebruikt worden bij landbouwhuisdieren. Ook in de (sier)visteelt worden antibiotica veelvuldig toegepast. Het verbruik van geneesmiddelen bij huisdieren, zoals honden en katten en de impact daarvan op het aquatisch milieu wordt door deskundigen als nihil ingeschat.

Verspreidingsroute

De verspreidingsroute van humane en diergeneesmiddelen alsmede van de hieruit gevormde metabolieten (afbraakproducten) naar het watermilieu heeft een zeer diffuus karakter (zie figuur 1).

Humane geneesmiddelen kunnen bij schoonmaakwerkzaamheden na productie bij de fabrikant of na gebruik in bijvoorbeeld huishoudens en ziekenhuizen via de urine en feces in het gemeentelijk riool terecht komen. Na de zuivering in een rioolwaterzuiveringsinrichting (rwzi) worden de geneesmiddelen en de vrijkomende afbraakproducten met het effluent in het oppervlaktewater geloosd. Ook niet-geconsumeerde geneesmiddelen kunnen in het riool geraken. Van deze emissieroutes is die van het daadwerkelijk gebruik door de consument in huishoudens en zorginstellingen, kwantitatief verreweg het belangrijkste.

De emissieroutes van diergeneesmiddelen, incl. veevoederadditieven naar oppervlaktewater zijn complexer dan die van humane geneesmiddelen. De belangrijkste verspreidingsroute van diergeneesmiddelen vindt plaats 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. De mate van af-/uitspoeling is afhankelijk van de klimatologische omstandigheden, van stofspecifieke eigenschappen die sorptie aan mest

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

Aanwezigheid in watermilieu

Uit inventariserend onderzoek in Nederland [Mons *et al.*, 2000] en in het buitenland [Derksen *et al.*, 2001; Kümmerer, 2001; Heberer, 2002] blijkt dat geneesmiddelen in meetbare hoeveelheden aanwezig zijn in afvalwater en oppervlaktewater. In enkele gevallen komen geneesmiddelen ook in zeer lage concentraties in grondwater en drinkwater voor. De concentratie verschilt per actieve stof en per waterstroom en varieert ruwweg tot enkele tientallen ng/l, tot enkele honderden ng/l in oppervlaktewater en tot enkele tientallen µg/l in ongezuiverd rioolwater. Voor een gedetailleerd overzicht van de aanwezigheid van geneesmiddelen in genoemde watertypen in Nederland wordt kortheidshalve verwezen naar de eindrapportages van de screeningsonderzoeken naar geneesmiddelen in het watermilieu zoals die door RIZA, Kiwa, RIVM en RIWA in 2002 zijn gehouden [Schrap *et al.*, 2003; Mons *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003; Sacher *et al.*, 2003]. In het RIZA-onderzoek is de aanwezigheid van (actieve stoffen uit) geneesmiddelen in afvalwater en oppervlaktewater in Nederland in beeld gebracht. Omdat tot op heden de aandacht in het buitenland bijna volledig gericht is geweest op het aantonen van humane geneesmiddelen in het watermilieu is door het RIZA ook aandacht besteed aan de ontwikkeling van nieuwe chemische analysemethoden voor met name de veterinaire geneesmiddelen. Momenteel is voor slechts een gering percentage van de in Nederland toegepaste actieve stoffen van geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten een analysemethode voor detectie in waterige milieumonsters voorhanden. Voor de bepaling van geneesmiddelen in zwevend stof, sediment, mest en waterorganismen zijn, met uitzondering van een enkele actieve stof, geen analysemethoden beschikbaar. Parallel aan het RIZA-onderzoek zijn door Kiwa, RIWA en RIVM onderzoeken uitgevoerd die gericht waren op het voorkomen van geneesmiddelen in drinkwater en de risico's daarvan voor de mens.

Ecotoxiciteit

Uit het gebruikerspatroon van geneesmiddelen mag verwacht worden en uit de monitoringsresultaten blijkt dat waterorganismen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, worden blootgesteld aan (zeer) lage concentraties van meerdere geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten. Op basis van de beschikbare ecotoxiciteitsgegevens over acute effecten van geneesmiddelen zijn er nagenoeg geen risico's voor aquatische organismen bij dergelijke lage concentraties te verwachten. Acute effectconcentraties liggen over het algemeen in de mg/l-range. Risico's als gevolg van chronische of specifieke effecten kunnen niet bij voorbaat worden uitgesloten. De gedachte hierbij is dat geneesmiddelen stoffen zijn die ontworpen zijn om, bij relatief lage concentraties, een biologisch effect te veroorzaken, vaak via specifieke farmacologische werkingsmechanismen. Het is denkbaar dat door de vaak specifieke werkingsmechanismen ook niet-doel (water)organismen kunnen beïnvloeden op een wijze die of overeenkomstig de therapeutische werking is of juist anderszins. Daar waar bij het gebruik bij mens of dier juist sprake is van 'regelen' betekent dit in het milieu vaak 'ontregelen'. Hierbij kan gedacht worden aan bijvoorbeeld de ontregeling van het hormoon- of immuunsysteem of resistentie-ontwikkeling. Ook zijn er aanwijzingen dat natuurlijke processen als de afbraak van organisch

materiaal in water en bodems geremd worden door de aanwezigheid van bijvoorbeeld antibiotica [Kümmerer, 2001]. Momenteel is onduidelijk in welke mate dit daadwerkelijk bij waterorganismen optreedt en welke specifieke farmacologische werkingsmechanismen hiervoor verantwoordelijk zijn. Een inmiddels bekend voorbeeld is het effect op de reproductie van mosselen door zeer lage concentraties anti-depressiva [Fong, 2001]. Een ander voorbeeld is het synthetisch hormoon 17 α -ethinyloestradiol, dat als actieve stof wordt toegepast in de anti-conceptiepil. Van deze stof is bekend dat de effectconcentraties voor de acute toxiciteit in de mg/l range liggen, maar dat ontregeling van het hormonale systeem in de vorm van vitellogenine-inductie of intersexualiteit (vorming van eicellen in testis) bij mannelijke vissen al kan optreden bij enkele ng/l; d.i. een factor van een miljoen lager [Vethaak *et al.*, 2002]. Uit vervolgonderzoek is gebleken dat dit negatieve gezondheidseffecten op vissen kan hebben door een grotere kans op onvruchtbaarheid en een kleinere kans op overleving [ENDS, 2002].

Voor een goed inzicht in de potentiële effecten voor waterorganismen zijn met name chronische toxiciteitsgegevens nodig alsmede gegevens over de specifieke werking van de actieve stoffen. Deze gegevens zijn momenteel niet beschikbaar. Extrapolatie van de acute toxiciteitsgegevens voor het voorspellen van chronische toxiciteit is ook niet altijd mogelijk. Voor enkele geneesmiddelen, zoals voor 17 α -ethinyloestradiol en propranolol is de ratio tussen acute en chronische/specifieke toxiciteit veel hoger (respectievelijk 600.000 en 50.000) dan de gangbare 10-100 ratio die voor chemische stoffen in zijn algemeenheid wordt gevonden [Derksen, 2003; Envirpharma, 2003]. Op dit moment is niet bekend bij welke geneesmiddelen, naast de hormonale stoffen, deze hoge ratio's nog meer te verwachten zijn. Onduidelijk is welke specifieke werkingsmechanismen en geneesmiddelen met deze werkingsmechanismen van belang zijn voor aquatische organismen. In de literatuurstudie naar de ecotoxiciteit van geneesmiddelen [Derksen, 2003] wordt vanwege hun verwachte hoge milieubezwaarlijkheid voor waterorganismen een eerste aanzet voor selectie van aandachtstoffen voor geneesmiddelen gedaan. Het betreft de stoffen met een hormonale werking, middelen die op het centrale zenuwstelsel werken, calciumkanaalblockers, cytostatica en antibiotica.

Methoden om specifieke effecten te meten bestaan nog nauwelijks. Als er al testen zijn is de doorvertaling van het effect naar het ecosysteem minder eenvoudig dan bij de gebruikelijke chronische testen. Daarnaast blijkt dat een aantal van de uiteindelijke effecten van specifieke werkingsmechanismen uiteindelijk tot uiting komen in de reproductie. Dit pleit voor het vaker inzetten van 'standaard' chronische reproductietesten in plaats van de momenteel veelvuldig voor geneesmiddelen toegepaste acute toxiciteitstesten met een doorvertaling naar de lange termijn. Om de immunotoxiciteit en de resistentie-ontwikkeling te onderzoeken zijn daarentegen wel specifieke testen nodig.

