

RIVM rapport 703719004/2003

**Geneesmiddelen in drinkwater en  
drinkwaterbronnen**

Resultaten van het meetprogramma 2002

JFM Versteegh, AAM Stolker, W Niesing,  
JJA Muller

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de VROM Inspectie, in het kader van project 703719, Monitoring en handhaving drinkwater, mijlpaal rapportage geneesmiddelen.

## Voorwoord

Voor u ligt het rapport 'Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen'. Een aantal instituten, Kiwa, RIZA, RIWA en RIVM heeft in 2002 onderzoek uitgevoerd naar het vóórkomen van geneesmiddelen in oppervlaktewater, (oever)grondwater en drinkwater. De instituten hebben met betrekking tot dit onderzoek een samenwerkingsverband opgericht waarin de onderzoeksplannen zijn afgestemd. De uitgangspunten waren een zo breed mogelijke dekkinggraad van Nederland voor wat betreft de monitoring, weinig overlap en de mogelijkheid om de resultaten te kunnen vergelijken. Elke organisatie voerde zelf haar onderzoeksproject uit vanuit haar eigen verantwoordelijkheid en taakstelling. De rapportage vindt gelijktijdig en zoveel mogelijk gezamenlijk plaats. Dit laatste heeft er mede toe geleid dat de VEWIN en het Directoraat Generaal Water van het Ministerie van Verkeer en Waterstaat de beleidsaspecten en de communicatie rondom het thema geneesmiddelen hebben afgestemd.

De rapporten van RIZA, RIWA en RIVM zijn binnenkort via de betreffende websites beschikbaar.

De auteurs van dit rapport bedanken de waterbedrijven en de collega's die aan dit onderzoek hebben meegewerkt.

## Abstract

### Pharmaceuticals in drinking water and sources for drinking water

Hundreds of active substances are used in human and veterinary drug formulas. Because pharmaceuticals are broadly applied, their residues can reach the environment via several pathways. Since pharmaceutical compounds are not completely eliminated in the sewage treatment plants, variable amounts reach surface water and groundwater. The last few years have seen a growing interest in the assessment of the presence of pharmaceuticals in the environment.

This report records results of the analysis to gain information on the occurrence of pharmaceuticals in surface water, groundwater, drinking water and waste water in the Netherlands. The aim is to use this information for risk assessment and risk management.

All 13 pharmaceuticals in this study were analysed using a single method (LC-MS/MS). Pharmaceuticals such as acetylsalicylic acid (analgesic), carbamazepine (anti-epileptic), clofibrilic acid (cardiovascular agent) and sulphamethoxazol (antibiotic) are found incidentally in very low concentrations (several tens of nanograms) in drinking water. Concentrations come to a factor of 1000 lower than the (provisional) toxicological limit values. Based on the results of the survey and the current toxicological information, the risk for the drinking water consumer is negligible. The results of samples taken after different treatment steps during drinking-water production indicate that ozonisation in combination with activated carbon filtration promotes better removal of the pharmaceuticals than chlorination followed by activated carbon filtration.

To realise the aim of risk management pharmaceuticals should not be present in drinking water. Therefore taking measures to prevent the discharge of persistent pharmaceuticals into the environment is recommended.

# Inhoud

## Samenvatting 5

### 1. Inleiding 7

### 2. Materialen en methode 9

#### 2.1 Analysemethode 9

#### 2.2 Meetprogramma 9

### 3. Resultaten 13

#### 3.1 Inleiding 13

#### 3.2 Analyse resultaten geneesmiddelen 13

#### 3.3 Effecten van de zuivering op geneesmiddelen 15

#### 3.4 Toxicologische limietwaarden 19

### 4. Discussie en conclusies 21

#### 4.1 Discussie 21

#### 4.2 Conclusies 22

#### 4.3 Aanbevelingen 22

## Literatuur 25

### Bijlage 1 Verzendlijst 27

### Bijlage 2 Meetresultaten 29

### Bijlage 3 Toxicological limits 35

### Bijlage 4 Toxicological limits II 42

## SAMENVATTING

Het RIVM heeft in 2002 in het kader van het project 'Monitoring en handhaving', deelproject 'Verkennde metingen' een meetprogramma geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen uitgevoerd. De aanleiding hiervoor was het toenemend aantal publicaties waarin melding werd gemaakt van het voorkomen van geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Het onderwerp geneesmiddelen komt in het kielzog van de 'hormoonverstorende stoffen' regelmatig in de media aan de orde. Het doel van het onderzoek was een inventarisatie van een selectie van humane geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen.

Het meetprogramma omvatte 13 stoffen uit verschillende categorieën geneesmiddelen (antibiotica, pijnstillers, fibraten, B-blokkers en anti-epileptica). In totaal zijn er 21 drinkwaterproductielocaties bemonsterd, inclusief de ruwwaterbronnen en enkele zuiveringsstappen. Het bemonsteringsprogramma is tweemaal uitgevoerd in het voor- en najaar.

In 2002 hebben Kiwa, RIZA en RIWA elk een meetprogramma humane en diergeneesmiddelen in water uitgevoerd. Het aantal stoffen dat deel uitmaakte van deze programma's was in totaal 105. Een deel van de analyses werden door een instituut in Duitsland uitgevoerd. De metingen die het RIVM heeft uitgevoerd kunnen tevens worden gezien als een kwaliteitscontrole van de uitbestede analyses. De programma's zijn op elkaar afgestemd en de resultaten zullen gezamenlijk naar buiten worden gebracht via publicaties in vakbladen. Elke organisatie brengt een rapportage van het eigen onderzoek uit. De rapporten, uitgezonderd dat van Kiwa, worden op de betreffende internetsites gepubliceerd.

Het RIVM-onderzoek toont aan dat geneesmiddelen incidenteel in zeer lage concentraties (tot enkele tientallen nanogrammen) aanwezig zijn in drinkwater. De concentraties liggen een factor 1000 lager dan de afgeleide (voorlopige) drinkwaterlimieten. Hieruit volgt dat het risico voor de consument op basis van dit onderzoek en de beschikbare toxicologische informatie verwaarloosbaar is. Het betreft de stoffen (acetyl)salicylzuur (pijnstillers), carbamazepine (anti-epilepticum), clofibrinezuur (hart- en vaatmiddel) en sulphamethoxazol (antibioticum).

In de drinkwaterbronnen, oppervlaktewater en in mindere mate oevergrondwater wordt een groter aantal stoffen regelmatig (in beide periodes) aangetroffen in hogere concentraties dan in drinkwater. De risico's van deze niveaus voor de volksgezondheid, op basis van de limietwaarden, zijn nog verwaarloosbaar, maar de marges zijn kleiner dan voor de drinkwatermonsters.

De zuiveringstappen ozonisatie en actief koolfiltratie lijken op basis van dit onderzoek een beter resultaat op te leveren bij de verwijdering van de onderzochte geneesmiddelen dan de combinatie chloor en actief koolfiltratie.

In het effluent van de rioolwaterzuivering (één monster) zijn negen stoffen aangetroffen in tientallen tot honderden nanogrammen per liter.

De resultaten van het RIVM-meetprogramma komen goed overeen met de resultaten van de andere instituten (Kiwa, RIZA, RIWA). Er zijn incidenteel verschillen: zo zijn ibuprofen en fenofibrinezuur (een metaboliet van fenofibraat) in het RIVM-onderzoek niet; maar in de andere onderzoeken wel aangetoond.

### *Aanbevelingen*

De VROM-Inspectie wordt aanbevolen resultaten van de meetprogramma's geneesmiddelen in het milieu onder de aandacht te brengen van de stakeholders in de gezondheidszorg (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; Ministerie VWS).

De European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA) is betrokken bij de uitvoering van EU-richtlijn 2001/83/EC. Hierin wordt gesteld dat een risicoanalyse van humane geneesmiddelen voor het milieu opgesteld dient te worden. De onderzoeksresultaten zullen onder de aandacht van de betreffende commissie worden gebracht. Het risicomodel zoals ontwikkeld door het RIVM dient te worden toegepast op een breder aantal stoffen zodat het inzicht in de risico's voor mens en milieu wordt vergroot.

Indien er overwogen wordt normen voor geneesmiddelen in drinkwater op te stellen kan er worden gekozen voor normen per individuele stof gebaseerd op toxicologische gegevens of voor het voorzorgsprincipe. Aanbevolen wordt geneesmiddelen als groep onder het voorzorgsprincipe te brengen. De stoffen horen niet in drinkwater thuis. Dit betekent dat er een algemene normwaarde is van bij voorkeur 0,1 µg/l (conform bestrijdingsmiddelen) of lager indien er aanwijzingen zijn dat de toxicologische limietwaarde lager is. Als een stof boven de voorzorgsnorm wordt aangetoond dienen maatregelen genomen te worden. De belangenorganisatie voor waterbedrijven die de Rijn als bron gebruiken, IAWR, beveelt als grenswaarde voor oppervlaktewater eveneens 0,1 µg/l aan uit voorzorg.

Voorgesteld wordt om in de meetprogramma's voor kwaliteitsbewaking van de drinkwaterinnamepunten de stoffen die in de drinkwaterbronnen zijn aangetroffen op te nemen.

De verwijdering van geneesmiddelen tijdens de drinkwaterzuivering zal met behulp van een laboratoriumopstelling in combinatie met wiskundige modellen onderzocht dienen te worden. Op deze manier wordt het inzicht vergroot in welke stoffen van belang zijn voor de drinkwatervoorziening. Een soortgelijke actie bij rioolwaterzuivering kan het inzicht vergroten in welke stoffen van belang zijn voor de ecologie.

# 1. Inleiding

Sinds enkele jaren verschijnen er publicaties over het voorkomen van geneesmiddelen in het milieu. Meestal betreft het oriënterende metingen in het compartiment oppervlaktewater in Nederland en Duitsland (Kiwa, 2000; RIWA, 2001; ARW, 2001), maar ook in de landelijke dagbladen zijn berichten over dit onderwerp verschenen. Stowa (Stowa, 2003) geeft in een overzicht van oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu aan welke maatregelen genomen kunnen worden om de emissie van deze stoffen naar het milieu te beperken. Tevens wordt aangegeven dat er nog veel onderzoek nodig is om voor deze stoffen een ecologische risicobeoordeling uit te voeren. De wetgeving met betrekking tot milieuaspecten van deze stoffen is nog niet of nauwelijks geïmplementeerd.

Kiwa heeft in 1999 oriënterende metingen uitgevoerd in oppervlaktewater en drinkwater. Met name in oppervlaktewater werden stoffen als carbamazepine en sulphamethoxazol aangetroffen (Kiwa, 2000). Deze resultaten gaven aanleiding tot nader onderzoek. In het kader van het project Monitoring en handhaving drinkwater; deelproject Verkennende metingen, dat in opdracht van de VROM-Inspectie wordt uitgevoerd heeft het RIVM in 2001 een meetmethode ontwikkeld en in 2002 een meetprogramma uitgevoerd. Het RIVM heeft voor de geneesmiddelen die deel uitmaken van het meetprogramma een toxicologische grenswaarde voor drinkwater bepaald. Er is tevens een grenswaarde voor bepaald voor vijf stoffen die door Kiwa zijn aangetroffen in drinkwater. De resultaten hiervan zijn opgenomen in bijlage 3 en 4. Montforts (Montforts, 2003) beschrijft een methode voor risicomanagement voor mens en aquatisch milieu voor de stoffen die deel uitmaken van het meetprogramma.

