



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

## **Effecten van drugs op het waterecosysteem**

Verkenning van de ecologische risico's van 10 stoffen

RIVM Briefrapport 2015-0129  
C.E. Smit





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

## **Effecten van drugs op het waterecosysteem**

Verkenning van de ecologische risico's van 10 stoffen

RIVM Briefrapport 2015-0129  
C.E. Smit

## Colofon

© RIVM 2015-0129

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

C.E. Smit (auteur), RIVM

Contact:

Els Smit

Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten

[els.smit@rivm.nl](mailto:els.smit@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu, in het kader van de opdracht "Chemische waterkwaliteit, normering en RPS"

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Effecten van drugs op het waterecosysteem**

Verkenning van de ecologische risico's van 10 stoffen

Regelmatig worden in het riool drugs en kalmeringsmiddelen aangetroffen. Via deze route kunnen ze ook in het oppervlaktewater terecht komen. Er is op dit moment geen gefundeerde uitspraak te doen of dit risico's heeft voor het ecosysteem ter plaatse. Dat komt vooral omdat gegevens ontbreken over de mate waarin deze stoffen giftig zijn voor waterorganismen. Daarom is met behulp van rekenmodellen geschat welke concentraties veilig zijn voor het ecosysteem. Deze concentraties worden nergens overschreden, maar de schattingen kennen grote onzekerheden. Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM. Eerder onderzoek heeft laten zien dat de drinkwaterkwaliteit niet in gevaar komt.

De grootste belemmering voor een onderbouwde uitspraak is dat meestal niet wetenschappelijk is getest of de onderzochte drugs en kalmeringsmiddelen effecten hebben op waterorganismen. Daardoor is onbekend in hoeverre ze giftig zijn. Voor de toegelaten geneesmiddelen zou dit wel inzichtelijk kunnen worden gemaakt als fabrikanten deze gegevens over hun producten openbaar zouden maken. Omdat drugs illegaal zijn, kan de overheid de aanlevering van gegevens niet afdwingen. De overheid is daardoor voor deze informatie afhankelijk van wetenschappelijk onderzoek door bijvoorbeeld universiteiten.

Om veilige concentraties voor het ecosysteem te kunnen schatten, zijn nu gegevens gebruikt over aanverwante stoffen die wel zijn getest. Dit brengt echter onzekerheden met zich mee. Een andere onzekerheid in de resultaten betreft het effect dat mogelijk kan optreden als waterorganismen met meerdere stoffen tegelijk in aanraking komen. Een combinatie van verwante stoffen met een vergelijkbare werking zou namelijk het negatieve effect kunnen versterken.

Metingen van concentraties in Nederlands oppervlaktewater laten zien dat in kleinere wateren dicht bij rioolwaterzuiveringsinstallaties veel hogere concentraties aanwezig kunnen zijn dan in grotere wateren verderop. De stoffen zijn in de kleinere wateren minder verdund en het kost tijd voordat natuurlijke afbraakprocessen hun effect hebben. Op deze plaatsen kunnen concentraties van ecstasy in de buurt van de geschatte veilige concentratie komen.

Kernwoorden: drugs, ecotoxicology, waterkwaliteit



## Synopsis

### **Effects of drugs on the aquatic ecosystem**

Investigation into the ecological risks of 10 compounds

Drugs of abuse and tranquilizers are often detected in sewer systems from which they may reach surface waters. At this stage, it is not possible to draw firm conclusions on the risks for local ecosystems. This is mainly due to the lack of experimental aquatic ecotoxicity studies. In the absence of data, RIVM estimated safe concentrations for the ecosystem using a modelling approach. Monitoring data show that predicted no effect concentrations are not exceeded, but the model estimates are associated with large uncertainties. Previous research showed that drinking water quality is not at risk.

Underpinning conclusions on ecological risks is hampered by a lack of scientific data on effects of these compounds on aquatic organisms. For registered pharmaceuticals, this information may become available if authorisation holders make dossier data publicly available. For illegal drugs, however, the authorities have no option to enforce submission of data and have to rely on scientific research from universities or other institutes.

The estimated safe concentrations for the ecosystem have now been based on experimental data of related compounds, which is associated with considerable uncertainties. Another uncertainty is the risk of enhanced effects due to combination toxicity of related compounds.

Monitoring data in the Netherlands show that concentrations in small water bodies close to sewage treatment plants are higher than in large waters downstream, because dilution rates are lower and natural degradation takes time. Local concentrations of ecstasy may approach the estimated safe levels.

Keywords: drugs, ecotoxicology, water quality





## Inhoudsopgave

### **Samenvatting – 9**

#### **1 Inleiding – 11**

- 1.1 Aanleiding voor deze verkenning – 11
- 1.2 Drugs in het riool als indicator voor gebruik – 11
- 1.3 Zijn drugs ook een milieuprobleem? – 11
- 1.4 Selectie van stoffen – 12

#### **2 Ecotoxicologische effecten – 17**

- 2.1 Afleiding van een veilige concentratie voor het milieu – 17
- 2.2 Gegevensbronnen – 17
- 2.3 Beschikbaarheid van gegevens – 18
- 2.4 Gebruik van ECOSAR – 19

#### **3 Resultaten – 21**

- 3.1 Beoordeling ecotoxiciteit – 21
- 3.2 Beoordeling persistentie en bioaccumulatie – 23
- 3.3 Voorlopige risicoschatting – 23

#### **4 Discussie en conclusies – 25**

- 4.1 Onzekerheid in meetgegevens – 25
- 4.2 Onzekerheid in effectschatting – 25
- 4.3 Combinatiewerking van stoffen – 26
- 4.4 Conclusie – 26

### **Dankwoord – 27**

### **Literatuur – 29**

### **Bijlage 1. Schatting persistentie, bioaccumulatie en ecotoxiciteit – 31**

### **Bijlage 2. Experimentele ecotoxiciteitsgegevens – 36**



## Samenvatting

In meerdere onderzoeken zijn drugs en kalmeringsmiddelen aangetroffen in het riool. Niet alle drugs worden uit het afvalwater verwijderd en dus kunnen deze stoffen in het oppervlaktewater terechtkomen. Dit kan ook gebeuren door dumping van drugsafval in het buitengebied.

Voor vrijwel geen van de stoffen die in Nederlands oppervlaktewater zijn aangetroffen, zijn gegevens over ecologische effecten beschikbaar, ook niet in recente wetenschappelijke literatuur. Daarom is voor de meeste stoffen met modellen geschat wat de veilige concentratie voor het ecosysteem is.

De geschatte veilige concentratie wordt voor geen van de stoffen overschreden. Metingen laten zien dat in kleinere wateren dicht bij rioolwaterzuiveringsinstallaties veel hogere concentraties aanwezig kunnen zijn dan verderop in grotere wateren. Concentraties van ecstasy (MDMA) kunnen dan in de buurt van de geschatte veilige concentratie komen.

De schattingen kennen echter een zeer grote onzekerheid, ook wat betreft de mogelijke combinatiewerking van stoffen. Vanwege de grote onzekerheden is het niet mogelijk om op dit moment een gefundeerde uitspraak te doen over de ecologische risico's van drugs in oppervlaktewater. Dit komt vooral door het ontbreken van experimentele gegevens over de giftigheid van deze stoffen voor waterorganismen.

Voor de toegelaten geneesmiddelen zou openbaarmaking van de milieugegevens, indien aanwezig, een oplossing kunnen zijn. Voor illegale drugs heeft de overheid geen mogelijkheden om het aanleveren van gegevens af te dwingen en is men afhankelijk van wetenschappelijk onderzoek door universiteiten of andere onderzoeksinstellingen.