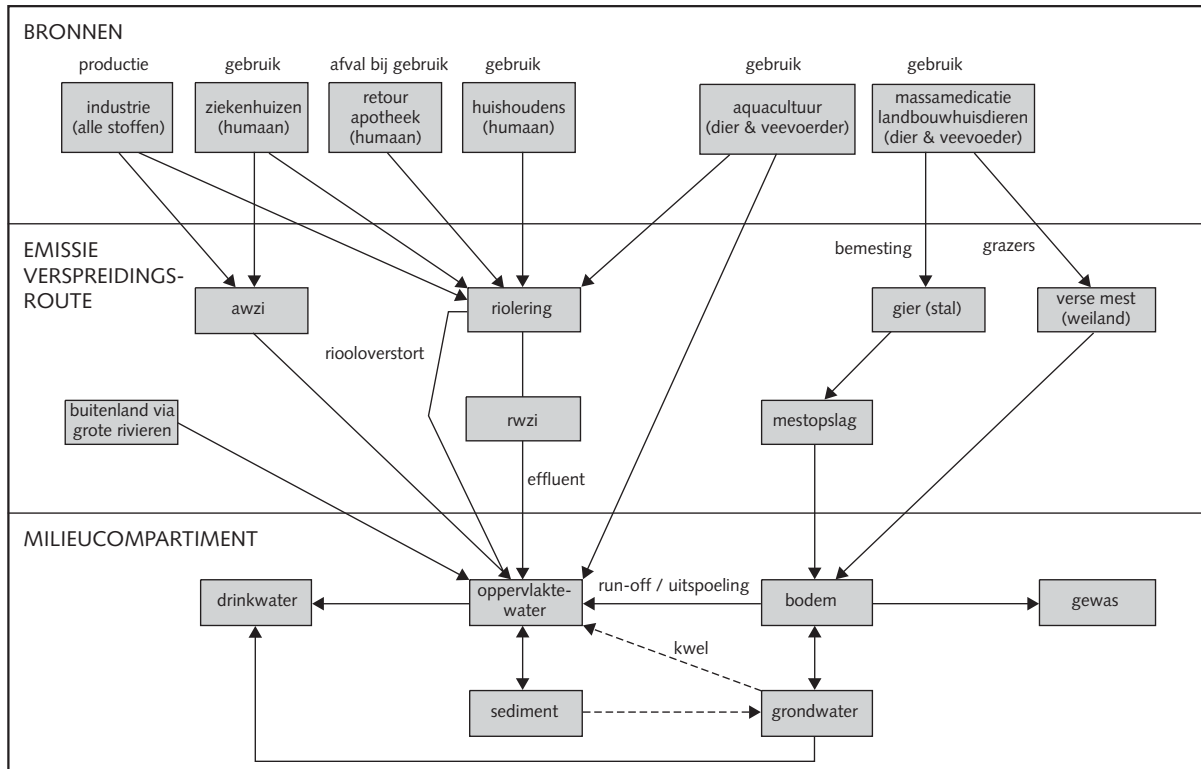
Bij gebrek aan chronische of specifieke ecotoxiciteitgegevens voor waterorganismen stellen sommige onderzoekers voor om de mogelijkheden te bekijken om meer gebruik te gaan maken van de bestaande zoogdier-toxiciteitsgegevens, die bij de toelating van een geneesmiddel overlegd worden [Länge & Dietrich, 2002; Envirpharma, 2003].

Aandacht gerechtvaardigd

De Gezondheidsraad [Gezondheidsraad, 2001] heeft in haar signalement gevraagd om meer aandacht voor de risico's van geneesmiddelenrestanten en de potentiële risico's voor o.a. de waterorganismen niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven. Het waterkwaliteitsbeheer in Nederland heeft dit o.a. opgepakt door het uitvoeren van de chemische monitoring

naar de aanwezigheid van (dier)geneesmiddelen in het watermilieu [Schrap *et al.*, 2003] en door aanvullende literatuurstudies naar kennisleemten [Derksen *et al.*, 2003] en naar de ecotoxiciteit [Derksen, 2003]. Naast een ecologisch risico kunnen ook andere gebruiksfuncties van oppervlaktewater, zoals de bron voor de drinkwatervoorziening, in gevaar komen door de aanwezigheid van lage concentraties geneesmiddelen. Al met al lijkt aandacht gerechtvaardigd.

Figuur 1
Emissiebronnen en verspreidingsroute van humane en diergeneesmiddelen naar het watermilieu [naar Derksen *et al.*, 2003]



3 Inschatting 'kans van slagen' van beleidsinstrumenten

Op basis van de huidige inzichten anno 2003 zal in dit hoofdstuk een vooruitblik worden gegeven op enkele kansrijke en niet-kansrijke beleidsinstrumenten. Of iets 'kansrijk is of niet' is subjectief en wordt, in ieder geval ten dele, ingegeven vanuit de persoonlijke beleving van de auteurs van dit rapport. In de volgende paragrafen zullen mogelijke beleidsinstrumenten op hun 'kans van slagen' ter reductie van emissies of negatieve effecten naar het watermilieu worden beoordeeld. Tevens zal hierbij één of meerdere stakeholders worden aangegeven, die bij de desbetreffende vervolgactie een belangrijke rol kan uitoefenen.

Vast staat evenwel dat het niet mogelijk is te volstaan met één enkele maatregel. Zeker bij een diffuse emissiebron als het gebruik van geneesmiddelen door mens en dier is er een cocktail aan initiatieven nodig om een bevredigende emissiereductie naar het oppervlaktewater te kunnen realiseren en hiermee de potentiële negatieve effecten bij waterorganismen te bestrijden. De volgende fasen van de stofkringloop van geneesmiddelen worden onderscheiden:

- toelating van geneesmiddelen;
- productie;
- gebruik;
- verspreiding;
- aanwezigheid in het oppervlaktewater;
- gebruiksfuncties van het oppervlaktewater.

3.1 Toelating

In het toelatingsbeleid en risico-beoordeling van stoffen binnen de EU en Nederland hebben zowel de humane als diergeneesmiddelen een 'status aparte' gekregen. Ook in het nieuwe stoffenbeleid van de EU, zoals verwoord in het Witboek [EU, 2001] zal deze uitzonderingspositie voor geneesmiddelen gehandhaafd blijven. Hieronder volgt een korte beschrijving van het toelatingsbeleid voor respectievelijk humane geneesmiddelen, veterinaire geneesmiddelen incl. de veevoederadditieven.

Humane geneesmiddelen

In een aantal Europese richtlijnen² is vastgelegd dat in beginsel alleen geregistreerde geneesmiddelen mogen worden toegepast. Registratie kan plaatsvinden via drie verschillende procedures afhankelijk van de beoogde marktazet; (a) de nationale procedure, (b) de centrale procedure en (c) die van de wederzijdse erkenning. Gelet op de grote EU-markt vindt de beoordeling van humane geneesmiddelen de laatste jaren vooral centraal plaats door de European Medicines Evaluation Agency (EMA). Hierbij maakt de EMA gebruik van deskundigen/instanties uit de lidstaten. In Nederland speelt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een centrale rol bij de toelating van humane geneesmiddelen. Het CBG is een onafhankelijk orgaan, dat op basis van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, de

Noot

- 2 Richtlijn 65/65/EWG, aangevuld door 75/318/EWG, 93/39/EG en 2001/83/EU

bevoegdheid heeft stoffen in het geneesmiddelenregister toe te laten, te weigeren, te schrappen of aanvullende voorschriften voor te schrijven. De daadwerkelijke uitvoering vindt plaats door het Agentschap CBG, dat onder de verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS valt. De beoordeling van de chemisch-farmaceutische gegevens en de farmacologische-/toxicologische gegevens wordt in opdracht van het Agentschap uitgevoerd door deskundigen van het RIVM.

Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en eventuele negatieve neveneffecten op de mens bij gebruik. Er bestaat nog geen wettelijke basis en er zijn nog geen officiële richtlijnen om de mogelijke risico's voor het watermilieu ten gevolge van het gebruik van humane geneesmiddelen te bepalen. In de meest recente EU-richtlijn (2001/83/EU, art. 8, derde lid, onderdeel g) wordt melding gemaakt van het overleggen van gegevens inzake milieurisico's. Er staat beschreven *'indien van toepassing, de redenen voor voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij de opslag van het geneesmiddel, de toekenning van het geneesmiddel aan de patiënt en de verwijdering van afvalproducten moeten worden genomen, alsmede de gegevens omtrent mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden'*. Om aan dit laatste aspect meer inhoud te geven wordt binnen de EU door de EMEA in opdracht van het Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP) een aangepaste conceptrichtlijn voorbereid waarin een procedure voor het inschatten van de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen is uitgewerkt. De huidige EU-conceptrichtlijn [EMEA, 2001] houdt in dat alleen voor nieuw toe te laten geneesmiddelen een berekening moet worden gemaakt over de ingeschatte concentratie in het watermilieu op basis van gegevens over het te verwachten gebruik en enkele stoffeigenschappen van het geneesmiddel. Als de berekende concentratie (Predicted Environmental Concentration PEC) in het oppervlaktewater een bepaalde drempelwaarde (0,01 µg/l) overschrijdt, is een ruwe ecotoxicologische risico-beoordeling noodzakelijk. Ligt de berekende concentratie lager dan deze drempelwaarde, dan is er géén aanvullende ecotoxicologische informatie vereist. Bij de ruwe ecotoxicologische risico-beoordeling wordt een PNEC (Predicted No Effect Concentration) uitgerekend op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de ratio PEC/PNEC groter is dan 1, is er een gedetailleerde aanvullende ecotoxicologische risicobeoordeling vereist.

In de eerste helft van 2001 heeft deze EU-conceptrichtlijn voor commentaar ter inzage gelegen en heeft geleid tot kritiek van verschillende overheidsinstituten vanuit diverse EU-landen, de Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment (SCTEE) van de EU en uiteindelijk geleid tot vragen en wijzigingsvoorstellen in het Europees Parlement. De volgende kritiekpunten werden hierbij opgevoerd: 'niet conform EU-chemicaliënbeleid', 'geen wetenschappelijke basis voor drempelwaarde 0,01 µg/l', 'voorkeur voor chronische data of bij bepaalde geneesmiddelen het gebruiken van testdata voor specifieke effecten boven die van acute toxiciteit', 'betrekken andere toepassingen bij PEC-berekening' etc. Als voorbeeld van de kritiek op de vaststelling van de drempelwaarde wordt veelal het voorbeeld van het synthetisch hormoon 17α-ethinyloestradiol gegeven. In het Nederlandse oppervlaktewater ligt de gemeten PEC van 17α-ethinyloestradiol in de buurt van de detectiegrens (0,03 ng/l), dus ruimschoots onder de drempelwaarde van 0,01 µg/l. Uitgaande van acute toxiciteitsgegevens in de mg/l-range, een gehanteerde onzekerheidsfactor van 1000 en de gemeten PEC wordt een PEC/PNEC uitgerekend die veel kleiner is dan 1. Zowel in de eerste als tweede fase van de EU-conceptrichtlijn zou geen gedetailleerde aanvullende ecotoxicologische risicobeoordeling vereist zijn. Op basis van

het optreden van specifieke effecten op het gebied van hormoonontregeling (vitellogenine-inductie bij mannelijke vissen) bij zeer lage concentraties (0,5 ng/l) en een gebruikelijke onzekerheidsfactor van 10 kan een PEC/PNEC worden uitgerekend die wel boven de 1 uitkomt, dus een risico voor het watermilieu betekent. Deze experimenteel aangetoonde effectconcentraties voor hormoonontregeling liggen hiermee een factor 20 lager dan de voorgestelde EU-drempelwaarde van 0,01 µg/l.