Kiwa, RIZA en RIWA hebben in 2002 eveneens een meetprogramma uitgevoerd in drinkwater, proceswater en drinkwaterbronnen. De vier organisaties hebben de meetprogramma's afgestemd en zullen de resultaten gezamenlijk naar buiten brengen bijvoorbeeld door een gezamenlijke publicaties in diverse vakbladen.

De organisaties verzorgen zelf de rapportage van het onderzoek dat onder hun verantwoordelijkheid is uitgevoerd. Zij zijn vanzelfsprekend verantwoordelijk voor de rapportages zowel wat betreft inhoud, kwaliteit en tijdpad. Er wordt gestreefd de rapporten in dezelfde periode te publiceren.

In hoofdstuk 2 van dit rapport wordt de opzet van het onderzoek besproken, in hoofdstuk 3 worden de resultaten gepresenteerd en in hoofdstuk 4 worden de resultaten besproken en conclusies gegeven.





## 2. Materialen en methode

### 2.1 Analysemethode

In 2001 een analysemethode ontwikkeld voor de bepaling van humane geneesmiddelen in water, volgens onderzoeksplan M/703713/01/BB-00 01. Op basis van de literatuur (Kiwa 2000; Van Vlaardingen, 1999) is bij de opzet van de methode voor de volgende stoffen gekozen:

- Antibiotica: sulphamethoxazol, tetracycline, erythromycine, chlooramphenicol
- Analgetica (pijnstillers): paracetamol, acetylsalicylzuur, ibuprofen, diclofenac
- Fibraten (hart en vaatmiddelen): bezafibraat, fenofibraat, clofibrinezuur, clofibraat
- B-blokkers (hart en vaatmiddelen): metoprolol, bisoprolol
- Anti-epileptica: carbamazepine

Deze stoffen zijn in genoemde onderzoeken aangetoond in drinkwaterbronnen en/of drinkwater of worden in grote hoeveelheden voorgeschreven of er wordt verwacht dat ze persistent in het milieu zijn. Er is voor gekozen de stoffen zodanig te selecteren dat er zoveel mogelijk in één analysemethode kunnen worden gemeten.

De ontwikkelde analysemethode is uitvoerig beschreven in LOC SOP 22700.

In het kort is de gevolgde procedure als volgt:

Watermonsters worden gefiltreerd en op pH=3 gebracht. Vervolgens worden de residuen geneesmiddelen door middel van een vaste fase extractie uit het monster geëxtraheerd en met LC-MS/MS geanalyseerd. De analyse van de monsters bestaat uit twee onderdelen. Eerst vindt een screening plaats door het meten van één (product) ion per geneesmiddel. Indien de respons van een of meerdere ionen  $S/R > 3$  is, wordt het betreffende monster nogmaals geïnjecteerd (of indien voldoende monstermateriaal voorhanden is opnieuw geanalyseerd) en worden 2 productionen per geneesmiddel gemeten voor de bevestiging van de identiteit van de verbinding. De bevestiging wordt uitgevoerd conform de EU richtlijn (2002/657/EC). Geneesmiddelen worden hierin behandeld als zijnde verboden contaminanten.

#### *Resultaten en aanvullende methodekarakteristieken*

De methode karakteristieken van de LC-MS/MS staan weergegeven in Tabel 1. Door het aanzuren van water vindt er de-acetylering van acetylsalicylzuur en dehydrogenering van erythromycine plaats. Deze verbindingen worden daarom gedetecteerd als salicylzuur en anhydro-erythromycine. De hoge recovery van acetylsalicylzuur is een gevolg van de aanwezigheid van salicylzuur in de 'blanco' controle monsters. De aangetoonde hoeveelheid salicylzuur in blanco monsters was echter nooit hoger dan 50 ng/l. Acetylsalicylzuur wordt in dit onderzoek daarom alleen kwalitatief gemeten en monsters worden positief bevonden (+) indien de concentratie  $> 50$  ng/l bedraagt.

De concentratie waarbij de identiteit van de gevonden geneesmiddelen conform de EU criteria kan worden bevestigd is afhankelijk van de combinatie monster/geneesmiddel maar is voor alle combinaties  $< 10$  ng/l.

De stoffen genoemd in tabel 1 zijn opgenomen in het meetprogramma zoals uitgevoerd in het kader van het project 'Verkennde metingen'.

### 2.2 Meetprogramma

In het meetprogramma, weergegeven in tabel 2, zijn tien drinkwaterlocaties opgenomen waar drinkwater uit oppervlaktewater wordt bereid. Voor deze pompstations zijn monsters

ruwwater genomen bij het innamepunt, na relevante zuiveringsstappen in het productieproces en van het drinkwater (reinwater) voor het punt waar het gezuiverde drinkwater het distributienet in wordt gepompt. Bij acht pompstations waar oevergrondwater tot drinkwater wordt gezuiverd zijn monsters ruwwater en drinkwater genomen. Oevergrondwater is echt grondwater gemengd met oppervlaktewater dat via de oever infiltreert. De reistijden van het oppervlaktewater naar het onttrekkingspunt door de oever en het percentage oevergrondwater kunnen per locatie sterk verschillen. Als controlegroep zijn bij drie grondwaterpompstations

*Tabel 1. Methode karakteristieken voor de LC-ESI(+)-MS bepaling van geneesmiddelen*

Geneesmiddelen	Recovery	Herhaalbaarheid	Reprod.		LOD
	(n=5); in %	(n=5); %RSD	(n=6); %RSD		ng/l
	100 ng/l	100 ng/l	25 ng/l	100 ng/l	(n=6)
Acetylsalicylzuur <sup>1</sup>	195	2	35	27	8
Bezafibraat	80	3	23	27	2
Bisoprolol	87	5	19	15	1
Carbamazepine	89	2	24	28	1
Chlooramfenicol <sup>1</sup>	82	5	37	14	1
Clofibrinezuur <sup>1</sup>	78	2	44	27	1
Erythromycine	96	5	24	16	2
Diclofenac	80	3	25	22	1
Fenofibraat	36	7	35	18	2
Ibuprofen <sup>1</sup>	62	9	17	34	2
Metoprolol	97	2	10	19	1
Paracetamol	83	3	29	22	5
Sulphamethoxazol	63	12	5	13	2

<sup>1</sup>) Ionisatie mode LC-ESI(-)MS

monsters ruwwater en drinkwater genomen. Tevens is in de eerste periode één rioolwaterzuiveringsinstallatie (rwzi) bemonsterd. De bemonstering is uitgevoerd volgens de standaardprocedures (ISO-certificaat).

Het meetprogramma is in het voorjaar van 2002 (maart tot en met juni) uitgevoerd. In totaal zijn 69 meetpunten (inclusief één rwzi) bemonsterd; inclusief duplomonsters betrof het 76 monsters. In het najaar van 2002 (november en december) is het programma herhaald; het betrof 62 meetpunten en inclusief duplomonsters betrof het 84 monsters.

Uit Tabel 2 blijkt dat er kleine verschillen zijn tussen het aantal metingen per locatie. Eén pompstation is alleen in het najaar bemonsterd; de rwzi is alleen in het voorjaar bemonsterd. Het IJsselmeer is alleen in het voorjaar bemonsterd. De overige afwijkingen betreffen monsternamen na de zuiveringstappen. De afwijkingen hebben een logistieke oorzaak.

Tabel 2. Meetprogramma geneesmiddelen in drinkwater(bronnen)

Productielocatie	Soort water	Aantal meetpunten voorjaar	Aantal meetpunten najaar
Rotterdam-Berenplaat	Oppervlaktewater	4	4
Lekkerkerk	Oevergrondwater	3	2
Hendrik-Ido-Ambacht	Oevergrondwater	3	2
Ridderkerk	Oevergrondwater	3	2
Zwijndrecht	Oevergrondwater	4	2
Noordbargeres	Grondwater	2	2
Groningen – De Punt	Oppervlaktewater/grondwater	3	3
Engelse Werk	Oevergrondwater	2	2
Amersfoort	Grondwater	2	2
Amsterdam-Weesperkarspel	Oppervlaktewater	5	5
Groenekan	Grondwater	2	2
Amsterdam-Leiduin	Oppervlaktewater	5	5
Weerseloseweg	Oppervlaktewater	7	5
Scheveningen	Oppervlaktewater	3	3
Leersum	Oevergrondwater	2	2
Nijmegen-Nieuwe Markstraat	Oevergrondwater	2	2
Rotterdam-Kralingen <sup>1)</sup>	Oppervlaktewater	5	5
Heel	Oppervlaktewater	3	3
Haamstede	Oppervlaktewater	3	3
Andijk	Oppervlaktewater	5	4
Lent	Oevergrondwater	0	2
De Bilt rwzi	Effluent	1	0

1) Inclusief monsterpunt Keizersveer



## 3. Resultaten

### 3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het meetprogramma geneesmiddelen gepresenteerd. De toxicologische limietwaarden worden gepresenteerd en vergeleken met de meetresultaten.

### 3.2 Analyse resultaten geneesmiddelen

De resultaten van de meetprogramma's geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen zijn weergegeven in Bijlage 2, tabel 1 metingen voorjaar 2002 en tabel 2 metingen najaar 2002.

In totaal zijn negen geneesmiddelen frequent of incidenteel in de monsters aangetroffen. De stoffen paracetamol, ibuprofen, fenofibraat en chlooramfenicol zijn in geen enkel monster aangetroffen (met uitzondering van een spoortje chlooramfenicol in het effluent van een rioolzuivering). De resultaten zijn niet gecorrigeerd voor recovery's.

Indien een geneesmiddel werd aangetroffen waarvan de concentratie lager was dan de gemiddelde identificatiegrens van 10 ng/l, werd deze alleen gerapporteerd indien het resultaat van het bevestigingsonderzoek positief was. Opvallend is de lage recovery van fenofibaat (Hoofdstuk 2: tabel 1); deze stof is in de monsters niet aangetoond. Fenofibraat is in de meetprogramma's van de samenwerkende instituten ook niet aangetoond. De metabool fenofibrinezuur is wel aangetoond (Mons et al., 2003; Schrap et al., 2003; Sacher en Stoks, (2003).