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding voor deze verkenning

De afgelopen jaren is in een aantal studies aangetoond dat drugs en afbraakproducten veelvuldig voorkomen in afvalwater. Een deel daarvan is toe te schrijven aan het gebruik van deze middelen, maar er is ook een toename van het aantal illegale lozingen van drugs(afval) op het riool. Het is bekend dat niet alle drugs uit het afvalwater kunnen worden verwijderd en dus in het oppervlaktewater terecht komen. Door dumping van drugsafval in het buitengebied kunnen de stoffen ook rechtstreeks in het water terecht komen. Het ministerie van Infrastructuur en Milieu heeft het RIVM opdracht gegeven om voor een aantal stoffen een inventarisatie te maken van de mogelijke effecten op het waterecosysteem.

## 1.2 Drugs in het riool als indicator voor gebruik

In 2009 heeft het RIVM in samenwerking met onder andere KWR Watercycle Research een verkennend onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van drugs en afbraakproducten in stedelijk afvalwater, oppervlaktewater en drinkwater in Nederland (Van der Aa et al., 2013; Van der Aa et al., 2011). In 2012 en 2014 zijn artikelen verschenen met de resultaten van vergelijkbaar onderzoek dat in 2011, 2012 en 2013 is uitgevoerd in Europese steden, waaronder Amsterdam, Utrecht en Eindhoven (Ort et al., 2014; Thomas et al., 2012). Bij de ingang van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) is het instromende afvalwater (influent) geanalyseerd. Omdat bekend is hoeveel huishoudens op een RWZI zijn aangesloten, kan een schatting worden gemaakt van het drugsgebruik in de stad, wijk of regio die loost op die RWZI. Deze vorm van "rioolepidemiologie" is in eerste instantie vooral bedoeld als aanvulling op regulier onderzoek naar drugsgebruik. Beide onderzoeken tonen aan dat de Nederlandse steden aan de "top" staan wat betreft het gebruik van cocaïne, amfetamine, ecstasy en cannabis. Mede door deze resultaten heeft dit werk veel aandacht getrokken in de Nederlandse media<sup>1</sup>. Zeer recent zijn de resultaten van het vervolgonderzoek over 2014 gepresenteerd<sup>2</sup>.

## 1.3 Zijn drugs ook een milieuprobleem?

Naast aandacht voor het drugsgebruik, roepen de resultaten van dit soort onderzoek steeds vaker ook vragen op naar de risico's van drugs voor het waterecosysteem. Illegale drugslaboratoria lozen grote hoeveelheden het riool en in het buitengebied. De relatief hoge concentraties van amfetamine die in 2011 in Nederlandse RWZI's werden gevonden, hebben waarschijnlijk te maken met drugsproductie (Thomas et al., 2012). In Utrecht werd in 2011 veel meer ecstasy gevonden dan in de jaren erna, wat door Ort et al. (2014) wordt toegeschreven aan het dumpen van ongebruikte drugs. Eenzelfde verklaring geldt voor de hoge concentraties die in 2012 en 2013 werden

<sup>1</sup> [http://www.kwrwater.nl/Rioolonderzoek\\_KWR\\_als\\_hot\\_paper\\_veelvuldig\\_opgepikt\\_door\\_media/](http://www.kwrwater.nl/Rioolonderzoek_KWR_als_hot_paper_veelvuldig_opgepikt_door_media/)

<sup>2</sup> <http://www.kwrwater.nl/drugsinhetriool/>

gevonden in Eindhoven (Ort et al., 2014). In het vervolgonderzoek was er ook sprake van directe lozing van ecstasy (en amfetamine) op het Eindhovense riool<sup>2</sup>.

De stoffen kunnen effect hebben op de micro-organismen die in de RWZI voor de zuivering van het afvalwater zorgen en zo de werking van de RWZI belemmeren. Een aantal drugs kan niet of niet volledig uit het afvalwater worden verwijderd (Evgenidou et al., 2015) en deze stoffen komen via het uitstromende water (effluent) in het oppervlaktewater terecht. In het screeningsonderzoek in 2009 (Van der Aa et al., 2013; Van der Aa et al., 2011) werden in het oppervlaktewater van de Rijn en de Maas lage concentraties van 12 van deze stoffen aangetoond. Er werd geconcludeerd dat er geen risico's zijn voor de drinkwaterkwaliteit. Ook de risico's voor het ecosysteem lijken klein. Hierbij wordt aangetekend dat het onderzoek een verkennend karakter had en een eenmalige monsterring betreft. De ecologische risico's moesten bij gebrek aan experimentele gegevens worden gebaseerd op schattingen van de giftigheid van deze stoffen voor waterorganismen. De aanbeveling was dan ook om de risico's verder te blijven onderzoeken (Van der Aa et al., 2013; Van der Aa et al., 2011).

#### **1.4 Selectie van stoffen**

Wanneer gekeken wordt naar mogelijke milieurisico's, dan is het van belang te kijken naar zowel de blootstelling als de effecten. Wanneer een stof grotendeels weggezuiverd wordt door de RWZI, zal de uiteindelijke milieublootstelling minimaal zijn. Hieronder volgt een overzicht van de stoffen die in Nederlands onderzoek zijn gemeten.

##### *1.4.1 Screeningstudie RIVM*

In de studie van Van der Aa et al. (2011) werd gezocht naar 37 verschillende stoffen in influent en effluent van acht RWZI's, in oppervlaktewater op 14 locaties en in drinkwater op 17 productielocaties. Van de 37 stoffen die door het RIVM zijn onderzocht, is een aantal ook in gebruik als regulier (dier)geneesmiddel, bijvoorbeeld pentobarbital (verdoving van dieren), fenobarbital (antiepilepticum), oxazepam (angstremmer), temazepam (slaapmiddel) en methylfenidaat (ADHD). De stoffen die zowel in het riool als in het oppervlaktewater werden aangetroffen staan in Tabel 1.

Tabel 1 Overzicht van drugs en geneesmiddelen die zijn aangetroffen in influent, effluent en oppervlaktewater (Van der Aa et al., 2011). Stoffen gemarkeerd met een \* zijn toegelaten als geneesmiddel<sup>3</sup>. Het percentage is het aantal locaties met aantoonbare hoeveelheden ten opzichte van het totale aantal locaties. n.a. = niet aangetroffen

Stofnaam	Influent	Effluent	Oppervlakte-water
metamfetamine	25%	50%	7%
MDMA (ecstasy)	100%	100%	14%
pentobarbital	n.a.	50%	3%
fenobarbital*	n.a.	100%	93%
barbital	n.a.	13%	14%
oxazepam*	100%	100%	86%
temazepam*	100%	100%	86%
cocaïne	100%	75%	14%
benzoylecgonine	100%	100%	71%
morfine*	100%	88%	7%
codeïne*	100%	100%	50%
methadon	50%	100%	21%

Het verschil in concentratie tussen influent en effluent geeft een indruk van de mate waarin de RWZI een stof uit het afvalwater verwijdert. Dit blijkt per stof te verschillen: sommige stoffen, zoals cannabis, werden wel in het ongezuiverde rioolwater aangetroffen, maar niet in het effluent en oppervlaktewater, andere stoffen worden bijna niet weggezuiverd of komen zelfs in licht verhoogde concentraties uit de RWZI (zoals MDMA, ecstasy). Opvallend is dat sommige stoffen niet in het influent worden gevonden, maar wel in het effluent. In theorie kunnen sommige stoffen in de RWZI zijn teruggevormd uit afbraakproducten. Een andere oorzaak van het verschil tussen influent en effluent kan zijn dat beide tegelijk zijn bemonsterd: het effluent dat is geanalyseerd is dus al een paar dagen eerder als influent de RWZI binnengekomen.