Op basis van het ingebrachte commentaar is opnieuw besloten deze EU-conceptrichtlijn te bezien en waar mogelijk de (ruwe) ecotoxicologische risico-beoordeling aan te passen. De voorloper van de conceptrichtlijn waaraan nu gewerkt wordt, is in 1995 vanwege harmonisatie met de VS weer ingetrokken. Dit geeft een indruk van de moeizame weg om overeenstemming te verkrijgen over de beoordelingsmethodiek ter bepaling van de milieurisico's door humane geneesmiddelen.

Over de consequenties voor de toelating bij een negatief resultaat van een milieurisicobeoordeling is nog niet gesproken. De algemene beleving is dat vanwege het zeer grote maatschappelijke belang van humane geneesmiddelen een verbod of het niet verstrekken van een toelating niet aan de orde lijkt te zijn. Tenzij voor het geneesmiddel, dat een onaanvaardbaar schadelijk effect heeft voor het milieu, een redelijk alternatief bestaat. Om de emissie naar het milieu te beperken kunnen wel generiek nadere voorschriften bij de toelating op per land afzonderlijk worden opgenomen. Bij de registratieaanvragen voor toelating wordt dit doorgaans zelf al pro-actief door de leveranciers van geneesmiddelen aangeleverd. Zo is er een lijst van kankerwekkende en reprotoxische stoffen opgesteld, waarvoor aanvullend voorschriften zijn gesteld voor gebruik en afvoer van geneesmiddelen. Het CBG speelt hierbij een centrale rol. Ook voor radiofarmaca vindt specifieke toelating plaats volgens Europese en Nederlandse wetgeving. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de toelating van het middel op de Nederlandse markt en de daadwerkelijke toepassing, waarbij een afweging plaats vindt tussen het nut van de toepassing voor de patiënt, de stralingsbescherming van het personeel en leden van de bevolking (lees het milieu).

Potentiële risico's voor waterorganismen door het gebruik van geneesmiddelen zouden – bij voorkeur met feiten onderbouwd – onder de aandacht gebracht moeten worden bij de toelatingverstrekkende instanties, zoals het ministerie van VWS en onder haar verantwoordelijkheid opererende instanties als (Agentschap) CBG en het RIVM. Dit is de taak van het waterkwaliteitsbeheer in Nederland. Probleem is evenwel dat tussen het tijdstip van toelating van een geneesmiddel op de Nederlandse markt en de probleemsigalering in het (water)milieu een ruime hoeveelheid tijd is verstreken. Bovendien vergt probleemsigalerend onderzoek een grote inspanning wat betreft menskracht en budget en het is maar de vraag of dit uiteindelijk tot emissiereductie gaat leiden. Het is zeer goed denkbaar dat het potentieel effect aan de waarneming zal ontsnappen of niet met één of meerdere humane geneesmiddelen (causaal) in verband te brengen is. Als eerste 'case' komt het synthetische hormoon 17α-ethinyloestradiol in de anti-conceptiepil in aanmerking. In het LOES-onderzoek [Vethaak *et al.*, 2002] en vergelijkbare studies in het buitenland is vast komen te staan dat 17α-ethinyloestradiol mede verantwoordelijk is voor het optreden van hormoonontregelende effecten; t.w. vervrouwelijking van mannelijke vissen (zoals vitellogenine-inductie en intersexualiteit) met mogelijk nadelige gevolgen voor de voortplanting. Dit in het watermilieu aangetoond effect van hormoonontregeling door de aanwezigheid van een actief bestanddeel uit de anti-conceptiepil zal expliciet onder de aandacht moeten worden gebracht bij de betrokken organisaties als CBG, VWS en de fabrikant van dit geneesmiddel.

Het aanleveren van ecotoxicologische informatie is voor de toelating van nieuwe geneesmiddelen binnen de EU en dus ook voor Nederland nog niet verplicht. Voor de toegelaten actieve stoffen is dit überhaupt nog niet aan de orde. Zoals reeds beschreven is in voorgaande jaren binnen de verantwoordelijke kaders (EMEA en CSTEE) uitvoerig gediscussieerd over de concept EU-richtlijn. Nederlandse input (via RIVM) heeft hieraan een bijdrage geleverd. In de komende jaren zullen nieuwere en meer in detail uitgewerkte versies van de verschillende fasen van de EU-richtlijn voor commentaar ter inzage worden gelegd. Hierdoor bestaat er voor het milieubeheer en waterkwaliteitsbeheer opnieuw de mogelijkheid om de problematiek binnen een wettelijk kader aan de orde te brengen.

Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven

Diergeneesmiddelen worden beoordeeld en geregistreerd volgens de Nederlandse Diergeneesmiddelenwet, die afgeleid is van EU-richtlijnen. In deze wet worden de diergeneesmiddelen uitsluitend toegelaten voor een bepaalde indicatie, toe te dienen op een vastgestelde wijze bij een bepaalde diersoort [Jongbloed *et al.*, 2001]. Toelating in Nederland vindt plaats door het Bureau Registratie van Diergeneesmiddelen (BRD), dat opereert onder verantwoordelijkheid van LNV. Het risico voor het milieu is als criterium voor het eerst beschreven in de wijzigingsrichtlijn 92/18/EEG. In de daarop volgende jaren heeft de Commission Veterinary Medicinal Products (CVMP) van de EMEA de beoordelingsmethodiek voor de milieurisico's verder uitgewerkt tot EMEA/CVMP/VICH/592/98-final [EMEA, 2000]. In deze richtlijn zijn twee fasen te onderscheiden. In fase I moet de aanvrager een globale blootstellingsschatting maken aan de hand van enkele rekenmodellen. Als deze berekende waarde van de actieve stof een bepaalde drempelwaarde overschrijdt (100 µg/kg in de bodem) is in fase II een meer verfijnde blootstelling- en risicoschatting nodig. Sinds 2000 is fase I van deze beoordelingsmethodiek van kracht. Beoordeling van de door de fabrikanten overlegde dossiers ten behoeve van een blootstellingsschatting wordt uitgevoerd door het RIVM. Momenteel wordt alleen door beperkt aantal landen, waaronder Nederland invulling gegeven aan fase 1 en dan nog alleen nog maar voor nieuwe producten en de actieve stoffen die geen zogenaamd 'historisch recht' hebben. Onduidelijk is ook nog wat de vervolgacties zullen zijn bij een negatief resultaat van de milieurisico-beoordeling. Dit wekt de indruk dat deze richtlijn vooralsnog op papier bestaat voor de momenteel in de EU toegepaste diergeneesmiddelen. In vergelijking met eerdere concepten zijn vanwege internationale harmonisering van de richtlijnen de drempelwaarden voor mest en grondwater komen te vervallen; voor oppervlaktewater is nimmer een waarde gesteld. Alleen voor diergeneesmiddelen die rechtstreeks in het oppervlaktewater kunnen geraken, zoals bij viskwekerijen en aquacultuur, zal fase II uitgevoerd moeten worden als de concentratie actieve stof in het te lozen water de 1 µg/l overschrijdt. Overigens dient opgemerkt te worden dat het gebruik van actieve stoffen in (sier)viskwekerijen, zoals antibiotica, niet wettelijk is vastgelegd door middel van registratie van deze toepassing in de Diergeneesmiddelenwet. Door het RIVM is in 2001 geadviseerd om op basis van een gebrek aan ecotoxicologische gegevens voor deze toepassing gebruikte antibiotica geen (tijdelijke) vrijstelling te verlenen [Knecht *et al.*, 2001]. Vanuit waterkwaliteitsoogpunt zal nagegaan moeten worden in hoeverre de emissie van de gebruikte antibiotica moet worden gelimiteerd in een lozingsvergunning. Hierbij zal veel afhangen van de bedrijfsspecifieke omstandigheden, zoals de visteelt, het gebruik van antibiotica en de lozings situatie. Een nadere inventarisatie naar deze aspecten binnen de bedrijfstak van de (sier)visteelt lijkt gewenst.

De methodologie voor de risico-inschatting in fase II van de EU-richtlijn is nog in ontwikkeling en wordt door de CVMP van de EMEA verder ingevuld. In verband met de wens van de VICH (Veterinary International Cooperation of Harmonisation) voor internationale harmonisering op mondiaal niveau van een dergelijke richtlijn mag verwacht worden dat fase II niet eerder dan 2005 van kracht zal gaan worden.

Naar analogie met humane geneesmiddelen liggen er ook bij diergeneesmiddelen voor milieu- en waterkwaliteitsbeheer in Nederland mogelijkheden om de ter inzage gelegde concept-richtlijnen van de EU van commentaar te voorzien en mogelijke verbeteropties voor de milieukwaliteit aan te dragen.

De toelating van veevoederadditieven is evenals die van de diergeneesmiddelen afgeleid van EU-regelgeving. Veevoederadditieven, zoals coccidiostatica, worden preventief in lage doseringen aan het veevoer voor pluimvee gedoseerd ter voorkoming van bepaalde parasieten met als doel het voer efficiënter door de dieren te laten benutten [Jongbloed *et al.*, 2001]. Ook bij veevoer voor landbouwhuisdieren kan dit tijdelijk worden voorgeschreven. De basisverordening (70/524/EEG) dateert van 1970. De meest recente wijzigingen dateren van 1994 en 1996, waarin gegevens worden gevraagd over de uitgescheiden residuen (zowel moederstof als metabolieten), afbraak in mest en bodem, effecten op bodemorganismen, maar ook op waterorganismen. Uitspoeling vanuit de bodem naar het oppervlaktewater wordt evenwel niet expliciet genoemd. De verwachting is dat bij de veevoederadditieven – wat betreft de milieu-aspecten – steeds meer aansluiting zal worden gezocht bij de beoordelingsmethodiek van diergeneesmiddelen en geheel onder de Diergeneesmiddelenwet zullen gaan vallen [Jongbloed *et al.*, 2001]. De zogenaamde groeibevorderaars zijn in de EU verboden. Ook het gebruik van antibiotica in veevoerders heeft zijn langste tijd gehad en zal naar verwachting worden verboden.