De analyse voor acetylsalicylzuur is alleen kwalitatief uitgevoerd. In bijlage 2, tabel 1 en 2 staat vermeld (+) indien de concentratie aan salicylzuur gemeten in het monster extract > 50 ng/l (= gemeten concentratie aan salicylzuur in het blanco monster milli-Q water). De meetresultaten (bijlage 2) van de duplonsters komen in alle gevallen goed overeen waarbij de spreiding tussen de duplo's nooit hoger was dan in tabel 1 genoemde reproduceerbaarheid. In het effluent van de rioolwaterzuivering zijn de geanalyseerde stoffen aangetoond in tientallen ng/l; carbamazepine, metoprolol en erythromycine in enkele honderden ng/l

*Tabel 3 Minimum en maximum meetwaarden (ng/l) van het meetprogramma geneesmiddelen. Detectielimiet: dl*

Geneesmiddel	Oppervlaktewater	Oevergrondwater	Grondwater	Drinkwater	Zuivering
(Acetyl)salicylzuur	<dl - >50	<dl - >50	<dl - >50	<dl - >50	<dl - >50
Bezafibraat	<dl - 54	<dl - 9	<dl	<dl	<dl - 2
Bisoprolol	<dl - 19	<dl	<dl	<dl	<dl - 4
Carbamazepine	<dl - 173	<dl - 57	<dl	<dl - 23	<dl - 54
Erytromycine	<dl - 29	<dl	<dl-20	<dl	<dl
Diclofinac	<dl - 25	<dl - 8	<dl	<dl	<dl - 5
Clofibrinezuur	<dl - 10	<dl - 16	<dl -84	<dl - 32	<dl
Metoprolol	<dl - 61	<dl	<dl	<dl	<dl - 30
Sulphamethoxazol	<dl - 68	<dl	<dl	<dl - 14	<dl - 57

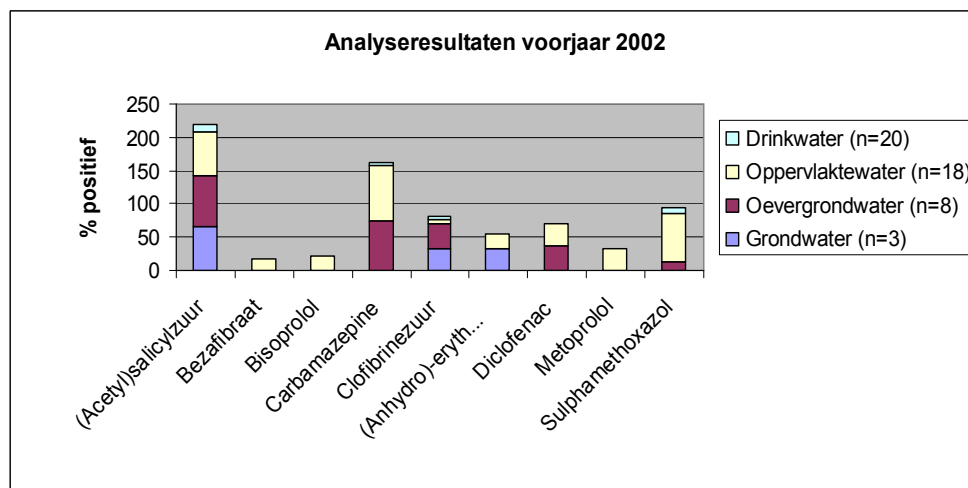
Uit tabel 3 blijkt dat alle stoffen, die in het onderzoek zijn aangetoond in de matrix oppervlaktewater worden aangetroffen. In de overige watertypen worden één tot enkele stoffen aangetoond. De stoffen fenofibraat, ibuprofen, paracetamol en chlooramfenicol zijn in geen enkel monster aangetoond (zie bovengenoemde uitzondering van chlooramfenicol). Acetylsalicylzuur wordt in alle vijf de monstertypes aangetroffen. In grondwater is acetylsalicylzuur aangetroffen; clofibrinezuur is aangetroffen in een grondwaterwinning die wordt beïnvloed door lokaal oppervlaktewater. Het antibioticum erythromycine is bij de betreffende grondwaterwinning alleen bij de eerste bemonstering aangetoond. In

oevergrondwater en drinkwater zijn vijf respectievelijk vier stoffen aangetoond waarbij drie stoffen in beide watersoorten voorkomen.

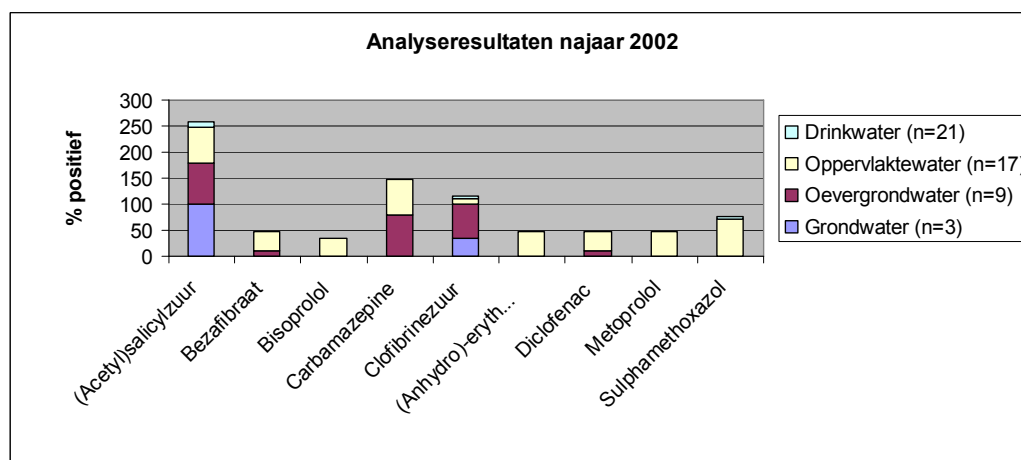
*Tabel 4 Aantal positieve monsters per soort water in beide monsterperiodes (zie figuur 1-3)*

Geneesmiddel	Grondwater		Oevergrondwater		Oppervlaktewater		Drinkwater	
	Voorjaar n=3	Najaar n=3	Voorjaar n=8	Najaar n=8	Voorjaar n=18	Najaar n=17	Voorjaar n=20	Najaar n=21
(Acetyl)salicylzuur	2	3	6	7	12	12	2	2
Bezafibraat				1	3	6		
Bisoprolol					4	6		
Carbamazepine			6	7	15	12	1	
Erytromycine	1				4	8		
Diclofinac			3	1	6	6		
Clofibrinezuur	1	1	3	6	1	2	1	1
Metoprolol					6	8		
Sulphamethoxazol			1		13	12	2	1

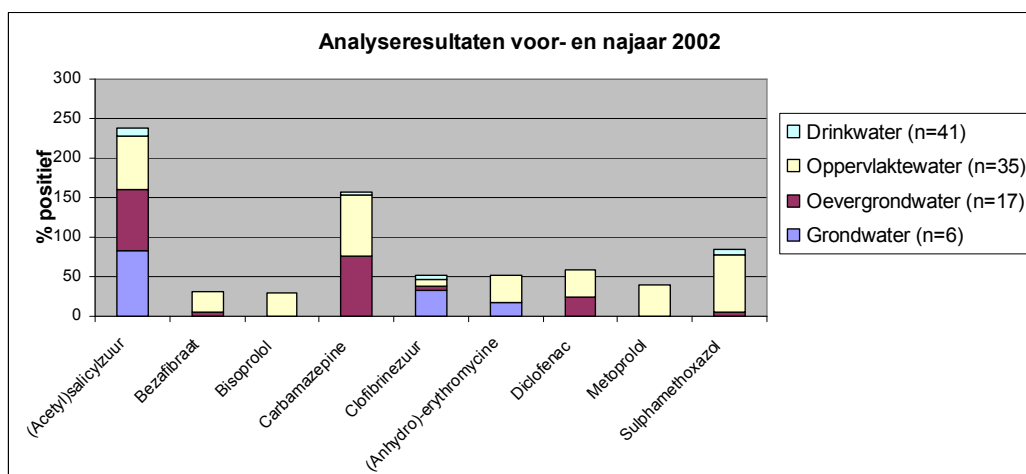
In tabel 4 is het aantal positieve monsters voor de stoffen die aangetoond zijn weergegeven per watersoort. De stoffen die in de meeste oppervlaktewatermonsters (>10) voorkomen zijn ook in drinkwater aangetroffen. Deze informatie is in de figuren 1-3 in procenten weergegeven. Per stof worden de percentages van de vier watertypen opgeteld; maximale score is 4 maal 100 is 400%.



*Figuur 1 Geneesmiddelen (percentage positieve monsters) in de onderzochte watersoorten tijdens de eerste bemonsteringsperiode. (Max. % positief per stof 400%).*



*Figuur 2 Geneesmiddelen (percentage positieve monsters) in de onderzochte watersoorten tijdens de tweede bemonsteringsperiode. (Max. % positief per stof 400%).*



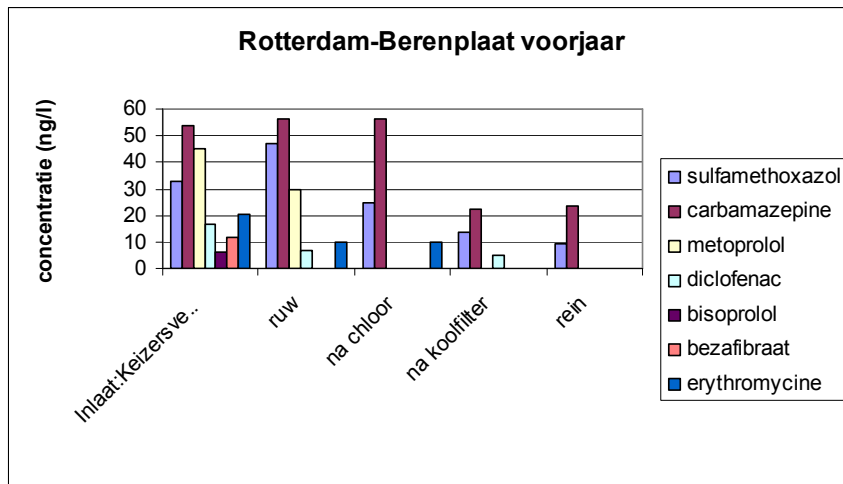
Figuur 3 Geneesmiddelen (percentage positieve monsters) in de onderzochte watersoorten in 2002. (Max. % positief per stof 400%).

Uit de figuren 1-3 blijkt dat de geneesmiddelen (acetyl)salicylzuur, carbamazepine en sulphamethoxazol het meest frequent worden aangetroffen. Carbamazepine en clofibrinezuur werden in drinkwater elk op één locatie in beide periodes aangetroffen; sulphamethoxazol is op twee locaties aangetroffen in drinkwater waar Maaswater als grondstof voor de drinkwaterbereiding wordt gebruikt. De aangetroffen concentraties liggen in de orde 10-30 ng/l. Carbamazepine is aangetoond in drinkwater bereid uit oppervlaktewater en clofibrinezuur in drinkwater bereid uit oevergrondwater. In ruw oevergrondwater wordt clofibrinezuur in 25% van de monsters aangetoond en carbamazepine in 67% van de monsters. Clofibrinezuur (metaboliet van clofibrat) wordt vooral in oevergrondwater aangetroffen.

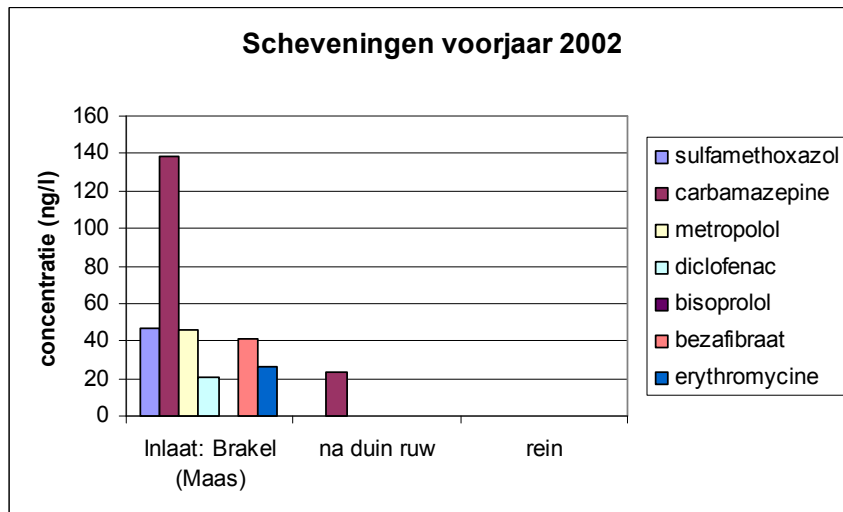
Opgemerkt wordt dat (aetyl)salicylzuur kwalitatief is bepaald. Er zijn kleine verschillen tussen de bemonsteringsperiode in het voor- en najaar. In het najaar is het percentage positieve monsters iets lager dan in het voorjaar. In het voorjaar zijn de concentraties over het geheel genomen iets hoger. Een mogelijk oorzaak kan het verschil in waterafvoer in de grote rivieren zijn. In december is deze meestal hoger dan in april-juni.