#### 1.4.2 Europees onderzoek

In de studies van (Thomas et al., 2012) en Ort et al. (2014) zijn vijf illegale drugs gemeten:

- benzoylecgonine (als indicator voor cocaïne)
- amfetamine (werkzame stof en metaboliet van methamfetamine)
- methamfetamine
- ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine; MDMA)
- 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH), als indicator voor cannabis (THC)

Van THC en cocaïne zijn de afbraakproducten gemeten, omdat deze in afvalwater in hogere concentraties voorkomen en stabiel zijn dan de moederstof. Methamfetamine is in minimale hoeveelheden aangetroffen, vaak is alleen bekend dat de stof aanwezig is, maar is de concentratie te laag om vast te stellen hoeveel er precies aanwezig is. De hoeveelheden die van de overige stoffen in 2011-2013 zijn aangetroffen in Eindhoven,

<sup>3</sup> bron: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/> en <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

Utrecht en Amsterdam, behoren tot de hoogste in Europa. Voor amfetamine en ecstasy heeft dit waarschijnlijk niet alleen te maken met drugsgebruik, maar ook met de aanwezigheid van drugslaboratoria (Ort et al., 2014; Thomas et al., 2012). Recente metingen over 2014 geven een vergelijkbaar beeld en er zijn geen duidelijke stijgingen en dalingen. In Eindhoven zijn in deze meetcampagne ook directe lozingen van amfetamine en ecstasy in het riool aangetoond<sup>2</sup>.

#### 1.4.3 *Onderzoek Waterschap Aa en Maas*

Waterschap Aa en Maas heeft in 2014 naar aanleiding van het Europese onderzoek aanvullend onderzoek gedaan naar de concentraties van dezelfde vijf stoffen (zie paragraaf 1.4.2) in het influent, effluent en ontvangende oppervlaktewater van drie RWZI's in het beheersgebied (informatie verkregen via Joost van der Pol, Waterschap Aa en Maas). Ook in dit onderzoek werd methamfetamine niet aangetroffen, de andere vier stoffen wel. De gemeten gehalten van de stoffen verschillen tussen de zuiveringsinstallaties en ook in de tijd (natte of droge periode). In de effluenten werden alleen benzoylecgonine (afbraakproduct van cocaïne) en MDMA (ecstasy) teruggevonden. In het ontvangende water werden benzoylecgonine (cocaïne) en MDMA (ecstasy) aangetroffen, maar ook amfetamine, terwijl dat niet in het effluent was aangetoond. Dat kan duiden op een directe lozing bovenstrooms van de RWZI.

De concentraties van MDMA die door Aa en Maas in het oppervlaktewater zijn gemeten (99-175 ng/L) zijn veel hoger dan in het RIVM onderzoek uit 2009 (1-2 ng/L). Eén van de RWZI's is ook in het RIVM-onderzoek in 2009 bemonsterd en de concentraties die in 2014 in het effluent zijn aangetroffen zijn hooguit zes keer hoger dan in 2009. De hogere concentratie in het oppervlaktewater kan dus niet worden verklaard uit een sterk toegenomen lozing. Een belangrijk verschil tussen het beide onderzoeken is dat Aa en Maas direct in het ontvangende oppervlaktewater heeft gemeten, terwijl de metingen van het RIVM zijn gedaan op drinkwaterinnamepunten die in grotere wateren verder weg van de RWZI's zijn gelegen. Omdat MDMA slecht uit het afvalwater wordt gezuiverd, worden de concentraties in oppervlaktewater in grote mate bepaald door de ligging van de meetpunten ten opzichte van de RWZI.

Voor benzoylecgonine is het verschil veel kleiner, 1-16 ng/L door RIVM in 2009 en 3-14 ng/L door Aa en Maas in 2014. De concentratie van deze stof in het influent in 2014 was een factor 1,4 tot 3 lager dan in 2009. Bovendien wordt benzoylecgonine relatief goed uit het afvalwater gezuiverd. Hierdoor is de invloed van de RWZI op de concentratie van deze stof in het oppervlaktewater veel kleiner.

#### 1.4.4 *Selectie van stoffen*

In overleg met opdrachtgever IenM is besloten de aandacht te richten op de stofgroepen die daadwerkelijk in Nederlands oppervlaktewater aangetroffen zijn, met maximaal twee stoffen per stofgroep.

Amfetamine werd in 2009 niet in Nederlands oppervlaktewater aangetroffen, maar wel in het onderzoek van Aa en Maas (zie 1.3.3) en is daarom toegevoegd. In Tabel 2 staan de geselecteerde stoffen, met daarbij de concentraties in oppervlaktewater die in 2009 en 2014 zijn gemeten. Van de door KWR gemeten stoffen in influent van RWZI's



ontbreekt THC-COOH (afbraakproduct van cannabis) in deze lijst. THC-COOH wordt volledig weggezuiverd in de RWZI.

*Tabel 2 Stoffen die zijn geselecteerd voor een nadere evaluatie.*

*- = geen gegevens*

	Gemeten concentraties in oppervlaktewater [ng/L]	
	RIVM 2009	Aa en Maas 2014
Amfetamine	niet aangetroffen	<1 - 45
Methamfetamine	1	< 1
MDMA (ecstasy)	1-2	99-175
Fenobarbital	7-27	-
Oxazepam	6-68	-
Temazepam	3-32	-
Cocaïne	1-3	-
Benzoylecgonine	1-16	3-14
Codeïne	1-23	-
Morfine	7	-



## 2 Ecotoxicologische effecten

### 2.1 Afleiding van een veilige concentratie voor het milieu

Voor de stoffen in Tabel 2 is een veilige concentratie voor het milieu afgeleid. Het doel van deze verkennende studie is niet het formeel vaststellen van indicatieve normen. Daarom wordt in deze notitie gesproken over Predicted No Effect Concentrations (PNEC's), die geen formele status hebben maar op een vergelijkbare manier zijn afgeleid. De gegevens uit de diverse databases zijn zonder verdere evaluatie overgenomen en de onderliggende studies zijn niet beoordeeld op betrouwbaarheid. Voor het afleiden van een gedegen norm zou een uitgebreidere evaluatie nodig zijn.

Een PNEC wordt afgeleid door een veiligheidsfactor toe te passen op de laagst beschikbare ecotoxiciteitswaarde. Er wordt onderscheid gemaakt in acute en chronische waarden. Acute waarden zijn LC50- en EC50-waarden uit kortdurende experimenten. De LC50 is de concentratie waarbij 50% sterfte optreedt, de EC50 is de concentratie waarbij er 50% effect is op niet-lethale eindpunten ten opzichte van de controle. Chronische waarden worden bepaald in langdurige experimenten, waarin de concentratie zonder meetbaar effect wordt bepaald (No Observed Effect Concentration, NOEC). De hoogte van de veiligheidsfactor hangt af van de hoeveelheid en de aard van de gegevens. Bij een complete dataset (acute en chronische studies voor alg, kreeftachtige en vis) wordt de PNEC afgeleid door een veiligheidsfactor van 10 op de laagste NOEC te zetten. Als er minder gegevens zijn, wordt een hogere factor gebruikt. De keuze van de veiligheidsfactoren in deze notitie sluit aan bij de methodiek voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen (De Poorter et al., 2015).