Verder dient opgemerkt te worden dat er een aantal actieve stoffen zijn die zowel als diergeneesmiddel als bestrijdingsmiddel worden toegepast; respectievelijk op ecotoxicologische aspecten worden getoetst volgens de Diergeneesmiddelenwet en Bestrijdingsmiddelenwet. In beide beoordelingsmethodieken wordt geen rekening gehouden met de verschillende toepassingsgebieden en de hieruit resulterende concentraties in het milieu. Ook komt het voor dat op basis van de te verwachten milieu-effecten een bestrijdingsmiddel niet meer is toegelaten maar op basis van (nog niet uitgevoerde) ecotoxicologische beoordeling vanuit de Diergeneesmiddelenwet als diergeneesmiddel gebruikt wordt.

3.2 Productie

Bij fabrikanten van (dier)geneesmiddelen komt afhankelijk van het productieproces en het gehanteerde spoelproces een klein percentage van het geproduceerde geneesmiddel in het te lozen bedrijfsafvalwater. Geneesmiddelen worden doorgaans batchgewijs aangemaakt. Per productiebatch komt ongeveer 0,2 % van de werkzame stof met het spoelwater vrij [Derksen *et al.*, 2001]. Afhankelijk van de milieuschadelijkheid van de werkzame stof zal het eerste spoelwater door de fabrikant niet worden geloosd, maar opgevangen en anderszins verwerkt. Het afvalwater dat vrij komt bij de daaropvolgende spoelingen wordt doorgaans, al dan niet na een voorzuivering, op de riolering geloosd. Vindt lozing direct op oppervlaktewater plaats dan ondergaat het afvalwater doorgaans een vergaande (biologische) zuivering. In de lozingsvergunningen van de farmaceutische industrie wordt in de regel alleen grenswaarden gesteld aan enkele algemene chemische

parameters en niet specifiek aan één of meerdere van de geproduceerde geneesmiddelen. Ook worden geen biologische testmethoden geadviseerd. In Nederland staat het lozingsbeleid voor de farmaceutische industrie beschreven in een CUWVO-rapport [CUWVO, 1993]. Op basis van mogelijk nieuwe inzichten, die verkregen zijn uit de aandacht die geneesmiddelen thans krijgen, lijkt een nadere actualisering van dit lozingsbeleid in de toekomst in de verwachting te liggen. Binnen de EU wordt een IPPC-richtlijn voor deze bedrijfstak voorbereid.

Terugdringing van de emissie van milieubezwaarlijke geneesmiddelen kan op termijn ook gerealiseerd worden door productinnovatie van geneesmiddelen door de leverancier. Voor geneesmiddelen betreft dit aspecten als de formulering zodanig aanpassen dat de opname in het lichaam maximaal is en de totale dosis en uitscheiding minimaal, keuze voor goed afbreekbare middelen en klein-verpakkingen. Bij het voorbeeld van 17 α -ethinyloestradiol is het de fabrikant gelukt om door productinnovatie voor het milieu een beter alternatief te ontwikkelen, waarbij door een andere doseringsmethode de hoeveelheid van dezelfde actieve stof minder is in vergelijking tot de conventionele anti-conceptiepil. Het is de taak van het milieu- en waterkwaliteitsbeheer in Nederland om dit voorbeeld breed te communiceren met toelatende instanties en met fabrikanten van andere geneesmiddelen met als doel tot vergelijkbare initiatieven te komen.

3.3 Gebruik

Het gebruik van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen resulteert in een diffuse emissie naar het watermilieu.

Humane geneesmiddelen

Bij humane geneesmiddelen kan enerzijds een hoog specifiek gebruik bij ziekenhuizen / apotheken en anderzijds een continu gebruik van vooral algemene middelen in huishoudens en zorginstellingen onderscheiden worden. Van de totaal verkochte hoeveelheid geneesmiddelen in Nederland wordt naar schatting minder dan 10 % niet gebruikt.

De inzameling van de niet-geconsumeerde humane geneesmiddelen is in Nederland niet gereguleerd. Geneesmiddelen worden, behoudens de cytostatica en de cytotoxische stoffen, in de Europese afvalstoffenlijst ingedeeld als 'niet-gevaarlijke afvalstoffen'. Niet-geconsumeerde geneesmiddelen uit huishoudens worden daarentegen wel als 'gevaarlijk afval' ingezameld door deze in de chemobox af te voeren of af te geven aan apotheken. Het is de verantwoordelijkheid van de apotheker zelf en het gemeentebeleid op welke wijze vervolgens de restanten geneesmiddelen worden afgevoerd. Restanten vloeibare geneesmiddelen ingeleverd bij de apotheek en die niet voor het milieu bezwaarlijk zijn, worden alsnog geloosd op het gemeentelijk rioolstelsel. Hiervoor bestaan geen richtlijnen. Het is aan de apotheker zelf om dit te beoordelen. Het percentage van de niet-geconsumeerde geneesmiddelen, dat vanuit huishoudens in het riool terecht komt wordt geschat op 3 %, d.i. slechts 0,3 % van totale hoeveelheid verkochte geneesmiddelen [Derksen et al., 2001]. Ondanks het feit dat afvoer van geneesmiddelen niet gereguleerd is, wordt deze door de branche als efficiënt ervaren. Nagegaan zal moeten worden of deze inzameling van humane geneesmiddelen daadwerkelijk zo doelmatig is. Bij de gebruikers, zorginstellingen en de consument, maar ook apothekers en gemeenten, die betrokken zijn bij de inzameling, lijkt frequente voorlichting gewenst om de niet-geconsumeerde geneesmiddelen in te zamelen en gecontroleerd af te voeren. Met een dergelijke voorlichtingscampagne wordt voorkomen dat

niet-geconsumeerde geneesmiddelen (alsnog) in het rioolwater terecht komen.

In ziekenhuizen worden een groot scala aan geneesmiddelen gebruikt, variërend van dezelfde als in de huishoudens tot enkele specifieke geneesmiddelen in bepaalde afdelingen, zoals röntgencontrastmiddelen en cytostatica. Ook de in ziekenhuizen toegepaste antibiotica kunnen sterk verschillen met de gewoonlijk in huishoudens gebruikte middelen. Voor radioactieve, kankerwekkende en reprotoxische stoffen heeft de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) richtlijnen opgesteld hoe moet worden omgegaan met restanten van deze geneesmiddelen en de toegepaste hulpmiddelen. Binnen de ziekenhuis-branchen zou binnen het nieuwe stoffenbeleid, zoals geformuleerd in 'Strategienota Omgaan Met Stoffen' [VROM, 2001] nagegaan kunnen worden op welke wijze voorkomen kan worden dat milieubezwarende geneesmiddelen in het watermilieu terecht komen. Hierbij kan mogelijk aansluiting worden gezocht met afspraken die gemaakt zijn in het kader van het Arbeidsomstandighedenbeleid. In 2003 heeft in opdracht van het ministerie van SZW het proefproject 'Stoffen van productievat tot afvalvat' gelopen waarin de ketenzorg in ziekenhuizen voor een viertal stofgroepen (desinfectantia, cytostatica, schoonmaakmiddelen en laboratoriumchemicaliën) is beschreven. In deze pilot is met name de aandacht gevestigd geweest op de communicatie tussen de betrokkenen binnen een ziekenhuis bij het uitvoeren van het beleid rondom gevaarlijke stoffen. In aansluiting hierop is heel goed denkbaar dat het waterkwaliteitsbeheer in Nederland samen met de ziekenhuisbranche gaat inventariseren welke aanvullende richtlijnen voor 'good-house keeping' in een ziekenhuis mogelijk zijn om de emissie van milieubezwarende geneesmiddelen naar de riolering (watermilieu) te reduceren. Hierbij kan gedacht worden aan stoffen die specifiek een risico vormen voor waterorganismen of een probleem vormen voor één van de gebruiksfuncties van oppervlaktewater. Als voorbeeld kan worden genoemd het lozen van grote hoeveelheden röntgencontrastvloeistoffen met het ziekenhuisafvalwater op het riool. Omdat röntgencontrastvloeistoffen slecht afbreekbaar zijn en niet of nauwelijks adsorberen aan organisch materiaal is de verwijdering in een rioolwaterzuivering en bij de drinkwaterproductie beperkt. Het gevolg is dat röntgencontrastvloeistoffen in hoge concentraties aanwezig zijn in oppervlaktewater en aantoonbaar in drinkwater. Röntgencontrastvloeistoffen zijn evenwel niet of weinig (eco)toxisch voor waterorganismen en de mens. Volgens het RIVM is het dan ook zeer onwaarschijnlijk dat er gezondheidkundige effecten voor de mens zullen optreden, maar de perceptie van de consument over de aanwezigheid van ongewenste stoffen in drinkwater is anders. De drinkwatersector maakt zich derhalve zorgen en pleit voor emissiereducerende maatregelen bij ziekenhuizen of een betere afbreekbaarheid van dit soort stoffen.

In zorginstellingen en huishoudens bestaan momenteel geen mogelijkheden om de emissie van geneesmiddelen naar de riolering te beperken, anders dan de niet-geconsumeerde geneesmiddelen in te zamelen. Vermeld dient te worden dat het normaal gebruik in huishoudens en zorginstellingen verreweg wel de belangrijkste emissiebron is voor verspreiding van humane geneesmiddelen naar het watermilieu. Als mogelijke actie kan aansluiting worden gezocht bij de voorlichtingscampagnes voor de inzameling van niet-geconsumeerde geneesmiddelen met als doel de bewustwording van de gebruikers te vergroten.

Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven

Van de in de Diergeneesmiddelenwet beschreven groepen doeldieren, is alleen de groep landbouwhuisdieren relevant voor wat betreft verbruiksvolume. Bij de landbouwhuisdieren worden met name antibiotica en antiparasitaire middelen toegepast als groepsmedicatie. Het jaarlijks verbruik aan antibiotica bij landbouwhuisdieren is circa 320 ton, waarbij de tetracyclinen en sulfonamiden bijna 70 % van het totale veterinaire verbruik vormen [Jongbloed *et al.*, 2001]. Een aantal veterinaire antibiotica worden ook als humaan geneesmiddel gebruikt, maar het verbruik wordt bij de mens als veel lager ingeschat.

Er zijn geen tot weinig gegevens beschikbaar over concentraties van diergeneesmiddelen en afbraak in mest. De analysemethoden van veterinaire geneesmiddelen zijn doorgaans niet beschikbaar en de ontwikkeling hiervan voor zowel waterige fracties als voor de vaste fase (mest, bodem, zwevende stof) verdient daarom aanbeveling.

De verwachting is dat bij bedrijven die mest van landbouwhuisdieren verwerken grote hoeveelheden antibiotica vrijkomen. In het RIZA-monitoringsonderzoek van geneesmiddelen [Schrapp *et al.*, 2003] zijn in het influent van een rwzi, waarop o.a. afvalwater van mestverwerkingsbedrijven wordt afgevoerd, hoge concentraties van enkele antibiotica aangetroffen.

Momenteel is de totale emissie van antibiotica dat via het afvalwater van mestverwerkingsbedrijven vrijkomt en via de riolering en rwzi in het oppervlaktewater komt, onbekend.

Ook in de (sier)visteelt worden antibiotica veelvuldig toegepast om ziektes (preventief) te bestrijden [Knecht *et al.*, 2001]. De meeste diergeneesmiddelen worden in de vorm van een badbehandeling gegeven. Hierbij wordt het middel aan het hele watersysteem toegevoegd en de waterverversing tijdelijk stopgezet. In het RIZA-monitoringsonderzoek varieerden de aangetroffen concentraties antibiotica in het afvalwater van (sier)viskwekerijen zeer sterk per (type) bedrijf. Bij de kwekerijen van consumptievissen konden in het afvalwater geen antibiotica worden aangetoond, terwijl in het afvalwater van een groothandel in siervissen hoge concentraties van verscheidene antibiotica werden aangetroffen. Bij de siervisgroothandel wordt de veelal geïmporteerde siervis in water met antibiotica getransporteerd en in waterbakken bewaard voor quarantaine voordat verkoop plaatsvindt. Momenteel zijn de in deze bedrijfstak gebruikte antibiotica niet geregistreerd binnen de Diergeneesmiddelenwet; binnen het ministerie van LNV en de EU wordt momenteel gewerkt aan een positieve lijst van te gebruiken middelen. Omdat geen registratie van de toegepaste middelen plaats vindt, blijft naast de verbruikcijfers ook onbekend welke antibiotica voor welke visteelten (siervis, paling, meerval of forel) gebruikt worden. In het RIVO-rapport [Kamstra & van der Heul, 1995] wordt aan de hand van een enquête een overzicht gegeven van de gebruikte diergeneesmiddelen in viskwekerijen. In Nederland vindt de visproductie voornamelijk plaats via recirculatiesystemen op het land en niet zoals in enkele andere Europese landen in open systemen (kooicultures) in open oppervlaktewater. Een beperkt deel van de Nederlandse viskwekerijen loost het afvalwater rechtstreeks op oppervlaktewater; de overigen op de riolering. Een directe lozing van afvalwater van een (sier)viskwekerij kan lokaal een belangrijke potentiële emissiebron van antibiotica in oppervlaktewater vormen. In de lozingsvergunning wordt doorgaans alleen emissie-eisen opgenomen voor zuurstofbindende stoffen en nutriënten. In Nederland is de visteelt een groeiende sector en alleen daarom al verdient de afvalwatersituatie nadere aandacht van het waterkwaliteitsbeheer. Hierbij zal niet alleen een beter beeld worden verkregen in de aard en omvang van het antibioticagebruik bij de verschillende visteelten, maar ook in de functionaliteit van de zuiveringstechnieken in relatie tot de lozingsituatie.

3.4 Verspreiding

De verspreidingsroutes van humane en veterinaire geneesmiddelen naar het aquatisch milieu hebben allebei een zeer diffuus karakter.

Humane geneesmiddelen

Bij humane geneesmiddelen is uitscheiding door de mens via urine en feces veruit de belangrijkste emissieroute. Ook slechts een zeer klein percentage van de niet-geconsumeerde geneesmiddelen wordt via het toilet doorgespoeld naar het gemeentelijk riool. Samen met de via urine en feces uitgescheiden geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten worden de actieve stoffen via het geloosde afvalwater op de riolering geloosd. Het betreft zowel afvalwater uit huishoudens-/verzorgingstehuizen alsmede het bedrijfsafvalwater uit ziekenhuizen/apotheken.

Door het verkennende monitoringsonderzoek van het RIZA naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in afvalwater [Schrap *et al.*, 2003] is een beter inzicht verkregen in de verspreidingsroute en de orde van grootte van voorkomen van de gemeten geneesmiddelen in diverse afvalwaterstromen. Door het verkennende karakter is de frequentie van bemonstering en het aantal bemonsteringslocaties evenwel beperkt gebleven. Daarnaast is de keuze van de te analyseren geneesmiddelen vooral bepaald door de beschikbaarheid van de analysemethoden. Een verdere kwantificering van de relatieve bijdrage van de diverse emissiebronnen naar de riolering is gewenst.

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 en röntgencontrastmiddelen zijn ook aangetoond, maar in veel lagere concentraties. *Ziekenhuisafvalwater* wordt gekenmerkt door hoge concentraties röntgencontrastmiddelen en andere antibiotica dan die worden gebruikt in huishoudens. De hoogste concentraties van de röntgencontrastmiddelen liggen 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 doorgaans onder de detectiegrens. *Stedelijk rioolwater* op *rwzi's* vertoonde een grote overeenkomst met het afvalwater uit een woonwijk, zij het met hogere concentraties voor enkele specifieke antibiotica en röntgencontrastmiddelen afkomstig van ziekenhuizen. Vanuit een gemeentelijk rioolstelsel kan verspreiding naar het oppervlaktewater plaats vinden ongezuiverd via een riooloverstort of biologisch gezuiverd via een *rwzi*. Het verwijderingsrendement van geneesmiddelen in een *rwzi* verschilt sterk per stofgroep en binnen de stofgroep weer sterk per individuele actieve stof. De mate van verwijdering hangt af van de stoffeïenschappen. De verwachting is dat met name goed in water oplosbare stoffen, die moeilijk biologisch afbreekbaar zijn, slecht in een *rwzi* zullen worden verwijderd. Onder de heersende omstandigheden worden de in huishoudens veel gebruikte pijnstillers voor meer dan 95 % verwijderd, de anti-epileptica, β -blokkers en cholesterolverlagende middelen voor 10-80 %, antibiotica voor < 25 % en röntgencontrastmiddelen zeer slecht (< 10 %) verwijderd. Dit beeld van wisselende zuiveringsrendementen per stofgroep in een *rwzi* wordt bevestigd door binnen- en buitenlandse onderzoeksresultaten [Ternes, 1998; Derksen *et al.*, 2001; Envirpharma, 2003]. In opdracht van de STOWA is voor hormoonontregelende stoffen een literatuurstudie uitgevoerd, waarbij de praktisch gemeten waarden worden vergeleken met de fysisch/chemische eigenschappen van deze stoffen voor wat betreft het

gedrag in een rwzi [Lahr *et al.*, 2003]. Mogelijk kan voor geneesmiddelen hierbij aansluiting worden gezocht zodat op basis van de verwijderingsprincipes en de procestechnische bedrijfsvoering van een rwzi en de stoffeigenschappen van niet-gemeten geneesmiddelen een doorvertaling mogelijk is. Ook zal nagedacht moeten worden over toekomstige onderzoeksrichtingen voor verdere optimalisatie van het zuiveringsproces in bestaande rwzi's of aanvullende zuiveringstechnieken. De huidige generatie rwzi's zijn ontworpen voor de verwijdering van zuurstofbindende stoffen en de nutriënten stikstof en fosfaat. Andere stoffen lopen mee, maar op de verwijderingsprocessen voor deze stoffen wordt niet in de rwzi gestuurd. Aanvullende zuiveringstechnieken zijn denkbaar voor adsorbeerbare stoffen in de vorm van extra zwevende stofverwijdering. Voor de goed oplosbare moeilijk afbreekbare verbindingen komen andere technieken, zoals actiefkoolfiltratie, UV- en ozonbehandeling en nanofiltratie mogelijk in beeld. Voor beide typen stoffen wordt aanbevolen om één of meerdere geneesmiddelen te selecteren en deze als modelstof mee te laten lopen bij het ontwikkelingsonderzoek naar vergaande zuiveringstechnieken voor rwzi's. Bij toekomstig onderzoek naar vergaande zuiveringstechnieken zou meer aandacht moeten worden besteed aan de verwijdering van goed oplosbare, slecht afbreekbare verbindingen.

Dit meeliften van enkele model-geneesmiddelen met ander onderzoek geldt niet alleen voor rwzi's maar ook voor riooloverstorten. Gelet op het beperkte aandeel van de emissie van wateroplosbare verbindingen door een riooloverstort in vergelijking tot rwzi-effluenten, t.w. 6 % t.o.v. 94 %, lijkt het weinig zinvol om specifiek voor geneesmiddelen een onderzoekstraject hiervoor op te zetten. Bovendien ligt behandeling van overstortwater voor de verwijdering van geneesmiddelen niet voor de hand. Veel doelmatiger is het om de emissie te reduceren door sanering van de riooloverstorten zelf.

Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven

De emissieroutes van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven naar oppervlaktewater zijn complexer dan die van humane middelen. De belangrijkste verspreidingsroute vindt plaats via mest, dat al dan niet na een tijdelijke opslag in een mestkelder, op het akkerland of grasland wordt verspreid. Verspreiding naar het oppervlaktewater verloopt via oppervlakkige afspoeling, uitspoeling en/of via verontreiniging van het grondwater. De mate van af- en uitspoeling is afhankelijk van de klimatologische omstandigheden, van stofspecifieke eigenschappen (sorptie aan mest en bodem), het type doeldier en bedrijfsvoering. In de mestkelder kan al biologische afbraak plaatsvinden. Vanwege de Nederlandse Mestwetgeving, waarin is geregeld dat mest alleen in het zomerhalfjaar op het land mag worden uitgereden, zal beïnvloeding van het oppervlaktewater door diergeneesmiddelen seizoensgebonden zijn.

De emissieschatting van diergeneesmiddelen van landbouwhuisdieren naar oppervlaktewater is een nog onontgonnen terrein, zowel in Nederland als in het buitenland. Door het ontbreken van analysemethoden van diergeneesmiddelen in vaste stof matrices (mest, bodem) en uit- en afspoelingsgegevens van landbouwgronden is deze emissieschatting naar grondwater en oppervlaktewater (nog) niet goed mogelijk. Een inventarisatie naar emissie van diergeneesmiddelen vanuit de intensieve veehouderij naar de regionale wateren, dat uitgevoerd wordt onder de verantwoordelijkheid van de drie betrokken ministeries (VROM, LNV en V&W), wordt sterk aanbevolen. Bij voorkeur zou een dergelijk onderzoek voor diergeneesmiddelen aansluiting gezocht moeten worden bij lopend mestonderzoek en nutriëntenonderzoek door uit- en afspoeling van mest vanuit landbouwgronden naar oppervlaktewater. Een vergelijkbare onderzoeksaanbeveling is gegeven binnen de

problematiek van hormoonontregelende stoffen en toegezegd door dezelfde ministeries [Vethaak *et al.*, 2002; VROM, 1999]. Ook hier bestaat de wens om de emissie en de mogelijke gevolgen van uitscheiding van oestrogene stoffen, t.w. de natuurlijke hormonen door landbouwhuisdieren op het ecosysteem in poldersloten in gebieden met intensieve veeteelt beter in beeld te brengen.

Voor zover bekend zijn er naast gegevens uit het RIZA-monitoringsonderzoek [Schrapp *et al.*, 2003] geen meetgegevens van diergeneesmiddelen in het afvalwater van (sier)viskwekerijen in Nederland beschikbaar. Voor een beter inzicht in het voorkomen van diergeneesmiddelen is aanvullende afvalwaterbemonstering bij meer (typen) viskwekerijen en gedurende een langere periode wenselijk. Indien waterkwaliteitsproblemen te verwachten zijn, zeker als het een directe lozing op oppervlaktewater betreft, kan de WVO regulerend gaan optreden en emissiebeperkende maatregelen voorschrijven. Hierbij kan gedacht worden aan het aansluiten op een gemeentelijk rioolstelsel of het nemen van (aanvullende) zuiveringstechnische maatregelen.

3.5 Aanwezigheid in oppervlaktewater

In 2002 hebben Kiwa, RIVM, RIWA en RIZA monitoringstudies uitgevoerd naar o.a. de aanwezigheid van zowel humane geneesmiddelen als enkele diergeneesmiddelen in oppervlaktewater [Mons *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003; Sacher *et al.*, 2003; Schrapp *et al.*, 2003]. De aanwezigheid van meer dan honderd geneesmiddelen, voornamelijk moederstoffen maar ook enkele metabolieten, zijn op een twintigtal locaties in grote rivieren en regionale oppervlaktewateren enkele keren in 2002 onderzocht. Weliswaar is slechts 10 % van het totaal aantal actieve stoffen in geneesmiddelen in Nederland in de monitoringstudies betrokken geweest, maar er is een goed beeld verkregen van de aanwezigheid van de onderzochte geneesmiddelen in het Nederlandse oppervlaktewater. Hierbij wijkt het beeld voor de regionale oppervlaktewateren niet veel af bij die voor de grote oppervlaktewateren. Concentraties van de geneesmiddelen 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 pijnstillers, röntgencontrastmiddelen, 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.

Tabel 1

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

Geneesmiddelen-groep (aantal onderzochte 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
Verdoovingsmiddelen (1)	< 0,1 - 9,5
Overigen (2)	< 10 - 0,83

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 dan wel door snelle omzettingen. Tot op heden zijn vrijwel alle meetgegevens van geneesmiddelen verkregen uit de waterige fractie van oppervlaktewater. Onduidelijk is of potentieel milieubezwaarlijke geneesmiddelen ook in belangrijke mate aanwezig kunnen zijn in zwevende stof c.q. waterbodem.

Ook zijn poldersloten, waarin op basis van de toepassing bij landbouwhuisdieren restanten antibiotica zijn te verwachten, niet in de verkennende monitoringsonderzoeken van Kiwa, RIVM, RIWA en RIZA meegenomen. Evenals in het LOES-onderzoek naar hormoonontregelende stoffen is deze emissieroute via af- en uitspoeling van mest van landbouwgronden naar poldersloten onderbelicht gebleven. Veelal vereist een dergelijke bemonstering een specifieke opzet en is een uitgebreid monitoringsonderzoek op zich zelf. Bovendien ontbreekt het bij diergeneesmiddelen aan goede analysemethoden om diergeneesmiddelen o.a. in mest goed te kunnen meten.

Verder is geconstateerd dat de gemeten concentraties min of meer constant zijn in de tijd. Hiermee wordt bevestigd dat waterorganismen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, worden blootgesteld aan (zeer) lage concentraties van meerdere geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten. Over de daadwerkelijk optredende effecten hiervan is nog weinig bekend. Acute effecten zijn bij zulke lage concentraties niet te verwachten, chronische of specifieke effecten mogelijk wel. Hierbij kan gedacht worden aan bijvoorbeeld de verstoring van het hormoon en immuunsysteem of resistentieontwikkeling. Hierover is echter zeer weinig bekend, maar vanuit de weinige informatie die er is, lijkt het erop dat risico's niet uitgesloten kunnen worden.

Bekende voorbeelden van dergelijke effecten zijn de verstoring van de reproductie van mosselen door zeer lage concentraties antidepressiva en verstoring van het hormoonsysteem door het synthetisch hormoon 17α -ethinyloestradiol. Dit hormoon wordt als actieve stof toegepast in de anticonceptiepil. Van deze stof is bekend dat de effectconcentraties voor de acute toxiciteit in de mg/l-range liggen. De ontregeling van het hormonale systeem in de vorm van vitellogenine-inductie of interseksualiteit (vorming van eicellen in testis) bij mannelijke vissen kan echter al optreden bij enkele ng/l; d.i. een factor van een miljoen lager. De hormonale ontregeling leidt bij vissen tot een grotere kans op onvruchtbaarheid en een kleinere kans op overleven.

De ecotoxicologische kennis van geneesmiddelen is beperkt beschikbaar. Voor het in kaart brengen van de risico's van geneesmiddelen in het watermilieu zijn met name chronische ecotoxiciteitsgegevens nodig, eventueel aangevuld met gegevens over de specifieke werking van deze actieve stoffen. In een literatuurstudie naar de ecotoxiciteit van geneesmiddelen [Derksen, 2003] wordt voorgesteld hierbij in eerste instantie in te zoomen op enkele actieve stoffen, die op basis van de gemeten concentratie in oppervlaktewater en de beperkte beschikbare ecotoxicologische gegevens als een risico voor het milieu kunnen worden gezien. Daarnaast wordt onderzoek met veldmonsters voorgesteld, waarmee de combinatie aan toxiciteit van het totale mengsel kan worden ingeschat.

3.6 Gebruiksfunctie van oppervlaktewater

Oppervlaktewater kent naast de ecologische functie vele andere gebruiksfuncties, zoals grondstof voor de bereiding van drinkwater, als zwemwater en schelpdierwater.

In Nederland wordt oppervlaktewater steeds vaker gebruikt als grondstof voor de drinkwaterproductie. Omdat geneesmiddelen in lage concentraties in oppervlaktewater voorkomen en deze soms niet volledig in het zuiveringsproces van de drinkwaterbereiding verwijderd kunnen worden, worden enkele geneesmiddelen ook in drinkwater aangetroffen, weliswaar minder frequent en in veel lagere concentraties dan in Duitsland. Dit wordt bevestigd door het uitgevoerde monitoringsonderzoek van Kiwa en RIVM [Mons *et al.*, 2003; Versteegh *et al.*, 2003]. Op basis van de incidenteel zeer lage concentraties geneesmiddelen in drinkwater en de bekende eventueel nadelige bijwerkingen voor de mens bij gebruik is het volgens het RIVM zeer onwaarschijnlijk dat er gezondheidskundige effecten bij de mens zullen optreden bij inname van drinkwater. De marge tussen de maximaal therapeutische dosis en de aangetoonde zeer lage concentraties in drinkwater is zeer groot (factor 10^6). De perceptie van de gebruiker cq maatschappij kan echter heel anders zijn. Ook als met feiten onderbouwd bewezen is dat iets geen probleem is, kan het door de maatschappij als een probleem worden gevoeld. Dit geldt voor geneesmiddelen, maar in principe voor alle ongewenste stoffen die door steeds maar weer verbeterde analysetechnieken in het drinkwater aantoonbaar zijn. Deze stoffen horen echter in beginsel en bij voorkeur niet in drinkwater thuis. Dit feit op zich is voor de drinkwaterbedrijven reden genoeg om de aanwezigheid van deze stoffen in het drinkwater goed in de gaten te houden en de zuiveringsprocessen verder te optimaliseren met als doel deze ongewenste stoffen volledig uit het drinkwater te verwijderen.