### 3.3 Effecten van de zuivering op geneesmiddelen

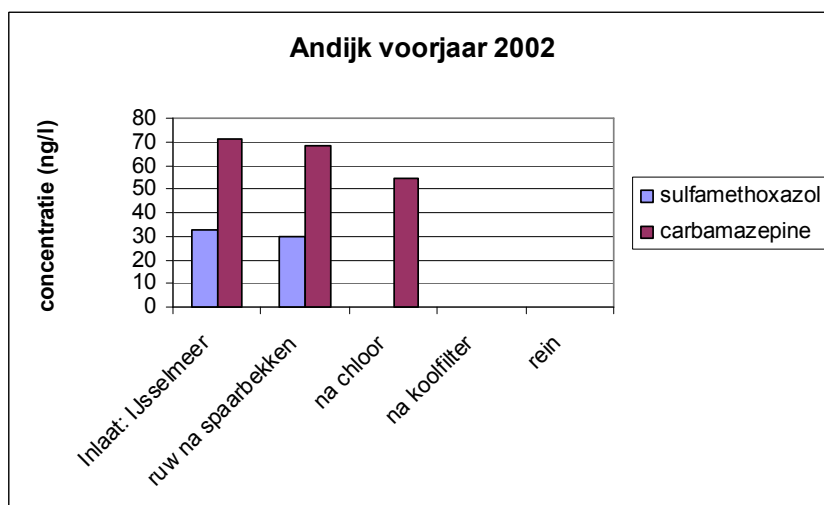
De meetresultaten in monsters genomen na de zuiveringstappen zijn indicatief: op enkele pompstations zijn maximaal twee metingen per stap uitgevoerd. In een aantal figuren zijnde meetgegevens weergegeven voor de productielocaties Rotterdam-Berenplaat (bron Maaswater), Scheveningen (bron Afgedamde Maas), Andijk (bron IJsselmeer) en Amsterdam-Leiduin (bron Lekkanaal/Rijn). Er is voor deze locaties gekozen omdat de resultaten voldoende interessant zijn om in een figuur weer te geven.



Figuur 4 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering op Rotterdam-Berenplaat in de voorjaarsperiode.

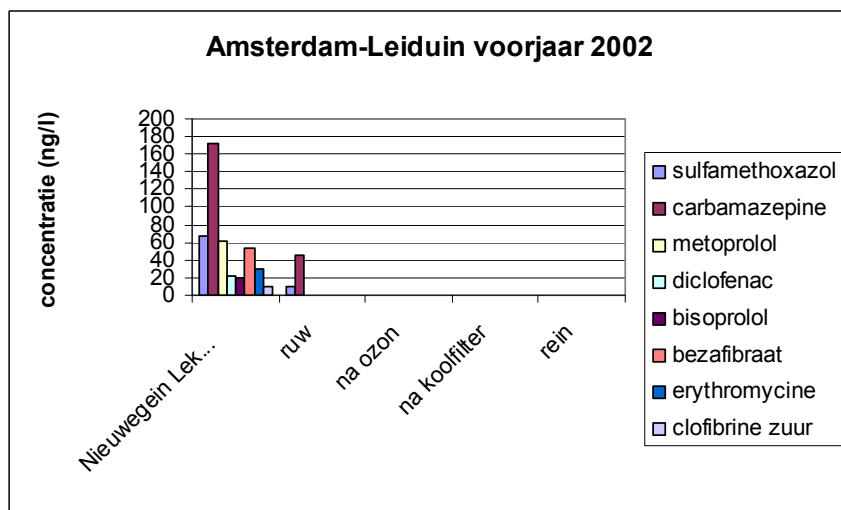


Figuur 5 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Scheveningen in de voorjaarsperiode.

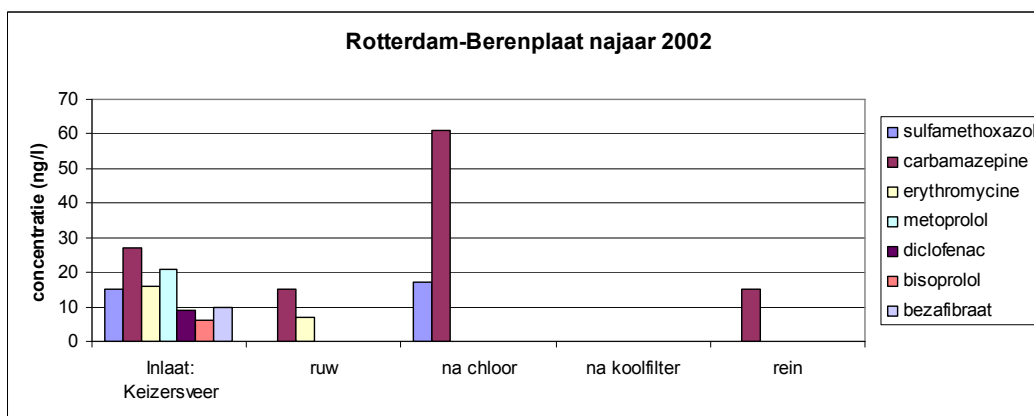


Figuur 6 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Andijk in de voorjaarsperiode.

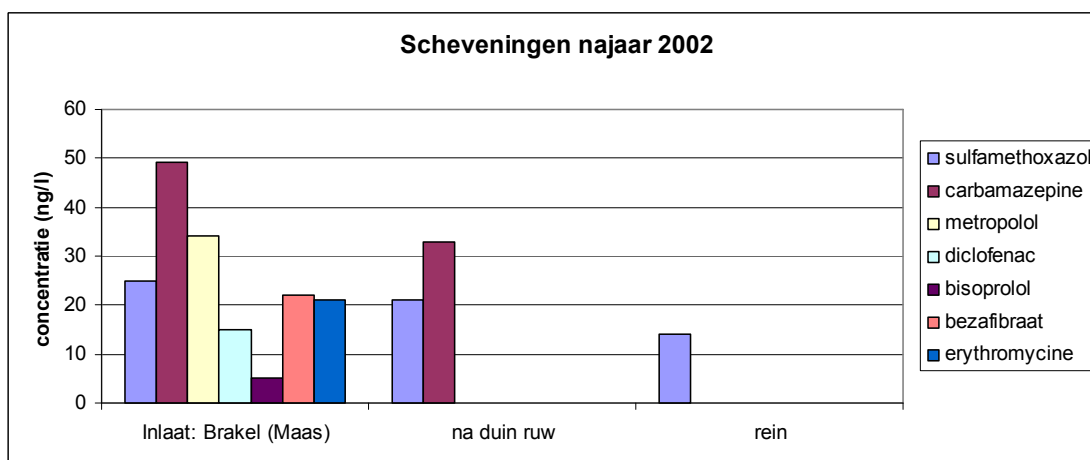




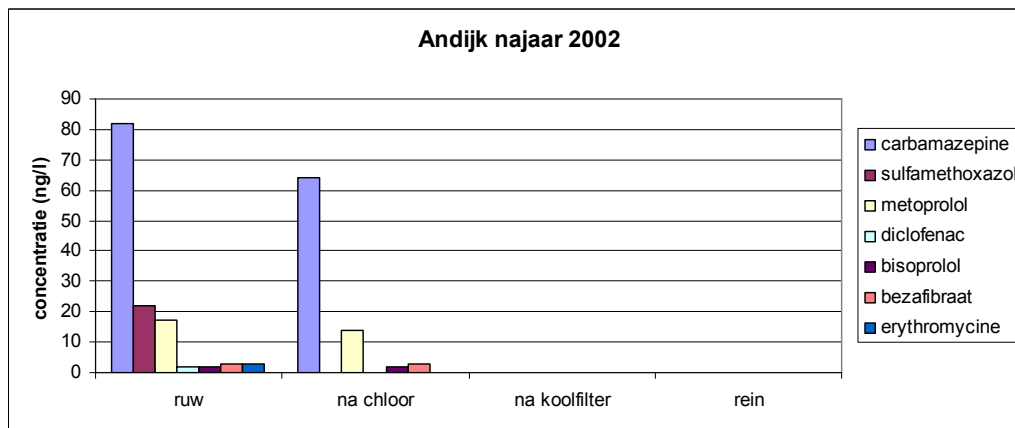
Figuur 7 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Amsterdam-Leiduin in de voorjaarsperiode.



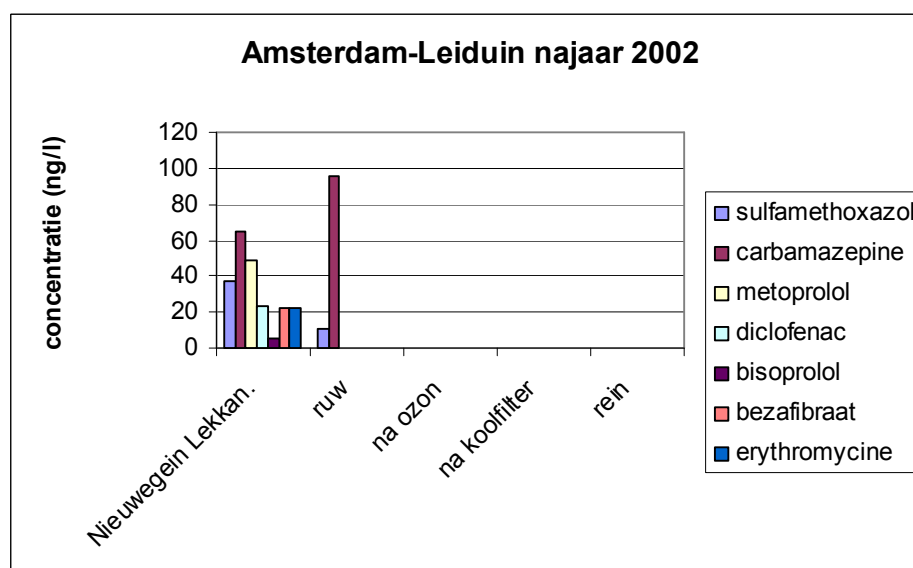
Figuur 8 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering op Rotterdam-Berenplaat in de najaarsperiode.



Figuur 9 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Scheveningen in de najaarsperiode.



Figuur 10 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Andijk in de najaarsperiode.



Figuur 11 Metingen geneesmiddelen tijdens de zuivering in Amsterdam-Leiduin in de najaarsperiode.