### 2.2 Gegevensbronnen

Gezien het verkennende karakter van dit onderzoek is niet uitgebreid naar literatuur gezocht, maar is gebruik gemaakt van bestaande gegevensbestanden met (ecotoxicologische) informatie. De volgende openbare bronnen zijn geraadpleegd:

- ECHA Information on chemicals (ECHA, 2015): informatie over classificatie en labelling van stoffen, met betrekking tot milieuaspecten en dossiergegevens in het kader van de registratie van stoffen onder REACH
- US EPA Ecotoxdatabase (US EPA, 2015): een database met ecotoxiciteitsgegevens van chemische stoffen
- Wikipharma (Mistra, 2015): een database van de Zweedse organisatie voor strategisch milieuonderzoek (MISTRA), met ecotoxiciteitsgegevens van middelen die op de Zweedse markt verkrijgbaar zijn
- FASS (FASS, 2015): een Zweedse publieksdatabase met informatie over geneesmiddelen, waaronder door gegevens over milieueffecten

Voor de geneesmiddelen fenobarbital, oxazepam, temazepam, morfine en codeïne is ecotoxicologische informatie opgevraagd bij het Europese

Geneesmiddelen Autoriteit (EMA). Omdat deze stoffen niet via een gecentraliseerde procedure zijn geregistreerd, beschikt het EMA echter niet over gegevens (persoonlijke mededeling Jean Marc Vidal, EMA).

Voor stoffen zonder experimentele gegevens is de ecotoxiciteit geschat met behulp van het programma ECOSAR, onderdeel van EPISUITE (US EPA, 2014). ECOSAR geeft een schatting van de acute en chronische toxiciteit door de stof te vergelijken met stoffen met een vergelijkbare chemische structuur waarvan wel gegevens beschikbaar zijn (zie 2.4). Een schatting van de persistentie en bioaccumulatie is gemaakt op basis van Rorije et al. (2011).

### 2.3 Beschikbaarheid van gegevens

De beschikbaarheid van gegevens per stof is samengevat in Tabel 3. Alleen voor amfetamine, fenobarbital en morfine zijn ecotoxiciteitsgegevens opgenomen in de doorzochte databestanden. Daarom is in een beperkte zoekactie<sup>4</sup> naar aanvullende literatuur gezocht. Er is vrij veel onderzoek gedaan naar effecten van drugs op vissen, maar dit gaat meestal over effecten op hormonaal of DNA-niveau. Er zijn nauwelijks gegevens van standaard ecotoxiciteitstoetsen. Dit sluit aan bij de bevindingen van Rosi-Marshall et al. (2015). Deze auteurs vonden in een zoektocht naar gegevens over drugs wel allerlei publicaties over metingen van drugs in oppervlaktewater, maar geen studies naar effecten. In een studie in Griekenland werden 175 geneesmiddelen en drugs aangetroffen (Thomaidi et al., 2015). Deze auteurs vonden voor 70 stoffen experimentele toxiciteitsgegevens om een PNEC af te leiden, maar de stoffen die in dit rapport worden behandeld zitten daar niet bij. Alleen voor codeïne en morfine zijn aanvullende acute toxiciteitswaarden gevonden (Ali et al., 2012; Mankes and Silver, 2013). Net als in andere recente studies (Bijlsma et al., 2014; Escher et al., 2011; Jiang et al., 2014) moet ook nu voor de meeste stoffen worden teruggevallen op een schatting van de ecotoxiciteit met behulp van ECOSAR (zie verder onder 2.4). In de literatuurscreening zijn wel enkele studies naar effecten op gedrag van vissen gevonden (Brodin et al., 2013; Green et al., 2012; Munro, 1986; Stewart et al., 2011). Gedragsveranderingen worden normaliter niet meegenomen in een PNEC-afleiding (EC, 2011), omdat vaak niet duidelijk is wat het verband is met effecten op populatieniveau. In een recente studie is beargumenteerd dat juist voor vissen (en kreeftachtigen) veranderingen in gedrag vaak wel te koppelen zijn aan lange termijn effecten op de populatie (Postma and Keijzers, 2014) en wordt ervoor gepleit om dit soort gegevens wel mee te wegen bij het bepalen van risicogrenzen en te gebruiken als aanvullende informatie. Het is echter niet mogelijk om enkel op basis van gedragsstudies een PNEC af te leiden. De gevonden studies worden bij de resultaten besproken.

<sup>4</sup> Zoekactie uitgevoerd via [www.scopus.com](http://www.scopus.com), met als zoekwoorden de stofnaam in combinatie met "aquatic", "aquatic and effects", "fish", "daphnia", "algae".

Tabel 3 Beschikbaarheid van ecotoxiciteitsgegevens voor drugs en kalmeringsmiddelen in openbare databases. ✓ = gegevens beschikbaar, - = geen gegevens beschikbaar in genoemde database

	CAS	ECHA CLP	ECHA REACH	US EPA	WIKI	FASS
Amfetamine	300-62-9	-	-	✓	✓	-
Methamfetamine	537-46-2	-	-	-	-	-
MDMA	42542-10-9	-	-	-	-	-
Fenobarbital	50-06-6	-	-	✓	✓	✓
Oxazepam	604-75-1	-	-	-	-	-
Temazepam	846-50-4	-	-	-	-	-
Cocaïne	50-36-2	-	-	-	-	-
Benzoylecgonine	519-09-5	-	-	-	-	-
Morfine	57-27-2	-	-	✓	-	-
Codeïne	76-57-3	-	-	-	-	-

## 2.4 Gebruik van ECOSAR

Zoals hierboven onder 2.2 is aangegeven, zijn de ecotoxiciteitswaarden voor de meeste stoffen geschat met behulp van ECOSAR (US EPA, 2014). Dit programma geeft geen NOEC als resultaat, maar een "Chronic value" (ChV). De NOEC is gelijk aan de ChV gedeeld door  $\sqrt{2}$  (De Poorter et al., 2015). ECOSAR maakt voor het schatten van de acute en chronische toxiciteit gebruik van experimentele gegevens voor stoffen met een vergelijkbare chemische structuur. De relatie tussen effectgegevens en chemische structuur wordt aangeduid met de term *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSARs). QSARs worden opgesteld per stofgroep. Als er voor een stofgroep minder dan vijf experimentele gegevens aan een QSAR ten grondslag liggen, wordt de uitkomst onvoldoende betrouwbaar geacht voor het afleiden van een indicatieve norm (De Poorter et al., 2015). Het kan voorkomen dat er voor een stof meerdere QSARs relevant zijn. Voor de stoffen in de huidige notitie kwamen in enkele gevallen meerdere QSARs in aanmerking. In dat geval is er op basis van expert advies voor gekozen om de laagste toxiciteitswaarden te gebruiken, ook als die op minder dan vijf gegevens waren gebaseerd. Dit betekent wel een extra onzekerheid in de uitkomsten.



## 3 Resultaten

### 3.1 Beoordeling ecotoxiciteit

#### 3.1.1

##### *Amfetamine*

Voor amfetamine zijn experimentele gegevens beschikbaar van acute studies met zes soorten uit vier verschillende taxonomische groepen (zie Bijlage 2), waaronder vissen. De laagste acute waarde is een LC50 van 4,9 mg/L voor raderdiertjes *Brachionus calyciflorus*, daarna zijn vissen het gevoeligst met een LC50 van 29 mg/L voor *Pimephales promelas*. Omdat er alleen acute gegevens zijn, wordt de PNEC afgeleid als de laagste waarde met een veiligheidsfactor van 1000. Dit levert een PNEC van 4,9 µg/L (4900 ng/L). In de aanvullende zoekactie is een studie gevonden met de cichlide vis *Aquidens pulcheri* (Munro, 1986). In deze studie had δ-amfetaminesulfaat bij concentraties tussen 2 en 20 mg/L (1,2-12 mg amfetamine/L) geen effect op het gedrag.