Aan eventuele risico's voor het kweken van mosselen en oesters door lage concentraties geneesmiddelen in zogenaamd schelpdierwater is voor zover bekend nog geen aandacht besteed. Een bekend voorbeeld van beïnvloeding van niet-doelorganismen is het nabootsen van de neurotransmitter serotonine door antidepressiva en anti-epileptica bij o.a. bivalven (bijv. mosselen), die gevolgen hebben voor de reproductie.

4 Aanbevelingen voor follow up

De in het vorige hoofdstuk vermelde mogelijke vervolgacties worden in dit hoofdstuk gegroepeerd naar 'kansrijke' beleidsmatige en onderzoeks-technische aanbevelingen.

Deze moeten worden gezien als onderwerpen waarover van gedachten kan worden gewisseld om tot samenwerking te komen met andere 'stakeholders', zoals de verschillende ministeries, farmaceutische branche-organisaties, de drinkwatersector, wetenschappelijke overheidsdiensten en instituten, die betrokken zijn bij de toelating van geneesmiddelen. De als kansrijk geïnterpreteerde aanbevelingen moeten de basis vormen voor de rode draad voor het onderwerp 'geneesmiddelen en waterkwaliteit' om te komen tot geïmplementeerd beleid.

4.1 Beleidsmatige aanbevelingen

- Voor het waterkwaliteitsbeheer in Nederland liggen er mogelijkheden om concept EU-richtlijnen, die ter inzage liggen en raakvlakken hebben met geneesmiddelen en waterkwaliteit, te becommentariëren en de waterkwaliteitsaspecten explicieter in te brengen.
Het toelatingsbeleid alsmede de toelating van humane en diergeneesmiddelen wordt bijna in zijn geheel binnen de EU vastgesteld. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van EU-regelgeving binnen het onderwerp 'geneesmiddelen en waterkwaliteit' dienen gevolgd te worden om de consequenties voor het watermilieu te kunnen beoordelen. Dit kan plaatsvinden op diverse manieren en in verschillende kaders, zowel nationaal als internationaal.
- Onderzoeksresultaten dienen breed gecommuniceerd te worden niet alleen binnen de wetenschappelijke wereld, maar ook naar andere 'stakeholders'. Bij onderzoek naar (dier)geneesmiddelen kan hierbij gedacht worden aan de voor de toelating verantwoordelijke instituten en ministeries, de aan dit onderwerp gerelateerde EU-organisaties, branche-organisaties of de afzonderlijke producenten, gebruikers van geneesmiddelen, waterkwaliteitsbeheerders, etc.
Begonnen kan worden om de resultaten uit het LOES-onderzoek breed uit te dragen naar beleidsmakers op verschillende ministeries, de voor de toelating verantwoordelijke instanties (CBG, RIVM) en de producent van het geneesmiddel. In het LOES-onderzoek zijn effecten bij vissen aangetoond door blootstelling aan de stof 17 α -ethinyloestradiol, het actieve (synthetisch) hormoon in de anti-conceptiepil.
- Door het instellen van een interdepartementale werkgroep '(dier)geneesmiddelen en waterkwaliteit' kan een betere afstemming plaatsvinden tussen de verantwoordelijke overheidsinstanties.
Onderzoek en beleidsvoorbereiding bij een nieuw probleemveld als '(dier)geneesmiddelen in relatie tot waterkwaliteit' met een groot maatschappelijk belang, de 'status aparte' binnen het stoffenbeleid en de grote diversiteit aan stoffen vergt nationale coördinatie binnen de overheid. Door deze interdepartementale werkgroep zal een communicatieplan

dienen te worden ontwikkeld, waarin is opgenomen welke boodschap, wanneer, aan wie en op welke wijze te verstrekken en welke informatie c.q. (onderzoeks)gegevens hiervoor benodigd is.

- Nadere selectie van aandachtstoffen binnen de groep van (dier)geneesmiddelen, die potentieel een probleem kunnen vormen voor de waterkwaliteit, is gewenst. De hiervoor benodigde informatie, zoals verbruik van de afzonderlijke geneesmiddelen en ecotoxicologische gegevens dient – indien deze beschikbaar is – door de farmaceutische industrie ter beschikking te worden gesteld aan de overheid.
Het gebruik van (dier)geneesmiddelen leidt tot verontreiniging van oppervlaktewater. Hierdoor worden waterorganismen langdurig blootgesteld aan (zeer) lage concentraties van meerdere geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten. Voor vrijwel alle (dier)geneesmiddelen is momenteel onvoldoende informatie beschikbaar om een goede risico-inschatting voor het watermilieu te maken. Door het ontbreken van ecotoxicologische gegevens zal selectie van potentiële probleemstoffen uit de honderden actieve stoffen in eerste instantie dienen plaats te vinden op basis van het verbruik in Nederland en de beperkte beschikbare ecotoxicologische kennis van met name de chronische effecten op lange termijn.
- Vanuit het waterkwaliteitsbeheer in Nederland kunnen initiatieven in gang worden gezet voor het inzetten van emissiereducerende maatregelen bij de bron. Hierbij kan gedacht worden aan:
 - Het (laten) intensiveren van de voorlichting aan gebruikers, zorginstellingen, apotheken, gemeenten over de noodzaak van een goede inzameling van niet-geconsumeerde geneesmiddelen ter voorkoming dat deze in het watermilieu terecht komen. Vanuit waterkwaliteitsbeheer wordt sterk aanbevolen om alle niet-geconsumeerde geneesmiddelen door de apotheken in te laten zamelen en deze gecontroleerd te laten afvoeren. Bovendien wordt voorgesteld om de doelmatigheid van de huidige niet-gereguleerde inzamelstructuur van geneesmiddelen in Nederland te evalueren. Na evaluatie van de huidige inzamelstructuur in Nederland kan worden bezien of verdere optimalisatie en/of een (nieuwe) voorlichtingscampagne naar de consument gewenst is.
 - Een nadere invulling van het begrip 'good housekeeping' bij bedrijven die (dier)geneesmiddelen produceren of gebruiken, zoals de farmaceutische industrie, ziekenhuizen, intensieve veehouderij en (sier)viskwekerijen. Naast huishoudens vindt emissie van humane geneesmiddelen plaats bij het lozen van afvalwater afkomstig van de farmaceutische industrie, zorginstellingen, apotheken en ziekenhuizen. Een verdere kwantificering van de relatieve bijdrage van de diverse emissiebronnen op de riolering is gewenst. Bij de farmaceutische industrie en met name de ziekenhuizen komen specifieke geneesmiddelen vrij. Bij deze bedrijven kan mogelijk een nadere invulling van het begrip 'good housekeeping' plaatsvinden. Bij de farmaceutische industrie kan gedacht worden aan een verdere optimalisatie van het spoelproces. Bij ziekenhuizen valt te denken aan uitbreiding van de bestaande richtlijnen voor radioactieve, kankerverwekkende en reprotoxische stoffen met specifiek voor het watermilieu schadelijke stoffen of aanvullende emissiereducerende maatregelen, bijvoorbeeld voor röntgencontrastmiddelen.

-
- Om een beter inzicht te verkrijgen in het belang van de emissie van diergeneesmiddelen vanuit de intensieve veehouderij naar het oppervlaktewater o.a. ten opzichte van humane geneesmiddelen is een nadere kwantificering van deze verspreidingsroute gewenst alsmede naar de resulterende concentraties in de ontvangende poldersloten en de te verwachten effecten bij de (niet-doel) waterorganismen. Het gebruik van bepaalde geneesmiddelen als antibiotica is in Nederland naar verwachting als veterinair middel bij landbouwhuisdieren veel hoger dan als humaan geneesmiddel. Desondanks is nationaal als internationaal zeer beperkt aandacht besteed aan de emissie van diergeneesmiddelen uit mest van de intensieve veehouderij naar het oppervlaktewater. Dit onderzoek kan plaatsvinden onder verantwoordelijkheid van de betrokken ministeries (LNV, VROM en V&W) en dient bij voorkeur aan te sluiten bij lopend mestonderzoek en nutriëntenonderzoek door uit- en afspoeiing van mest vanuit landbouwgronden naar oppervlaktewater.
 - Het gebruik van diergeneesmiddelen (antibiotica) in (sier)viskwekerijen dient te worden geregistreerd in kader van de Diergeneesmiddelenwet en ecotoxicologisch te worden beoordeeld op de gevolgen voor de waterkwaliteit. In 2001 is door het RIVM aan het ministerie van LNV geadviseerd voor het gebruik van antibiotica in (sier)viskwekerijen door gebrek aan ecotoxicologische informatie geen zogenaamde 'tijdelijke vrijstelling' binnen de Diergeneesmiddelenwet te verlenen. Binnen de vergunningverlening voor het lozen van afvalwater van viskwekerijen is voor zover bekend nog geen aandacht geschonken aan de emissie van geneesmiddelen. In feite is het gebruik van deze middelen voor deze toepassing verboden. Vooruitlopend op een toekomstige registratie van een aantal van deze antibiotica is een nadere inventarisatie van de lozings situatie en de lozingsvergunningen binnen de bedrijfstak 'viskwekerijen/aquacultuur' gewenst. Voor een beter inzicht in de aard en omvang van het huidige gebruik van antibiotica in (sier)viskwekerijen en het voorkomen in het afvalwater lijkt aanvullende bemonstering noodzakelijk.