De figuren 4-11 geven een indicatie hoe de concentraties en de aantallen geneesmiddelen tijdens de zuivering veranderen. De stof (aetyl)salicylzuur is niet in de figuren opgenomen omdat de meetresultaten kwalitatief zijn. De meeste stoffen die in oppervlaktewater voorkomen lijken te worden verwijderd. Chloor en actief koolfiltratie samen lijken voor sulphamethoxazol en carbamazepine minder goed te werken dan ozon en actief koolfiltratie (resultaten in bijlage 2). De resultaten van pompstation Rotterdam-Kralingen waar ozonisatie en actief koolfiltratie worden toegepast zijn vergelijkbaar met Amsterdam-Leiduin. Na deze stappen worden de stoffen niet meer aangetoond.

Opgemerkt wordt dat de concentraties in het drinkwater laag zijn. Concentraties kleiner dan 10 ng/l zijn kwalitatief maar de identiteit van de stoffen is wel bevestigd.

### 3.4 Toxicologische limietwaarden

In bijlage 3 en 4 worden, voor de stoffen die in het onderzoek zijn gemeten, toxicologische limietwaarden afgeleid. Een drinkwaterlimiet is voor zes stoffen afgeleid. Indien er onvoldoende informatie beschikbaar is wordt een voorlopige ('provisional') drinkwaterlimiet afgeleid. Dit is voor twaalf stoffen gedaan. In de bijlage wordt de procedure met betrekking tot de afleiding van de drinkwaterlimieten beschreven. In tabel 5 worden de limietwaarden vergeleken met de hoogste meetwaarden in drinkwater en de grondstof (oppervlaktewater of (oever)grondwater).

Tabel 5. Vergelijking toxicologische limietwaarden en meetresultaten. Detectielimiet:dl

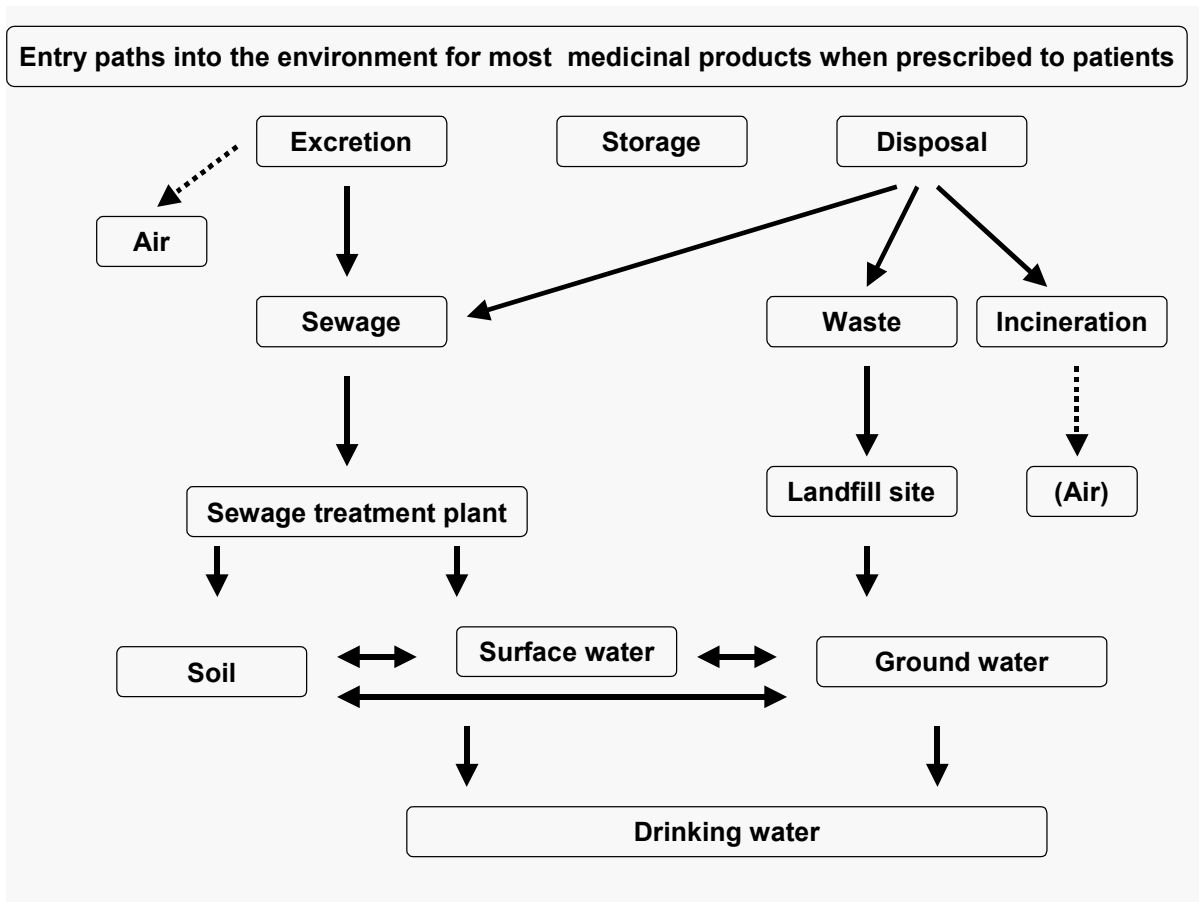
Geneesmiddel	Drinkwaterlimiet (ng/l)	Grondstof (hoogste meetwaarde ng/l)	Drinkwater (hoogste meetwaarde ng/l)
(Acetyl)salicylzuur	25.000	>50	>50
Bezafibraat	35.000 <sup>1)</sup>	54	<dl
Bisoprolol	1.000 <sup>1)</sup>	19	<dl
Carbamazepine	50.000 <sup>1)</sup>	173	23
Erytromycine	15.000	29	<dl
Diclofinac	7.500 <sup>1)</sup>	25	<dl
Clofibrinezuur	30.000 <sup>1)</sup>	85	32
Metoprolol	50.000 <sup>1)</sup>	61	<dl
Sulphamethoxazol	75.000	68	14
Paracetamol	150.000	<dl	<dl
Fenofibrate	50.000 <sup>1)</sup>	<dl	<dl
Ibuprofen	150.000 <sup>1)</sup>	<dl	<dl
Chlooramphenicol	Limit of quantification	<dl	<dl
Lincomycin	30.000		*
Phenazone	125.000 <sup>1)</sup>		*
Iopamidol <sup>2)</sup>	415.000.000 <sup>1)</sup>		*
Amidotrizoic zuur <sup>2)</sup>	250.000.000 <sup>1)</sup>		*
Caffeïne	1.500.000 <sup>1)</sup>		

- 1) Voorlopige ('provisional') drinkwaterlimiet (zie bijlage 3 en 4)
  - 2) Röntgencontrast middelen hebben in principe geen effect op het organisme
- \* Aangetoond in het onderzoek van Kiwa

Uit tabel blijkt dat voor drie van de vier stoffen die in drinkwater zijn aangetoond de (voorlopige) toxicologische limietwaarde een factor 1000 hoger is dan de hoogste concentratie. Voor Acetylsalicylzuur is dat minimaal een factor 500. In de grondstof zijn meerdere stoffen en hogere concentraties aangetroffen. De verhouding tussen de limietwaarde en de hoogste meetwaarde in de grondstof ligt tussen 50 (bisoprolol) en >1000 (Sulphamethoxazol). De stoffen met relatief lage limietwaarden <25.000 ng/l zijn niet in drinkwater aangetroffen.

Op Europees niveau (EMEA, 2003) is aandacht voor de milieuaspecten van humane geneesmiddelen. EU richtlijn 2001/83/EC verzoekt de aanvrager van een verkoop autorisatie voor een geneesmiddel een risicoanalyse voor het milieu te verstrekken. Het gaat hierbij om de risico's verbonden aan gebruik, opslag en verwijdering van geneesmiddelen. Hiertoe wordt een 'Note of Guidance' voorbereid (EMEA, 2003). In figuur 12 is weergegeven hoe verspreiding in het milieu plaats kan vinden. Als er een potentieel risico is dient de aanvrager voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen te nemen als een product wordt voorgeschreven en als het product als afval verwijderd wordt.

In de 'Note of Guidance' worden procedures en regelingen uitgewerkt om een risicoanalyse voor het milieu op te stellen.



*Figuur 12. Schema met de verspreiding van voorgeschreven humane geneesmiddelen in het milieu.*

(Bron: Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use draft 24-7-03. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) of European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA))

## 4. Discussie en conclusies

### 4.1 Discussie

In het kader van het project Monitoring en handhaving, deelproject Verkennende metingen is een meetprogramma geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen uitgevoerd.

In 2002 zijn de geselecteerde locaties tweemaal bemonsterd in het voorjaar (april-juni) en in het najaar (december). Het programma omvat een beperkt aantal stoffen die zijn geselecteerd op vóórkomen in water en/of veelvuldig gebruik door de consument. Tevens is getracht zoveel mogelijk stoffen met één analysemethode te analyseren.

In 2002 hebben Kiwa, RIZA en RIWA elk een meetprogramma humane en diergeneesmiddelen in water uitgevoerd. Het aantal stoffen dat deel uitmaakte van deze programma's was in totaal 105. Een deel van de analyses werden door een instituut in Duitsland uitgevoerd. De metingen die het RIVM heeft uitgevoerd kunnen tevens worden gezien als een globale kwaliteitscontrole van het uitbestede onderzoek. De stoffen maken deel uit van verschillende categorieën geneesmiddelen.

De resultaten van het RIVM-onderzoek geven aan dat geneesmiddelen incidenteel in drinkwater worden aangetroffen in concentraties tot enkele tientallen nanogrammen per liter. Deze hoeveelheden liggen een factor 1000 lager dan de afgeleide (voorlopige) toxicologische limietwaarden voor drinkwater. De conclusie hieruit is dat het risico voor de consument van de betreffende stoffen in de aangetroffen concentraties verwaarloosbaar is. Het betreft de stoffen (acetyl)salicylzuur (pijnstiller), carbamazepine (anti-epilepticum), clofibrinezuur (hart- en vaatmiddel) en sulphamethoxazol (antibioticum). Als voorbeeld: voor carbamazepine wordt bij levenslange blootstelling en een dagelijkse inname van twee liter drinkwater maximaal vijf procent van de dagelijkse therapeutische dosis ingenomen. Echter er is geen informatie over de synergistische werking en andere effecten zoals allergieën bij dagelijkse blootstelling aan zeer lage concentraties van deze stoffen.

De resultaten van het RIVM-meetprogramma in het voorjaar van 2002 kwamen in grote lijnen overeen met het vrijwel gelijke programma in het najaar; het concentratieniveau was in het najaar lager. Op een aantal meetpunten zijn duplomonsters genomen: de resultaten hiervan kwamen goed overeen. De reproduceerbaarheid van de gehele methode is voldoende.

In de drinkwaterbronnen (oppervlaktewater en oevergrondwater) wordt een groter aantal stoffen aangetoond (acht van de dertien onderzochte stoffen). Deze concentraties zijn in alle gevallen lager dan de limietwaarden; echter de marges zijn minder groot dan voor drinkwater. In het onderzoek (vier meetseries) van Kiwa (Mons, 2003) worden in oppervlaktewater dezelfde stoffen als in het RIVM-onderzoek aangetroffen. De concentraties in het Kiwa-onderzoek zijn soms hoger; ibuprofen en fenofibrinezuur (metaboliet van fenofibraat) worden in het Kiwa-onderzoek wel en in het RIVM-onderzoek niet aangetoond. Beide instituten hebben sulphamethoxazol in drinkwater op dezelfde locatie aangetoond. Voor de meeste drinkwatermeetpunten komen of de locaties of de onderzochte stoffen niet overeen.