#### 3.1.2

##### *Methamfetamine*

Voor methamfetamine zijn er geen experimentele gegevens gevonden in de geraadpleegde databases. De acute en chronische toxiciteit voor algen, *Daphnia* en vissen is geschat met behulp van ECOSAR. De laagste ChV is 0,211 mg/L, overeenkomend met een chronische NOEC van 0,15 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 1,5 µg/L (1500 ng/L).

#### 3.1.3

##### *MDMA (ecstasy)*

Voor MDMA zijn er geen experimentele gegevens gevonden in de databases. De laagste geschatte ChV is 0,223 mg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 0,16 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 1,6 µg/L (1600 ng/L). Bij de aanvullende zoekactie zijn studies gevonden waarin zebravissen gedragsveranderingen vertoonden bij concentraties van 40 mg/L en hoger (Green et al., 2012; Stewart et al., 2011). Dit is weliswaar ruim hoger dan de geschatte chronische NOEC, maar in deze gedragsstudies is niet gekeken naar langetermijneffecten op bijvoorbeeld groei en voortplanting.

#### 3.1.4

##### *Fenobarbital*

Voor fenobarbital zijn experimentele gegevens beschikbaar van acute studies met negen soorten uit vijf verschillende taxonomische groepen (zie Bijlage 2). De laagste waarde is een NOEC van 23,2 mg/L voor algen. Omdat er alleen voor deze groep een chronische studie is, wordt de PNEC afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000. Dit levert een PNEC van 23,2 µg/L (23200 ng/L).

#### 3.1.5

##### *Oxazepam*

Voor oxazepam zijn er in de geraadpleegde databases geen experimentele gegevens gevonden. Daarom is de toxiciteit geschat met ECOSAR. De laagste geschatte ChV is 0,114 mg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 0,081 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 0,81 µg/L (810 ng/L). Brodin et al. (2013) hebben aangetoond dat bij een concentratie van 1,8 µg/L

gedragsveranderingen optreden bij vissen. Omdat dit de laagste testconcentratie was, kan niet worden uitgesloten dat dit soort effecten al bij lagere concentraties optreden. De studie van Brodin et al. (2013) laat zien dat het niet zeker is of de PNEC beschermend is voor effecten op gedrag.

#### 3.1.6 *Temazepam*

Voor temazepam zijn er geen experimentele gegevens gevonden in de geraadpleegde databases. De laagste geschatte ChV is 0,132 mg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 0,093 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 0,93 µg/L (930 ng/L).

#### 3.1.7 *Cocaïne*

Voor cocaïne zijn er geen experimentele gegevens gevonden in de databases. De laagste geschatte ChV is 0,388 mg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 0,27 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 2,7 µg/L (2700 ng/L).

#### 3.1.8 *Benzoylecgonine*

Voor benzoylecgonine zijn er in de geraadpleegde databases geen experimentele gegevens gevonden. De laagste geschatte ChV is 384 mg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 271 mg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 2,7 mg/L.

#### 3.1.9 *Codeïne*

Voor codeïne zijn er geen experimentele gegevens in de databases gevonden en daarom is de acute en chronische toxiciteit voor algen, *Daphnia* en vissen geschat met behulp van ECOSAR. De laagste geschatte ChV is 63 µg/L. Dit komt overeen met een chronische NOEC van 45 µg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 0,45 µg/L (450 ng/L). Mankes and Silver (2013) citeren acute ecotoxiciteitswaarden voor algen, *Daphnia* en vissen van respectievelijk 23,6, 16,0 en 238 mg/L uit een veiligheidsinformatieblad (Siegfried, 2011). De herkomst van de gegevens is niet te achterhalen, maar met de laagste geciteerde EC50-waarde van 16 mg/L en een veiligheidsfactor van 1000, zou de PNEC 16 µg/L worden (16000 ng/L). Dit geeft aan dat de PNEC op basis van ECOSAR-schattingen mogelijk te streng is.

#### 3.1.10 *Morfine*

De enige beschikbare experimentele gegevens voor morfine in de doorzochte databases zijn NOEC's van < 1 mg/L voor gedragsveranderingen van zebravissen. De acute en chronische toxiciteit voor algen, *Daphnia* en vissen is daarom geschat met behulp van ECOSAR. De laagste ChV is 75 µg/L, overeenkomend met een chronische NOEC van 53 µg/L. Met een veiligheidsfactor van 100 levert dit een PNEC van 0,53 µg/L (530 ng/L). Bij de aanvullende zoekactie is een studie gevonden naar gedragseffecten van zebravissen (Ali et al., 2012). In deze studie wordt een 96-uurs LC50 gerapporteerd voor morfine hydrochloride van 9915 mg/L en 23,4 mmol/L. Dit betekent dat er een stof is getest met een molecuulgewicht van 423,9 g/mol, dit staat



ook zo vermeld in het proefschrift waar de publicatie op is gebaseerd<sup>5</sup>. Morfine hydrochloride heeft echter een molecuulgewicht van 321,8 g/mol, de tri-hydraatvorm weegt 475,8 g/mol. De stof diacetylmorfine hydrochloride (heroïne) heeft wel een molecuulgewicht van 423,9 g/mol. De auteurs hebben echter bevestigd dat de geteste stof wel morfine hydrochloride was en dat het verkeerde molecuulgewicht is gerapporteerd<sup>6</sup>. Uitgaande van het opgegeven molecuulgewicht komt de LC50 overeen met 6676 mg/L morfine. Bij één enkele acute waarde zou er een veiligheidsfactor van 10000 moeten worden toegepast om de PNEC af te leiden (De Poorter et al., 2015). Dit levert een PNEC van 0,67 mg/L (670 µg/L = 670000 ng/L), dit is ruim 1200 keer hoger dan de met ECOSAR geschatte waarde.

### **3.2 Beoordeling persistentie en bioaccumulatie**

Uit de schatting van de persistentie en bioaccumulatie op basis van Rorije et al. (2011), blijkt dat niet alle stoffen snel afbreekbaar zijn. Een aantal stoffen zal dus na lozing enige tijd in het milieu blijven. Op basis van de stoffeigenschappen is de kans op bioaccumulatie in vissen klein en er wordt niet verwacht dat er stapeling in de voedselketen zal optreden.

### **3.3 Voorlopige risicoschatting**

Tabel 4 geeft de afgeleide PNEC's en de concentraties die in oppervlaktewater zijn gemeten. Alle waarden zijn uitgedrukt in ng/L. De verhouding tussen de gemeten concentratie en de PNEC wordt aangeduid als risicoquotiënt. Als het risicoquotiënt groter dan 1 is, is de concentratie in het milieu groter dan de veilige concentratie en is er sprake van een risico voor het ecosysteem. Voor de meeste stoffen zijn de gemeten concentraties echter minstens 10 tot 1000 keer lager dan de concentraties waarbij effecten zouden kunnen optreden. Er zijn dus geen aanwijzingen dat deze stoffen risico's voor het milieu opleveren. Ook voor MDMA (ecstasy) is de gemeten concentratie lager dan de PNEC, maar bij de door Aa en Maas gemeten concentraties is het verschil kleiner dan een factor 10. Als de concentraties nog hoger worden, kan de veilige concentratie worden overschreden. Het voorbeeld van MDMA laat zien dat er grote verschillen kunnen zijn tussen de metingen op drinkwaterinnamepunten en de metingen die in de buurt van een RWZI in relatief kleine wateren zijn gedaan.