4.2 Onderzoekstechnische aanbevelingen

- Het ontwikkelen van analysemethoden voor nader geselecteerde (dier)geneesmiddelen in verschillende milieumatrices. Analysemethoden voor (dier)geneesmiddelen is vooral gericht geweest op het bepalen van de actieve moederstof van een geneesmiddel in de waterige fractie van het milieumonster. Momenteel is voor circa 10 % van de actieve stoffen in de waterfase een analysemethode beschikbaar. Nagenoeg geen aandacht is besteed aan de bij de biologische afbraak vrijkomende metabolieten en de analyse van geneesmiddelen in de vaste matrix als zwevende stof, sediment, mest, etc. Aan de hand van stofintrinsieke eigenschappen en de te verwachten emissie zal nagegaan moeten worden of en voor welke (groepen) van geneesmiddelen een dergelijke ontwikkeling van analysemethoden gewenst is.
- 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 als modelstof in dit onderzoek te laten meelopen. In een rwzi zullen de actieve stoffen uit geneesmiddelen slechts gedeeltelijk verwijderd worden. De mate van verwijdering hangt af van de stoffeigenschappen en de heersende

omstandigheden tijdens het zuiveringsproces in een rwzi. Verificatie van meetgegevens uit bemonsteringscampagnes bij rwzi's met theoretische verwachtingen wordt aanbevolen. Met name goed in water oplosbare actieve stoffen, die moeilijk biologisch afbreekbaar zijn, zullen slecht in een rwzi worden verwijderd. Het is niet ondenkbaar dat vanuit hun functie juist de actieve stoffen uit geneesmiddelen deze eigenschappen bezitten. De huidige rwzi's zijn niet ontworpen voor de verwijdering van deze groep stoffen. Om deze reden wordt aanbevolen om in toekomstig onderzoek naar vergaande zuiveringstechnieken op de rwzi meer nadruk te leggen op de verwijdering van goed oplosbare, moeilijk afbreekbare stoffen.

- Voor een goed inzicht in de potentiële effecten voor waterorganismen, die doorgaans blootgesteld worden aan lage concentraties geneesmiddelen of de hieruit gevormde metabolieten, zijn chronische ecotoxiciteitsgegevens voor de lange termijn nodig alsmede gegevens over de specifiek (farmacologische) werking van de actieve stoffen in geneesmiddelen. Tot nu toe blijft het beschikbaar stellen van ecotoxiciteitsgegevens vaak beperkt tot acute data. Onduidelijk is of naar analogie van andere chemische stoffen door extrapolatie van acute data ook voor specifiek werkende biologisch actieve stoffen in geneesmiddelen aangewend kan worden voor het voorspellen van chronische toxiciteit. Op basis van stofintrinsicke eigenschappen en farmacologische werkingsmechanismen dient een beter inzicht te worden verkregen welke type geneesmiddelen zich hiervoor wel/niet lenen.

Referenties

- 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.
- CUWVO (1993). De afvalwaterproblematiek van de farmaceutische industrie. CUWVO, Den Haag.
- Derksen, J.G.M. & L.R.M. de Poorter (1997). Geneesmiddelen in oppervlaktewater. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam. Vertrouwelijk.
- Derksen J.G.M., G.M. van Eijnatten, J. Lahr, P. van der Linde en A.G.M. Kroon (2001). Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. RIWA/RIZA-rapport 2000.051, Amsterdam/Lelystad.
- Derksen J.G.M. (2003). Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen. Plan van aanpak. AquaSense-rapport 1690-4, Amsterdam.
- Derksen J.G.M. & J. Lahr (2003). Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu. Stand van zaken en kennislacunes. STOWA rapport 2003-09, Utrecht.
- EMA (2000). Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products. Phase I. EMA/CVMP/VICH/592/98-final, 30 June 2000. London, Great-Brittain.
- 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.
- ENDS (2002). Regulating oestrogens: effluent controls on the horizon. ENDS Report 327, April 2002: 24-28.
- Envirpharma (2003). Syllabus of Envirpharma European Conference on Human & Veterinary Pharmaceuticals in the Environment. 14-16 April 2003. Lyon, France.
- EU (2001). Witboek. Strategie voor een toekomstig beleid voor chemische stoffen. Definitief, 27-02-2001. Brussel, België.
- Fong P.P. (2001). Antidepressants in aquatic organisms: a wide range of effects. In: C.G. Daughton & T.L. Jones-Lepp (eds.). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues, Symposium Series 791; American Chemical Society: Washington, D.C. ACS/Oxford University Press. P264-281.

-
- Gezondheidsraad (2001). Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement. Gezondheidsraadrapport 2001/17, Den Haag.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten Lützhøft & S.E. Jørgensen (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36 (2): 357-393.
- Heberer T. (2002). Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicity Letters* (131) 5-17.
- 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 veevoeder-additieven in oppervlaktewater; een verkennende studie. RIZA rapport 2001.053, Lelystad.
- Kamstra A. & J.W. van der Heul (1995). Afvalwater van viskwekerijen. RIVO-rapport CO04/95, IJmuiden, 1995.
- 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.
- Kümmerer K. (ed.) (2001). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. Universitätsklinikum Freiburg, Springer Berlin.
- Länge R. & D. Dietrich (2002). Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances – conceptual considerations. *Toxicity Letters* 131, 97-104.
- 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.
- Richardson M.L. & J.M. Bowron (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (37): 1-12.
- Römbke, J., Th. Knacker & P. Stahlschmidt-Allner (1996). Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96. Umweltbundesamt, Berlin.
- Mons M.N., A. Hoogendoorn en T.H.M. Noij (2003). Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. Kiwa rapport BTO 2003.040, Nieuwegein.
- Sacher F. & P.G. Stoks (2003). Pharmaceutical residues in water in the Netherlands. RIWA rapport, Nieuwegein.
- Schrap S.M., G.B.J. Rijs, M.A. Beek, J.F.N. Maaskant, J. Staeb, G. Stroomberg en J. Tiesnitsch (2003). Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. Een screening in 2002. RIZA rapport 2003.023, Lelystad.

-
- Ternes T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32 (11): 3245-3260.
- Versteegh J.F.M., A.A.M. Stolker, W.Niesing en J.J.A Muller (2003). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2002. RIVM rapport 703719004/2003, Bilthoven.
- Vethaak A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen en J. Lahr (2002). Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of The Netherlands: Occurrence, Potency and Biological Effects. RIZA/RIKZ rapport 2002.001, Lelystad, Den Haag.
- Vlaardingen, P.L.A. van & M.H.M.M. Montforts (1999). Geneesmiddelen in het milieu. Twee verkennende studies samengevat. RIVM rapport nr. 734301 017. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- VROM (1999). Brief van minister van VROM aan Tweede Kamer, vergaderjaar 1999-2000, 26624, 'Hormoonontregelende stoffen', nr 2. Den Haag 28 oktober 1999.

Bijlage

.....

Chronologisch overzicht van activiteiten in Nederland en EU m.b.t. 'Geneesmiddelen en watermilieu'

Jaar	Activiteit	Publicatie
1985	Eén van de eerste onderzoeken die geneesmiddelen in (afval)water aantoonde	Richardson & Bowron, 1985
1994	Ontwerprichtlijn van EU voor ecotoxicologische beoordeling van humane geneesmiddelen	CEC/III/5504/94
1996	Literatuurstudie naar milieueffecten in Duitsland	Römke <i>et al.</i> , 1996
1997	Eerste verkenning 'geneesmiddelen in oppervlaktewater'	Derksen & de Poorter, 1997
1998	Review-artikel over geneesmiddelen in het milieu	Halling-Sorensen <i>et al.</i> , 1998
1999	Review door RIVM in opdracht van Inspectie Milieuhygiëne, na aanleiding van vraag Consumentenbond	Vlaardingen & Montforts, 1999
1999	Special issue in 'Science of the total Environment'	January 1999, Vol. 225, no. 1&2
2000	Oriënterende monitoring geneesmiddelen RIWA, VEWIN, Kiwa	Mons <i>et al.</i> , 2000
2000	Review over humane geneesmiddelen in het milieu in Engeland	Ayscough <i>et al.</i> , 2000
2000	Special issue in 'Chemosphere'	April 2000, Vol. 40, no. 7
2000	Final Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products – Phase I	CVMP/VICH/592/98-FINAL, 30 June 2002
2001	Literatuurstudie naar humane geneesmiddelen in aquatisch milieu in opdracht van RIWA/RIZA	Derksen <i>et al.</i> , 2001
2001	Advies RIVM m.b.t. tijdelijke vrijstellingsregeling Diergeneesmiddelenwet voor viskwekerijen aan LNV	De Knecht <i>et al.</i> , 2001
2001	Signalement-rapport Gezondheidsraad 'Milieurisico's van geneesmiddelen' aan VROM	Gezondheidsraad, 2001/17
2001	Literatuurstudie naar diergeneesmiddelen in aquatisch milieu in opdracht van RIZA	Jongbloed <i>et al.</i> , 2001
2001	Overzicht bevindingen in EU m.b.t. lot en milieu-effect door geneesmiddelen	Kümmerer, 2001
2001	Richtlijn tot wijziging van 87/153/EEG voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding	2001/79/EG, 17 september 2001
2001	Directive relating to medicinal products for human use	2001/83/EC 6 November 2001
2001	Directive relating to veterinary medicinal products	2001/82/EC 6 November 2001
2001	Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism containing medicinal products for human use	CPMP/SWP/4447/00 DRAFT, 25 January 2001
2002	Special issue in 'Toxicology Letters'	May 2002, Vol. 131, issues 1-2
2003	Review over oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu in Nederland in opdracht van STOWA	Derksen & Lahr, 2003
2003	Literatuurstudie naar 'Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen' in opdracht van RIZA	Derksen, 2003
2003	Symposium 'Envirpharma' over EU-projecten 'Eravmis', 'Poseidon' en 'Rempharmawater' m.b.t. 'geneesmiddelen en (water)milieu'	April 2003, Lyon, France
2003	Monitoringsrapportages over (dier)geneesmiddelen in afvalwater, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater	Mons <i>et al.</i> , Sacher <i>et al.</i> , Versteegh <i>et al.</i> en Schrap <i>et al.</i> , 2003
2004	Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en watermilieu' en interdepartementaal overleg LNV, VWS, VROM, V&W	Rijs <i>et al.</i> , 2003