RIZA heeft een groot aantal stoffen geanalyseerd of laten analyseren in grote en kleine oppervlaktewateren. Er zijn geen grote verschillen gevonden tussen deze watertypen. In rivieren die door intensieve veeteeltgebieden lopen worden geen hogere concentraties

geneesmiddelen aangetroffen dan in andere wateren. De monsters zijn gedurende het seizoen van mest uitrijden genomen (Schrap, 2003)

RIWA (Sacher en Stoks, 2003) heeft monsters (laten) analyseren op vier innamepunten van oppervlaktewater ten behoeve van drinkwaterproductie. In het Lekkanaal en IJsselmeer is maandelijks gemeten. De stoffen die in het RIVM-onderzoek zijn aangetoond zijn ook op deze twee meetpunten gevonden. In het IJsselmeer worden minder stoffen meestal ook in lagere concentraties aangetroffen dan in het Lekkanaal (Rijn). Ibuprofen wordt ook in dit onderzoek aangetoond terwijl in het RIVM-onderzoek deze stof in geen enkel monster is aangetoond. Mogelijk is de lagere recovery hiervan de oorzaak. In dit onderzoek zijn een groot aantal röntgencontrastmiddelen aangetoond in concentraties tot ca. 750 ng/l. In het Twentekanaal zijn vijf van de 24 onderzochte stoffen aangetoond waaronder twee (carbamazepine en metoprolol) die ook in het RIVM-onderzoek zijn aangetroffen.

## 4.2 Conclusies

- Van de dertien in het RIVM-onderzoek geanalyseerde geneesmiddelen zijn vier stoffen incidenteel aangetoond in drinkwater. De concentraties liggen een factor 1000 lager dan de afgeleide (voorlopige) drinkwaterlimieten. Hieruit volgt dat het risico voor de consument op basis van dit onderzoek en de beschikbare toxicologische kennis verwaarloosbaar is.
- In de drinkwaterbronnen, oppervlaktewater en in mindere mate oevergrondwater wordt een groter aantal stoffen regelmatig (in beide monsternamperiodes) aangetroffen in hogere concentraties dan in drinkwater. De risico's van deze niveaus voor de volksgezondheid, op basis van de limietwaarden, zijn nog verwaarloosbaar, maar de marges zijn kleiner. Voor een aantal stoffen zijn onvoldoende gegevens aanwezig zodat een voorlopige waarde wordt afgeleid (uitgaande van 1% van de laagste farmacologische dosis als acceptable daily intake (ADI)).
- Van de dertien onderzochte stoffen zijn er vier in geen enkel monster aangetoond.
- In het effluent van de rioolwaterzuivering (één monster) zijn alle negen stoffen aangetroffen in tientallen tot honderden nanogrammen per liter.
- De zuiveringstappen ozonisatie en actief koolfiltratie lijken op basis van dit onderzoek een beter resultaat op te leveren dan de combinatie chloor en actief koolfiltratie.
- De resultaten van het RIVM-metprogramma komen goed overeen met de resultaten van de andere instituten (Kiwa, RIZA, RIWA).

## 4.3 Aanbevelingen

- Resultaten van de onderzoeken naar geneesmiddelen in het milieu zullen onder de aandacht gebracht moeten worden van de stakeholders in de gezondheidszorg (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; Ministerie VWS), de Europese Unie en de drinkwatersector.
- De stoffen die in dit onderzoek in de bronnen zijn aangetroffen dienen te worden opgenomen in de meetprogramma's voor de drinkwaterinnamepunten ter bewaking van de kwaliteit.
- De stoffen die in de drinkwaterbronnen zijn aangetoond dienen te worden gemeten in het drinkwater dat uit de betreffende bron is geproduceerd. Deze kwaliteitscontrole kan bijdragen aan het positieve beeld van de watersector voor de consument.
- De verwijdering van geneesmiddelen tijdens de drinkwaterzuivering dient nader onderzocht te worden zo mogelijk met een laboratoriumopstelling in combinatie met wiskundige modellen. Op deze manier wordt het inzicht vergroot in welke stoffen van

belang zijn voor de drinkwatervoorziening. Een soortgelijke actie bij rioolwaterzuivering kan het inzicht vergroten in welke stoffen van belang zijn voor de ecologie.

- Het risicomodel zoals ontwikkeld door het RIVM dient te worden toegepast op een breder aantal stoffen zodat het inzicht in de risico's voor mens en milieu wordt vergroot.
- Indien er overwogen wordt normen voor geneesmiddelen in drinkwater op te stellen kan er worden gekozen voor normen per individuele stof gebaseerd op toxicologische gegevens of voor het voorzorgsprincipe. Aanbevolen wordt geneesmiddelen als groep onder het voorzorgsprincipe te brengen. De stoffen horen niet in drinkwater thuis. Dit betekent dat er een algemene normwaarde is van bij voorkeur 0,1 µg/l (conform bestrijdingsmiddelen) of lager indien er aanwijzingen zijn dat de toxicologische limietwaarde lager is. Als een stof boven de voorzorgsnorm wordt aangetoond dienen maatregelen genomen te worden. De belangenorganisatie voor waterbedrijven die de Rijn als bron gebruiken, IAWR, beveelt als grenswaarde voor oppervlaktewater eveneens 0,1 µg/l aan uit voorzorg.
- Aanbevolen wordt het beschikbaar stellen, van kwantitatieve gegevens over het gebruik en de toepassingsgebieden van geneesmiddelen, te vereenvoudigen, zodat toegesneden monitoringsprogramma's opgezet kunnen worden.





## Literatuur

ARW (2001)

Jahresbericht 2001 nr 58.

Geschäftsstelle der Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V. (ARW) Köln.

EMEA (2003)

Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use draft 24-7-03.

Committee for proprietary medicinal products (CPMP) of European Agency for the evaluation of medicinal products (EMEA))

IAWR (2003)

IAWR-Rijn memorandum.

IAWR, Nieuwegein

Kiwa (2000)

Mons MN, Van Genderen J, and AM van Dijk-Looijaard

Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water.

Kiwa, Nieuwegein.

Mons MN, Hogenboom A and THM Noij (2003).

Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands.

Kiwa report nr BTO 2003.040.

Kiwa Water Research Nieuwegein.

Montforts MHMM (2003)

Methodological aspects concerning the environmental risk assessment for medicinal products; research challenges.

In: K. Kümmerer (editor) Pharmaceuticals in the environment. Second edition.

Springer-Verlag, Berlin. In press

RIWA/RIZA (2001)

Derksen JGM, Van Eijnatten GM, Lahr J, Vander Linde P en AGM Kroon.

Milieu-effecten van humane geneesmiddelen.

RIZA rapport 2001.051.

Sacher F en P Stoks (2003).

Pharmaceutical residues in waters in the Netherlands

RIWA, Nieuwegein. [www.riwa.org](http://www.riwa.org)

Schrap S, GBJ Rijs, MA Beek, JFN Maaskant, J Staeb, G Stroomberg en J Tiesnitsch (2003)

Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater.

RIZA rapport 2003.023. [www.riza.nl](http://www.riza.nl)

Stolker AAM, Niesing W, Hogendoorn EA, Versteegh JFM, Fuchs R and Brinkman UATh.

Liquid chromatography with triple-quadrupole or quadrupole-time of flight mass spectrometry for screening and confirmation of residues of pharmaceuticals in water

Accepted for publication to the Journal of Analytical and Bioanalytical Chemistry

(September 2003).

Stowa (2003)

Derksen JGM en J Lahr.

Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu.

Stowa rapport 2003-09 ISBN nr. 90.5773.214.9

Vlaardingen PLA en MHMM Montforts (1999)

Geneesmiddelen in het milieu. Twee verkennende studies samengevat.

RIVM rapport 734301 017, RIVM, Bilthoven..

## Bijlage 1 Verzendlijst

1. Mr. G.J.R. Wolters, Inspecteur-Generaal VROM-Inspectie
2. Drs. H.G. von Meijenfeldt DGM Directeur Directie BWL
3. Ir. J. van der Vlist DG Milieubeheer
4. Ir. M. Oversluizen VI-NW
5. Ir. A. Bussemaker VI-NW
6. Ir. G. Ardon DGM Directie BWL
7. Ir. W. Cramer Directie BWL
8. Mr. W.H.F. Reinhold Directie BWL
- 9-13. VROM-Inspectie
- 14-30 Waterleidingbedrijven
- 31-40 Hoofden Waterleidinglaboratoria
41. Dr. P. Stoks RIWA-Rijn
42. Drs. C.J.M. van den Bogaard VROM-Inspectie
43. Drs. D. Jonkers BWL
44. Drs. J.v. Zorge SAS
45. Ir. P.A.M. van de Veerdonk VEWIN
46. Ing. A. Bannink VEWIN
47. Dr. W.F.B. Jülich IAWR
48. Ing. J.A. Verheijden RIWA-Maas
49. Mr. L.J.S. Wever VWS Directie GMT
50. Dr. S. Schrap RIZA
51. Drs. A. de Ruyter DZH
52. Ir. J.G.M.M. Smeenk GWA
53. Ing. H. Ruiten RIZA
54. Ing. G. Rijs RIZA
55. Dr. ir. Th.H.M. Noij Kiwa Water Research
56. Drs. M. Mons Kiwa Water Research
57. Prof. ir. J.C. van Dijk Kiwa Water Research
58. Dr. Th van den Hoven Kiwa Water Research
59. Dr. R.T. Ghijsen Vitriet
60. Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
61. Directeur Generaal RIVM
62. Directeur sector MEV RIVM
63. Dr. ir. A.M. Henken Directeur sector VGZ RIVM
64. Dr.ir. J.F. van Sonderen BMT
65. Ir. A.H.M. Bresser MNP
66. Dr. A.M. de Roda Husman MGB
67. Drs. J.H. Canton LER
68. Dr. E.A. Hogendoorn LAC
69. M. van Apeldoorn SIR
70. Dr. F.X.R. van Leeuwen SIR

71. Dr. M.N. Pieters SIR
72. Dr. M.H.M.M. Montforts SEC
73. Dr. J.A. de Knecht SEC
74. Dr. R. Ritsema LAC
75. Ir. J. Kliet IMD
76. Drs. M van Bruggen IMD
77. Dr. M. Mennen IMD
78. Ing. JD te Biesebeek IMD
79. Ir. P.P Morgenstern IMD
80. Ir. J.H.C. Mülschlegel IMD
81. Ir. B.H. Tangena IMD
82. Ir. H.J. van de Wiel LAC
83. Dr. P.van Zoonen LVM
84. W.H. Willemsen LVM
85. Dr. ir. H.J.G.M. Derks KCF
86. Dr. D. de Kaste KCF
- 87-90 Auteur(s)
91. SBC/Communicatie
92. Bureau Rapportenregistratie
93. Bibliotheek RIVM
- 94-98 Bureau Rapportenbeheer
- 99-135 Reserve exemplaren