<sup>5</sup> <https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/18191/05.pdf?sequence=10>

<sup>6</sup> email van dr. Shaukat Ali, 18 juni 2015

Tabel 4 PNEC's, gemeten concentraties en risicoquotiënten voor de geselecteerde stoffen. Een risicoquotiënt groter dan 1 betekent een risico voor het ecosysteem. - = geen gegevens.

Stof	PNEC [ng/L]	Gemeten concentraties in oppervlaktewater [ng/L]		Risico-quotiënt
		RIVM 2009	Aa en Maas 2014	
Amfetamine	4900*	-	< 1-45	< 0,01
Methamfetamine	1500@	1	< 1	< 0,001
MDMA (ecstasy)	1600@	1-2	99-175	> 0,1
Fenobarbital	23200*	7-27	-	< 0,01
Oxazepam	810@	6-68	-	< 0,1
Temazepam	930@	3-32	-	< 0,1
Cocaïne	2700@	1-3	-	< 0,01
Benzoylcgonine	2,7 x 10 <sup>6</sup> @	1-16	3-14	< 0,001
Codeïne	450@	1-23	-	< 0,1
	16000**			< 0,01
Morfine	530@	7	-	< 0,1
	670000**			< 0,001

\*: PNEC op basis van experimentele gegevens uit databases

\*\* : PNEC op basis van experimentele gegevens uit aanvullende openbare literatuur

@: PNEC afgeleid op basis van schattingen met ECOSAR

## 4 Discussie en conclusies

In het voorgaande hoofdstuk zijn voor een aantal drugs en kalmeringsmiddelen veilige concentraties voor het ecosysteem afgeleid. Uit een voorlopige risicoschatting blijkt dat gemeten concentraties in oppervlaktewater lager zijn dan deze veilige concentraties. Voor MDMA (ecstasy) komen gemeten concentraties dicht bij RWZI's wel in de buurt van de veilige concentratie voor het ecosysteem. Aan deze conclusies kleven echter verschillende onzekerheden.

### 4.1 Onzekerheid in meetgegevens

De RIVM-metingen uit 2009 zijn enkelvoudige metingen op drinkwaterinnamepunten. Deze punten liggen in grotere wateren en buiten de directe invloedssfeer van RWZI's. Voor stoffen die met name via het riool worden geloosd kan dit betekenen dat de concentratie in het oppervlaktewater wordt onderschat. Uit de gegevens van Aa en Maas blijkt dat concentraties in kleinere wateren dicht bij lozingspunten van RWZI's (veel) hoger kunnen zijn. De mate van zuivering speelt hierbij een rol en die is mede afhankelijk van stoffeïenschappen. Aanvullende meetgegevens van andere locaties in kleinere wateren zouden het inzicht in de problematiek van deze stoffen vergroten. Een ander punt is de tijdsduur. Aa en Maas heeft op twee dagen gemeten met een week tussentijd. Omdat de PNEC betrekking heeft op lange termijnblootstelling, zou het voor een goed inzicht nodig zijn om te weten hoe stabiel deze concentraties zijn. Hiervoor zou moeten worden onderzocht of de gemeten concentraties gedurende langere tijd (enkele weken) continu aanwezig zijn, of dat het piekconcentraties zijn die bijvoorbeeld na het weekend optreden.

### 4.2 Onzekerheid in effectschatting

In de bekende databases zijn alleen voor amfetamine en fenobarbital experimentele gegevens gevonden die kunnen worden gebruikt voor het afleiden van een veilige concentratie voor het ecosysteem. Voor de andere stoffen is de PNEC gebaseerd op geschatte effectconcentraties. Als er experimentele gegevens beschikbaar zouden zijn, zou de PNEC met meer zekerheid kunnen worden bepaald. Voor een paar stoffen werden in een aanvullende screening van de literatuur nog gegevens gevonden. Voor codeïne is een veiligheidsinformatieblad beschikbaar waarin acute ecotoxiciteitsgegevens voor algen, kreeftachtigen zijn opgenomen (Siegfried, 2011). De herkomst van de gegevens is niet te achterhalen, maar ze geven aan dat de afgeleide PNEC op basis van schattingen te streng zou kunnen zijn. Dit geldt wellicht ook voor MDMA (ecstasy). Voor deze stof zijn in gedragsexperimenten met zebravissen pas bij hogere concentraties effecten gevonden (Green et al., 2012; Stewart et al., 2011), maar het is niet duidelijk of dit ook geldt voor lange-termijn effecten op bijvoorbeeld groei en voortplanting. Voor morfine is een studie gevonden waarin het acute effect bij hogere concentraties optreedt dan voorspeld door ECOSAR (Ali et al., 2012). Meer gegevens betekent echter niet op voorhand dat de PNEC hoger wordt. Voor oxazepam zou het tegendeel het geval kunnen zijn. Voor deze stof is nu een PNEC van 0,81 µg/L afgeleid, maar de studie van

Brodin et al. (2013) laat zien dat er bij 1,8 µg/L al effecten optreden bij vissen. De resultaten geven aan dat de PNEC van 0,81 µg/L mogelijk niet voldoende beschermend is. De gemeten concentraties op in oppervlaktewater van 6-68 ng/L zijn weliswaar 26-300 keer lager dan de concentratie waarbij effecten op vissen zijn gevonden, maar er zijn geen gegevens voor kleinere wateren.

#### **4.3 Combinatiewerking van stoffen**

In de effectbeoordeling is geen rekening gehouden met het feit dat waterorganismen (mogelijk) gelijktijdig aan meerdere drugs worden blootgesteld. Stoffen die aan elkaar verwant zijn (bijvoorbeeld oxazepam en temazepam, morfine en codeïne) hebben waarschijnlijk een vergelijkbaar effect op waterorganismen. Ook niet verwante stoffen kunnen in combinatie tot effecten leiden terwijl op basis van de concentraties van de afzonderlijke stoffen geen effect wordt verwacht. De invloed van combinatietoxiciteit is niet meegenomen in deze beoordeling, maar levert wel een bijkomende onzekerheid.

#### **4.4 Conclusies**

De conclusie van het bovenstaande is dat het eigenlijk niet mogelijk is om op dit moment een gefundeerde uitspraak te doen over de ecologische risico's van drugs in oppervlaktewater. Dit komt met name door het ontbreken van experimentele gegevens over de giftigheid van deze stoffen voor waterorganismen. Anders dan voor bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen en industriële stoffen, heeft de overheid voor drugs uiteraard geen mogelijkheden om fabrikanten aan te spreken op het aanleveren van (milieu)gegevens. Hierdoor is men afhankelijk van wetenschappelijk onderzoek van universiteiten of andere onderzoeksinstituten. Voor geneesmiddelen zijn er mogelijk milieugegevens beschikbaar in de toelatingsdossiers, al is dat voor de stoffen die al lang op de markt zijn niet zeker. Dossiergegevens zijn echter niet vrij toegankelijk. Het RIVM heeft er al eerder op gewezen dat toegang tot dit soort gegevens noodzakelijk is voor een gefundeerde beoordeling van de milieurisico's (Moermond, 2014).

## Dankwoord

Joost van der Pol (Waterschap Aa en Maas) heeft meetgegevens ter beschikking gesteld. Emiel Rorije (RIVM) heeft de modelberekeningen uitgevoerd. Caroline Moermond, Rene van Herwijnen en Charles Bodar (RIVM) hebben eerdere versies van commentaar voorzien.



## Literatuur

- Ali S, Champagne DL, Richardson MK. 2012. Behavioral profiling of zebrafish embryos exposed to a panel of 60 water-soluble compounds. *Behav Brain Res* 228 272-283.
- Bijlsma L, Serrano R, Ferrer C, Tormos I, Hernández F. 2014. Occurrence and behavior of illicit drugs and metabolites in sewagewater from the Spanish Mediterranean coast (Valencia region). *Sci Total Environ* 487 703-709.
- Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. 2013. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339: 814-815.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 2015-0057 (in druk).
- EC. 2011. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Brussels: European Communities.
- ECHA. 2015. Information on chemicals. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals>. Geraadpleegd februari 2015.
- Escher BI, Baumgartner R, Koller M, Treyer T, Lienert L, McArdell CS. 2011. Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater *Wat Res* 45: 75-92.
- Evgenidou EN, Konstantinou IK, Lambropoulou DA. 2015. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Sci Total Environ* 505: 905-926.
- FASS. 2015. [www.fass.se](http://www.fass.se). Geraadpleegd februari 2015.
- Green J, Collins C, Kyzar EJ, Pham M, Roth A, Gaikwad S, Cachat J, Stewart AM, Landsman S, Grieco F, Tegelenbosch R, Noldus LPJJ, Kalueff AV. 2012. Automated high-throughput neurophenotyping of zebrafish social behavior. *J Neurosci Meth* 210: 266-271.
- Jiang J-J, Lee C-L, Fang M-D. 2014. Emerging organic contaminants in coastal waters: Anthropogenic impact, environmental release and ecological risk. *Mar Poll Bull* 85 (2): 391-399.
- Mankes RF, Silver CD. 2013. Quantitative study of controlled substance bedside wasting, disposal and evaluation of potential ecologic effects. *Sci Total Environ* 444: 298-310.
- Mistra. 2015. MistraPharma. Stockholm, Zweden: Swedish Foundation for Strategic Environmental Research. <http://www.wikipharma.org/welcome.asp>. Geraadpleegd januari 2015.
- Moermond CTA. 2014. Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 270006002.
- Munro AD. 1986. The effects of apomorphine, d-amphetamine, and chlorpromazine on the aggressiveness of isolated *Aequidens pulcher* (Teleostei, Cichlidae). *Psychopharmacology* 88: 124-128.

- Ort C, Van Nuijs ALN, Berset J-D, Bijlsma L, Castiglioni S, Covaci A, De Voogt P, Emke E, Fatta-Kassinos D, Griffiths P, Hernández F, González-Mariño I, Grabic R, Kasprzyk-Hordern B, Mastroianni N, Meierjohann A, Nefau T, Östman M, Pico Y, Racamonde I, Reid M, Jaroslav Slobodnik J, Terzic S, Thomaidis N, Thomas KV. 2014. Spatial differences and temporal changes in illicit drug use in Europe quantified by wastewater analysis. *Addiction* 109 (8): 1338-1352.
- Postma JF, Keijzers CM. 2014. Behavior as response parameter A literature review on the relevance for population sustainability. Weesp, Nederland: Ecofide. Rapport nr. 74.
- Rorije E, Verbruggen E, Hollander A, Traas T, Janssen M. 2011. Identifying potential POP and PBT substances. Development of a new Persistence/Bioaccumulation-score. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 601356001.
- Rosi-Marshall EJ, Snow D, Bartelt-Hunt SL, Paspalof A, Tank JL. 2015. A review of ecological effects and environmental fate of illicit drugs in aquatic ecosystems. *J Haz Mat* 282 18-25.
- Siegfried. 2011. Material Safety Datasheet Codeine Phosphate.
- Stewart A, Riehl R, Wong K, Green J, Cosgrove J, Vollmer K, Kyzar E, Hart P, Allain A, Cachat J, Gaikwad S, Hook M, Rhymes K, Newman A, Utterback E, Chang K, Kalueff AV. 2011. Behavioral effects of MOMA ('ecstasy') on adult zebrafish. *Behav Pharmacol* 22: 275-280.
- Thomaidi VS, Stasinakis AS, Borova VL, Thomaidis NS. 2015. Is there a risk for the aquatic environment due to the existence of emerging organic contaminants in treated domestic wastewater? Greece as a case-study. *J Hazard Mat* 283: 740-747.
- Thomas KV, Bijlsma L, Castiglioni S, Covaci A, Emke E, Grabic R, Hernández F, Karolak S, Kasprzyk-Hordern B, Lindberg RH, Lopez de Alba M, Meierjohann A, Ort C, Pico Y, Quintana JB, Reid M, Rieckermann J, Terzic S, Van Nuijs ALN, De Voogt P. 2012. Comparing illicit drug use in 19 European cities through sewage analysis. *Sci Total Environ* 432: 432-439.
- US EPA. 2014. EPI Suite (computer program). Version 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- US EPA. 2015. Ecotox database. [http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick\\_query.htm](http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick_query.htm). Geraadpleegd februari 2015.
- Van der Aa M, Bijlsma L, Emke E, Dijkman E, Van Nuijs ALN, Van de Ven B, Hernández F, Versteegh A, De Voogt P. 2013. Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle. *Wat Res* 47: 1848-1857.
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN, De Voogt P. 2011. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater : Results of screening monitoring 2009. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport nr. 703719064.



## Bijlage 1. Schatting persistentie, bioaccumulatie en ecotoxiciteit

Uitgevoerd door Emiel Rorije (RIVM/VSP/CPV), Januari 2015

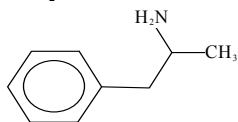
Schatting van persistentie en bioaccumulatie volgens Rorije et al. (2011), schatting ecotoxiciteit door middel van ECOSAR (US EPA, 2014). Voor amfetamine en fenobarbital is geen ECOSAR schatting uitgevoerd omdat er experimentele gegevens beschikbaar zijn.

Uitleg P- en B-score:

P-score > 0.33 = verdacht persistent, > 0.5 = verdacht zeer persistent

B-score > 0.18 = verdacht bioaccumulerend, >0.5 = verdacht zeer bioaccumulerend

### Amphetamine **300-62-9**

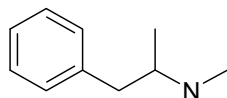


P-score: 0.07 (Pov ~ 21 days)

B-score: 0.00 (BAFmax ~72 L/kg)

log Kow : 1.76 (experimental value)

### Metamphetamine **537-46-2**



P-score: 0.10 (Pov ~ 47 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~30 L/kg)

log Kow : 2.07 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50: 20.5 mg/l (aliphatic amines)

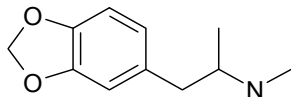
Daphnid 48 hr LC50: 2.51 mg/l (aliphatic amines)

Algae 96hr EC50: 1.97 mg/l (aliphatic amines)

Fish ChV: 1.10 mg/l (aliphatic amines)

Daphnid Chv: 0.211 mg/l (aliphatic amines)

Algae ChV: 0.665 mg/l (aliphatic amines)

**MDMA** **42542-10-9**

P-score: 0.26 (Pov ~ 91 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~35 L/kg)

Log Kow: 2.15 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50: 24.2 mg/l (aliphatic amines)

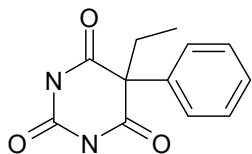
Daphnid 48 hr LC50: 0.216 mg/l (benzodioxoles)

Algae 96hr EC50: 2.30 mg/l (aliphatic amines, no benzodioxoles model for algae!)

Fish ChV: 0.860 mg/l (benzodioxoles)

Daphnid Chv: 0.223 mg/l (benzodioxoles – above the acute value!!!)