Nr. ps	Pompstation/plaats	Meetpunt	parace- tamol	sulphame- thoxazol	carbama zepine	meto- prolol	diclo- fenac	biso- prolol	beza- fibraat	erythro mycine	feno- fibrate	acetylsa- licylzuur	ibu- profen	clofibri nezuur	chloor- amphenicol
199	Nijmegen	ruw gezamenlijk	-	-	21	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
199	Nijmegen	rein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
1191	Heel Lateraalkanaal	oppervlaktewater	-	18	24	17	8	3	-	-	-	+	-	-	-
1191	Heel	ruw	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1191	Heel	rein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1314	Haringvliet (duplo)	oppervlaktewater	-	46	97	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-
304	Haamstede	ruw	-	13	64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
304	Haamstede	rein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
182	Andijk IJsselmeer	Opp. Water (duplo)	-	33	71	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
182	Andijk	ruw na spaarbekken	-	30	68	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
182	Andijk	na chloor	-	-	54	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
182	Andijk	na koolfilter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
182	Andijk	rein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Maas-Keizersveer	(duplo)	-	33	54	45	17	6	12	21	-	+	-	-	-
261	Rotterdam-Berenplaat	ruw	-	47	56	30	7	-	-	10	-	-	-	-	-
261	Rotterdam-Berenplaat	na chloor	-	25	57	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
261	Rotterdam-Berenplaat	na koolfilter	-	14	22	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
261	Rotterdam-Berenplaat	rein	-	9	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263	Rotterdam-Kralingen	ruw	-	33	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263	Rotterdam-Kralingen	na ozon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263	Rotterdam-Kralingen	na koolfilter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263	Rotterdam-Kralingen	rein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	De Bilt - Effluent (duplo)	rioolzuivering	-	87	519	676	93	28	54	181	-	+	-	21	1

1) geen detecteerbare concentraties gemeten; conc.<10 ng/l

2) concentraties <10 ng/l staan alleen vermeld indien de identiteit van het geneesmiddel is bevestigd

3) acetylsalicylzuur is kwalitatief gemeten als salicylzuur; conc.>50 ng/l aangemerkt met +

4) duplo monsternamen + duplo analyse; gemiddelde concentraties staan weergegeven

Tabel 2 Meetgegevens geneesmiddelen periode najaar 2002

Monstername: december 2002

Gehaltes in ng/l

Nr.ps station	Meetp. Pompstation/plaats	parace- tamol	carbama zepine	sulphame- thoxazol	meto- prolol	diclo- fenac	biso- prolol	beza- fibrate	erythro mycine	feno- fibrate	acetylsali cylzuur	ibu- profen	clofibrin zuur	Chlooram phenicol
1317	oppervl. Bethunepolder	- <sup>1)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	+ <sup>3)</sup>	-	-	-
16	ruw A'dam Weesperkarspel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	na ozon A'dam Weesperkarspel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	na kool A'dam Weesperkarspel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	rein A'dam Weesperkarspel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1200	oppervl. Lekkanaal Nieuwegein	-	65	37	49	23	5 <sup>2)</sup>	22	22	-	+	-	-	-
1184	ruw Amsterdam Leiduin	-	96	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1184	na ozon Amsterdam Leiduin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1184	na kool Amsterdam Leiduin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1184	rein Amsterdam Leiduin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	ruw Noordbargeres	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
42	rein Noordbargeres	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1313	oppervl. De Punt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
98	ruw Groningen - De Punt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
98	rein Groningen - De Punt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	ruw Lekkerkerk	-	57	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
93	rein Lekkerkerk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
115	ruw Hendrik-Ido-Ambacht	-	13	-	-	8	-	9	-	-	+	-	9	-
115	rein Hendrik-Ido-Ambacht	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
257	ruw Ridderkerk (duplo) <sup>4)</sup>	-	13	-	-	-	-	-	-	-	+	-	14	-
257	rein Ridderkerk (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
306	ruw Zwijndrecht - Ringdijk	-	34	-	-	-	-	-	-	-	+	-	8	-
306	rein Zwijndrecht - Ringdijk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-





Nr.ps station	Meetp.	Pompstation/plaats	parace- tamol	carbama zepine	sulphame- thoxazol	meto- prolol	diclo- fenac	biso- prolol	beza- fibrate	erythro mycine	feno- fibrate	acetylsali cylzuur	ibu- profen	clofibrin zuur	Chlooram phenicol
182	ruw	Andijk (duplo)	-	82	22	17	2	2	3	3	-	-	-	-	-
182	na chloor	Andijk (duplo)	-	64	-	14	-	2	3	-	-	+	-	-	-
182	na kool	Andijk (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
182	rein	Andijk (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1304	oppervl.	Haringvliet (duplo)	-	60	44	42	25	7	8	15	-	+	-	7	-
304	ruw	Haamstede (duplo)	-	63	12	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
304	rein	Haamstede (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	oppervl.	Heel Latoraalkanaal (duplo)	-	28	7	27	12	9	7	11	-	+	-	-	-
1191	ruw	Heel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
1191	rein	Heel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1314	oppervl.	Twentekanaal (duplo)	-	-	14	19	-	-	-	-	-	+	-	-	-
53	ruw	Weerseloseweg (duplo)	-	16	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
53	na UV	Weerseloseweg (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	na kool	Weerseloseweg (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	rein	Weerseloseweg (duplo)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>1)</sup> geen detecteerbare concentraties gemeten; conc.<10 ng/l

<sup>2)</sup> concentraties <10 ng/l staan alleen vermeld indien de identiteit van het geneesmiddel is bevestigd

<sup>3)</sup> acetylsalicylzuur is kwalitatief gemeten als salicylzuur; conc.>50 ng/l aangemerkt met +

<sup>4)</sup> duplo monsternamen + duplo analyse; gemiddelde concentraties staan weergegeven

## **Bijlage 3 Toxicological limits**

Toxicological limits of medicines in drinking-water

17 december 2002

Ing. J.J.A. Muller

Projectnummer: M/703719/01/BD

Auteur rapport: J.J.A. Muller

Toetsers rapport: A.J. Baars

CSR rapport nr: 08984A00

datum toetsing: 17 december 2002

## Toxicological limits of medicines in drinking water

Toxicological limits of 13 medicines in drinking-water are determined to be used for the project 703719/BB (Exploring measurements in drinking water(sources)). The limits are based on 10% of the ADI (acceptable daily intake) or the MRL (maximum residue limit) for milk determined for veterinary medicines, an average bodyweight of 60 kg and a drinking water intake of 2 litres a day.

If the medicine is not used as a veterinary medicine, the SIR/CSR databases are used to determine whether an ADI is determined for other purposes. If no ADI is available from our databases, a small literature search is performed in toxline plus and medline from 1996. A search will be started for articles containing the name of the medicine and the words toxicity and review. The summaries of the articles were read to determine whether an ADI was proposed or other toxicological relevant data were present. If no ADI or MRL are available, a provisional ADI is determined from the lowest pharmacological effective dose and a safety factor of 100. From this provisional ADI, a provisional drinking-water limit is derived. Although it is known that some medicines interact at pharmacological effective doses, no information is available on the interaction at the level of the proposed drinking-water limits. Therefore, no attempt was done to determine drinking-water limits for combinations of medicines.

### Paracetamol

Cas: 103-90-2

Use: antipyretic, analgesic and anti-inflammatory

Human oral dose: minimum 5 mg/kg bw in children up to 4 times a day (=1.2 g per day)  
maximum 4 gram per day (Martindale, 1999)

Paracetamol is also used as a veterinary medicine. Paracetamol is included in Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90. An ADI of 3 mg/person was determined by the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) based on a pharmacological LOEL of 5 mg/kg bw/day for an antipyretic effect in human infants and a safety factor of 100. (EMEA/MRL/551/99).

Calculation:  $3 \text{ mg/person} * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Drinking-water limit: 150 µg/L**

### Sulfamethoxazole

Cas: 723-46-6

Use: antibiotic

Human oral dose: minimum 2 gram per day  
maximum 3 gram per day (Martindale, 1999)

Sulfamethoxazole is also used as a veterinary medicine. Sulfamethoxazole is included in Annex I of Council Regulation (EEC) No 2377/90 as part of the inclusion of the sulphonamides. No ADI was determined by the CVMP. However, a Maximal Residue Limit (MRL) of 100 µg parent drug/kg milk was proposed (EMEA/MRL/026/95). This MRL in milk is based on a consumption of 1.5 L per day. A drinking-water limit of 75 µg/L can be calculated from the MRL for milk.

Calculation:  $100 \text{ µg/kg milk} * 1.5 \text{ kg milk/person} / 2 \text{ L water/person}$

**Drinking-water limit: 75 µg/L**

**Carbamazepine**

Cas: 298-46-4

Use: antiepileptic and psychotropic

Human oral dose: minimum 100 mg per day  
maximum 2 gram per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for carbamazepine in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 1 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 50 µg/L.

Calculation: 100 mg/person / 100 \* 10% / 2 L/person

**Provisional drinking-water limit: 50 µg/L****Metoprolol**

Cas: 54163-88-1; 37250-58-6

Use: cardio-selective betablocker

Human oral dose: minimum 100 mg per day  
maximum 400 mg per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for metoprolol in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 1 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 50 µg/L.

Calculation: 100 mg/person / 100 \* 10% / 2 L/person

**Provisional drinking-water limit: 50 µg/L****Diclofenac**

Cas: 15307-86-5

Use: NSAID

Human oral dose: minimum 0.25 mg/kg bw anti-pyretic effect in children (=15 mg per day) (Keinanen-Kiukaanniemi, 1980)  
maximum 150 mg per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for diclofenac in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 0.15 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 7.5 µg/L.

Calculation: 15 mg/person / 100 \* 10% / 2 L/person

**Provisional drinking-water limit: 7.5 µg/L****Bisoprolol**

Cas: 66722-44-9

Use: cardio-selective betablocker

Human oral dose: minimum 2.5 mg per day (Fuchs, 1997)  
maximum 20 mg per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for bisoprolol in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 25 µg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 1 µg/L.

Calculation: 2.5 mg/person / 100 \* 10% / 2 L/person

**Provisional drinking-water limit: 1 µg/L**

**Bezafibrate**

Cas: 41859-67-0

Use: lipid-regulating drug

Human oral dose: minimum 67 mg per day (renal impairment)  
maximum 600 mg per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for bezafibrate in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 0.67 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 35 µg/L.

Calculation:  $67 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$ **Provisional drinking-water limit: 35 µg/L****Erythromycine**

Cas: 114-07-8

Use: antibiotic

Humane oral dose: minimum 1 g per day  
maximum 4 g per day (Martindale, 1999)

Erythromycine is also used as a veterinary medicine. Erythromycine is included in Annex I of Council Regulation (EEC) No 2377/90. A microbiological ADI was determined by the CVMP of 300 µg/person. An MRL of 40 µg parent drug/kg milk was proposed (EMEA/MRL/720/99). The total allowed uptake of erythromycine from veterinary use is 90% of the ADI. A limit for drinking water of 15 µg /L can be calculated based on 10% of the ADI and a water intake of 2 L per day. The total uptake based on these limits remains below the ADI because it is not assumable that someone drinks 1.5 L milk plus 2 L water per day.

Calculation:  $0.3 \text{ mg/person} * 10\% / 2 \text{ L/person}$ **Drinking-water limit: 15 µg /L****Fenofibrate**

Cas: 49562-28-9

Use: lipid-regulating drug

Human oral dose: minimum 100 mg per day  
maximum 400 mg per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for fenofibrate in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 1 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 50 µg/L.

Calculation:  $100 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$ **Provisional drinking-water limit: 50 µg/L****Acetylsalicylic acid**

Cas: 50-78-2

Use: NSAID

Human oral dose: minimum 20 mg per day  
maximum 4 g per day (Martindale, 1999)

Acetylsalicylic acid is also used as a veterinary medicine. Acetylsalicylic acid is included in Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90. An ADI of 0.5 mg/person was

determined by the CVMP based on a LOEL for effects on bleeding time and thromboxane B2 production in humans of 10 mg per person and a safety factor of 20. (EMEA/MRL/695/99). A drinking-water limit of 25 µg/L can be calculated from the ADI.

Calculation:  $0.5 \text{ mg/person} * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Drinking-water limit: 25 µg/L**

### **Ibuprofen**

Cas: 15687-27-1

Use: NSAID

Human oral dose:      minimum children 5 mg/kg bw (= 0.3 g per day)  
                                 maximum 3.2 g per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for ibuprofen in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 3 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 150 µg/L.

Calculation:  $300 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 150 µg/L**

### **Clofibric acid**

Cas: 882-09-7; 637-07-0 (clofibrate)

Use: lipid-regulating drug

Human oral dose:      minimum 20 mg/kg bw (= 1.2 g per day)  
                                 maximum 2 g per day (Martindale, 1999)

No ADI was found for clofibric acid in the SIR/CSR database or in several other databases. A recent summary of the IARC is available (IARC, 1996). No NOELs were determined in this summary. The lowest LOEL was found in humans. In this study by Larsen et al (1994), effects on serum cholesterol and triglycerides were found in patients with type III hyperlipoproteinemia treated with approximately 1 mg/kg bw/day for 8 weeks. Based on the effect level determined by Larsen and a safety factor of 100, a provisional ADI of 0.6 mg/person can be calculated. From this ADI, a drinking-water limit of 30 µg/L results.

Calculation:  $60 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 30 µg/L**

### **Chloramphenicol**

Cas: 56-75-7

Use: antibiotic (limited human use)

Human oral dose:      minimum 25 mg/kg bw in neonates (= 1.5 g per day)  
                                 maximum 6 g per day (Martindale, 1999)

Chloramphenicol is no longer allowed as a veterinary medicine in animals producing foodstuff for humans in the European Union and has only very limited use in humans. The CVMP or the WHO determined no ADI's or MRL's. According to the IARC, this substance should be regarded as carcinogenic to humans. Chloramphenicol is positive in in vitro mutagenicity tests and positive in some in vivo mutagenicity tests. Adequate carcinogenicity studies are not available. A limited carcinogenicity study in mice shows an increase in lymphoma's and livercell tumours. Many case reports have described an unusual succession of leukaemia following chloramphenicol-induced aplastic anaemia and bone marrow depression in humans. Additional evidence for the association between use of

chloramphenicol and leukaemia has come from a single large case-control study in China, which demonstrated a relationship with duration of exposure (IARC, 1990). There is no clear dose effect relationship between exposure to chloramphenicol and the occurrence aplastic anaemia and it is considered that victims may have some genetic or biochemical predisposition. Aplasia has also occurred after topical (eye drops) dosage of chloramphenicol (Martindale, 1999). More recent epidemiological research indicates that an association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia cannot be excluded. The incidence among users was 0.36 cases per million weeks of treatment compared to 0.04 cases per million weeks in non-users. The adjusted odds ratio was 3.77 (95% confidence interval, 0.84-16.90)(Laporte et al., 1998). In a second epidemiological study, no evidence of an increased risk of developing adult acute leukaemia after topical chloramphenicol use was found (Smith et al., 2000). Also, it is unclear what dose of chloramphenicol is systemically available after ocular use (Walker et al., 1998). Therefore, no NOEL or LOEL can be determined from the human data. The mouse study can not be used because it is a limited study only and it is unclear whether aplastic anaemia can be induced in mice by chloramphenicol. Subchronic exposure of mice to chloramphenicol induced a reversible anaemia but not a chronic bone marrow aplasia (Turton et al., 2000).

Therefore, no limit in drinking water for chloramphenicol can be determined from the toxicological data. Seen the carcinogenicity, the concentration of chloramphenicol should be as low as possible. Therefore it is proposed to use the limit of quantification as the drinking-water limit.

#### **Drinking-water limit: limit of quantification**

##### References:

Fuchs, B. (1997) Bisoprolol. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 137:40, 85-88

International Agency for Research on Cancer (1990) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 50 Pharmaceutical drugs 169-193

Keinanen-Kiukaanniemi, S., Simila, S., Kapyla, H. (1980) Antipyretic therapy: evaluation of diclofenac sodium as an antipyretic agent. *Clinical Therapeutics* 2, 421-426

Laporte, J.R., Vidal, X., Ballarin, E. & Ibanez, L. (1998) Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia – the absolute risk is very low. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 46(2), 181-184

Larsen, M.L., Illingworth, D.R. & O'Malley, J.P. (1994) Comparative effects of gemfibrozil and clofibrate in type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 106, 235-240

Parfitt, K. (1999) Martindale. The complete drug reference. 182-184

Smith, A.G., Dovey, G.J. & Cartwright, R.A. (2000) Topical chloramphenicol and the risk of acute leukaemia in adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 9(3), 215-219

Troconiz, I.F., Armenteros, S., Planelles, M.V., Benitez, J., Calvo, R. & Dominquez, R. (2000) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling of the antipyretic effect of two oral formulations of ibuprofen. *Clinical Pharmacokinetics* 38:6, 505-518

Turton, J.A., Havard, A.C., Robinson, S., Holt, D.E., Andrews, C.M., Fagg, R. & Williams, T.C. (2000) An assessment of chloramphenicol and thiamphenicol in the induction of aplastic anaemia in the BALB/c mouse. *Food and Chemical Toxicology*; 38(10), 925-938



Walker, S., Diaper, C.J.M., Bowman, R., Sweeney, G., Seal, D.V. & Kirkness, C.M. (1998) Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. *Eye*; 12(5), 875-879.

## **Bijlage 4 Toxicological limits II**

Toxicological limits of medicines in drinking-water

2 July 2003

Ing. J.J.A. Muller

Projectnummer: M/703719/01/BD

Auteur rapport: J.J.A. Muller

Toetsers rapport: A.J. Baars                      datum toetsing: 2 juli 2003

## Toxicological limits of medicines in drinking water

Toxicological limits of 5 additional medicines in drinking-water are determined to be used for the project 703719/BB (Exploring measurements in drinking water(sources)). The limits are based on 10% of the ADI (acceptable daily intake) or the MRL (maximum residue limit) for milk determined for veterinary medicines, an average bodyweight of 60 kg and a drinking water intake of 2 litres a day.

If the medicine is not used as a veterinary medicine, the SIR/CSR databases are used to determine whether an ADI is determined for other purposes. If no ADI is available from our databases, a small literature search is performed in toxline plus and medline from 1996. A search will be started for articles containing the name of the medicine and the words toxicity and review. The summaries of the articles were read to determine whether an ADI was proposed or other toxicological relevant data were present. If no ADI or MRL are available, a provisional ADI is determined from the lowest pharmacological effective dose and a safety factor of 100. From this provisional ADI, a provisional drinking-water limit is derived. Although it is known that some medicines interact at pharmacological effective doses, no information is available on the interaction at the level of the proposed drinking-water limits. Therefore, no attempt was done to determine drinking-water limits for combinations of medicines.

### Lincomycin

Cas: 154-21-2

Use: antibiotic

Human oral dose:      minimum 20 mg/kg bw a day in children in divided doses (=1.2 g per day)  
   maximum 8 gram per day (Martindale, 1999)

Lincomycin is also used as a veterinary medicine. Lincomycin is included in Annex I of Council Regulation (EEC) No 2377/90. A microbiological ADI of 0.6 mg/person was determined by the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). (EMEA/MRL/551/99).

Calculation:  $0.6 \text{ mg/person} * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Drinking-water limit: 30 µg/L**

### Caffeine

Cas: 58-08-2

Use: several including bronchodilation, CNS stimulation and diuretic action

Human oral dose:      minimum 200 mg per day  
   maximum 600 mg per day (Martindale, 1999)

The safety of caffeine was evaluated several times by the Scientific Committee on Food (SCF/CS/PLEN/ENDRINKS/ 16 FINAL). However, an ADI was never established by this committee. The current intake of caffeine from several sources (average intake of several hundreds of mg per person) was not a concern for non-pregnant adults. Most of the available epidemiological data suggest there is no problem for pregnant women if total intake is below 300 mg/day. Uptake of 5.3 mg/kg bw/day by children could result in transient behavioural changes. In the EU, drinks with a caffeine level above 150 mg/L have to be labelled with the

term 'high caffeine content' because although it is unlikely to pose any risk for most consumers, some may suffer adverse effects (EU press release IP/02/1096, 2002). Considering the effects in children at a level comparable to approximately 300 mg/person for adults and the possibility of adverse effects to some consumers at 150 mg/L, 300 mg/person cannot be regarded as an ADI for the determination of a drinking-water limit. Therefore, we propose a provisional ADI of 30 mg/person. As most drinks are made from drinking-water, any caffeine present in the drinking-water is additional to the caffeine from the other ingredients in the drink. The limit should therefore be based on 10% of the provisional ADI. Calculation:  $30 \text{ mg/person} * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 1.5 mg/L**

### **Phenazone**

Cas: 60-80-0

Use: NSAID

Human oral dose:       minimum 250 mg/day  
                                  maximum 30 mg/kg bw/day (EMEA/MRL/291/97-FINAL)

Phenazone was considered by the CVMP for uptake in one of the Annexes of Council Regulation (EEC) No 2377/90. However, the provided information was insufficient to include this substance in any of the Annexes (EMEA/MRL/291/97-FINAL). No ADI was found for phenazone in the SIR/CSR database or in several other databases. Therefore, a provisional ADI of 2.5 mg per person was derived from the lowest effective dose in humans. This results in a provisional drinking-water limit of 125 µg/L.

Calculation:  $250 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 125 µg/L**

### **Iopamidol**

Cas: 60166-93-0, 62883-00-5

Use: contrast medium

No human oral doses are provided in the Martindale. However, from the package insert of a product containing iopamidol (Iopamidol injection USP) it can be determined that intravenous injection can vary between 0.74 (2 mL injection) and 83 g Iopamidol per day. Seen the molecular weight of 777 g/mol and the water solubility, the systemic availability after oral uptake will be limited. No ADI can be determined from the lowest effective dose because at this dose this substance does not affect the user. However, it can be stated that the highest dose is safe. From this safe dose, a provisional limit can be calculated using a safety factor of 10 for intra-individual variation only, 10% and 2 L drinking water.

Calculation:  $83000 \text{ mg/person} / 10 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 415 mg/L**

### **Amidotrizoic acid**

Cas: 117-96-4

Use: contrast medium

No human oral doses are provided in the Martindale. However, dosing of amidotrizoic acid is comparable to iopamidol. This results in doses of 1 to 50 gram. Amidotrizoic acid is very

poorly absorbed from the gastro-intestinal tract (Martindale, 1999). No ADI can be determined from the lowest effective dose because at this dose this substance does not affect the user. However, it can be stated that the highest dose is safe. From this safe dose, a provisional limit can be calculated using a safety factor of 10 for intra-individual variation only, 10% and 2 L drinking water.

Calculation:  $50000 \text{ mg/person} / 10 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

**Provisional drinking-water limit: 250 mg/L**