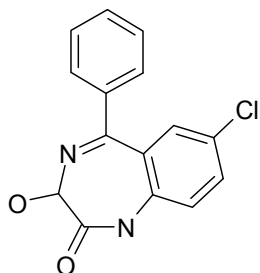
Algae ChV: 0.783 mg/l (aliphatic amines, no benzodioxoles model for algae!)

**Phenobarbital** **50-06-6**

P-score: 0.26 (Pov ~ 92 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~1 L/kg)

log Kow: 1.47 (experimental value)

**Oxazepam** **604-765-1**

P-score: 0.33 (Pov ~ 100 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~41 L/kg)

log Kow: 2.24 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50: 57.7 mg/l (amides)

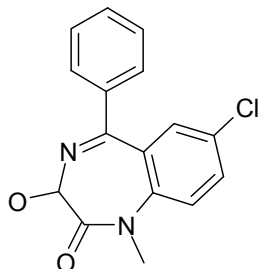
Daphnid 48 hr LC50: 56.9 mg/l

Algae 96hr EC50: 1.91 mg/l

Fish ChV: 0.114 mg/l

Daphnid Chv: 3.74 mg/l

Algae ChV: 1.99 mg/l

**Temazepam****846-50-4**

P-score: 0.35 (Pov ~ 97.5 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~38 L/kg)

Log Kow: 2.15 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50: 70.2 mg/l (amides)

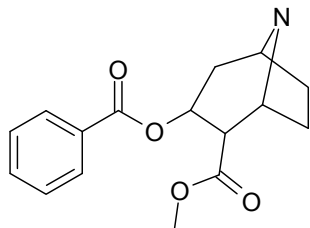
Daphnid 48 hr LC50: 72.1 mg/l

Algae 96hr EC50: 2.28 mg/l

Fish ChV: 0.132 mg/l

Daphnid Chv: 4.47 mg/l

Algae ChV: 2.28 mg/l

**Cocaine****50-36-2**

P-score: 0.29 (Pov 85 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~1.7 L/kg,

Log Kow: 2.30 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50: 27.1 mg/l (esters)

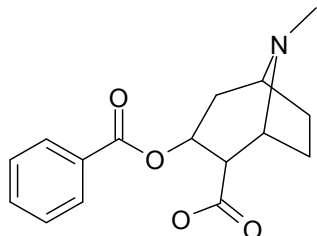
Daphnid 48 hr LC50: 4.47 mg/l (aliphatic amines)

Algae 96hr EC50: 3.52 mg/l (esters)

Fish ChV: 1.913 mg/l (esters)

Daphnid Chv: 0.388 mg/l (aliphatic amines)

Algae ChV: 1.198 mg/l (aliphatic amines)

**o-Benzoyl ecgonine****519-09-5**

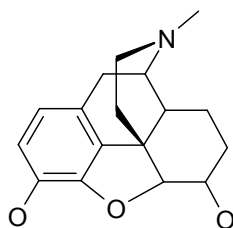
P-score: 0.07 (Pov 41 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~0.13 L/kg,

Log Kow: -1.32 (estimated value, KowWin)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50:	33458 mg/l	(esters - acid)
Daphnid 48 hr LC50:	6805 mg/l	(aliphatic amines - acid)
Algae 96hr EC50:	12041 mg/l	(aliphatic amines - acid)
Fish ChV:	5050 mg/l	(esters - acid)
Daphnid Chv:	384 mg/l	(aliphatic amines - acid)
Algae ChV:	3027 mg/l	(aliphatic amines - acid)

**Morphine****57-27-2**

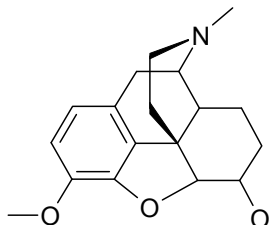
P-score: 0.44 (Pov ~ 126 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~5.5 L/kg)

Log Kow: 0.89 (experimental value))

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50:	8.10 mg/l	(vinyl/allyl alcohols)
Daphnid 48 hr LC50:	1.03 mg/l	(vinyl/allyl alcohols)
Algae 96hr EC50:	32.8 mg/l	(aliphatic amines)
Fish ChV:	0.417 mg/l	(vinyl/allyl alcohols - estimate using acute-to-chronic extrapolation, not a separate model)
Daphnid Chv:	0.075 mg/l	(vinyl/allyl alcohols - estimate using acute-to-chronic extrapolation, not a separate model)
Algae ChV:	2.07 mg/l	(phenol amines)

**Codeine****76-57-3**

P-score: 0.53 (Pov ~ 165 days)

B-score: 0.00 (BCFmax ~7.9 L/kg)

log Kow: 1.19 (experimental value)

T (ECOSAR):

Fish 96hr LC50:	7.66 mg/l	(vinyl/allyl alcohols)
Daphnid 48 hr LC50:	1.00 mg/l	(vinyl/allyl alcohols)
Algae 96hr EC50:	21.1 mg/l	(aliphatic amines)
Fish ChV:	0.316 mg/l	(vinyl/allyl alcohols – estimate using acute-to-chronic extrapolation, not a separate model)
Daphnid Chv:	0.063 mg/l	(vinyl/allyl alcohols – estimate using acute-to-chronic extrapolation, not a separate model)
Algae ChV:	6.55 mg/l	(aliphatic amines)

## Bijlage 2. Experimentele ecotoxiciteitsgegevens

Tabel B2.1 Overzicht van ecotoxiciteitsgegevens voor amfetamine, laagste waarde per soort. Toetsen uitgevoerd met amfetamine-sulfaat, resultaat teruggerekend naar amfetamine.

		Acuut	Bron
Taxonomische groep	Type Effect	L(E)C50 [mg/L]	
<u>Bacteriën</u>			
<i>Vibrio fischeri</i>	bioluminescentie	2992	Mistra (2015); US EPA (2015)
<u>Raderdiertjes</u>			
<i>Brachionus calyciflorus</i>	sterfte	4,9	Mistra (2015); US EPA (2015)
<u>Kreeftachtigen</u>			
<i>Artemina salina</i>	sterfte	1514	Mistra (2015); US EPA (2015)
<i>Daphnia magna</i>	immobiliteit	60	Mistra (2015); US EPA (2015)
<i>Streptocephalus proboscideus</i>	sterfte	55	Mistra (2015); US EPA (2015)
<u>Vissen</u>			
<i>Pimephales promelas</i>	sterfte	29	Mistra (2015); US EPA (2015)

Tabel B2.2 Overzicht van ecotoxiciteitsgegevens voor fenobarbital, laagste waarde per soort.

		Acuut	Chronisch	Bron
Taxonomische groep	Type Effect	L(E)C50 [mg/L]	NOEC [mg/L]	
<u>Algen</u>				
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	remming biomassa		23,2	US EPA (2015)
<u>Bacteriën</u>				
<i>Vibrio fischeri</i>	bioluminescentie	2992		Mistra (2015)
<u>Protozoën</u>				
<i>Tetrahymena termophila</i>	groei	65		Mistra (2015)
<u>Raderdiertjes</u>				
<i>Brachionus calyciflorus</i>	sterfte	5200		Mistra (2015); US EPA (2015)
<u>Kreeftachtigen</u>				
<i>Artemina salina</i>	sterfte	10009		Mistra (2015); US EPA (2015)
<i>Daphnia magna</i>	immobiliteit	1400		Mistra (2015); US EPA (2015)
<i>Streptocephalus proboscideus</i>	sterfte	1190		Mistra (2015); US EPA (2015)
<i>Thamnocephalus platyurus</i>	voedsel inname	90		Mistra (2015)
<u>Vissen</u>				
<i>Pimephales promelas</i>	sterfte	48,4		(US EPA (2015))



**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*