

RIVM rapport 703719016/2007

**Geneesmiddelen in drinkwater en
drinkwaterbronnen**

Resultaten van het meetprogramma 2005/2006

J.F.M. Versteegh, N.G.F.M. van der Aa,
E. Dijkman

Contact: Ans Versteegh

Centrum voor Inspectieonderzoek, Milieucalamiteiten en Drinkwater.
ans.versteegh@rivm.nl

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht en ten laste van de VROM-Inspectie, in het kader van project 703719, Monitoring en handhaving drinkwater.

Rapport in het kort

Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen

Geneesmiddelen komen in zeer lage concentraties voor in drinkwater en drinkwaterbronnen. De hoeveelheden zijn echter zo laag dat effecten op de volksgezondheid te verwaarlozen zijn. Dit blijkt uit een inventarisatie van RIVM in opdracht van het Ministerie van VROM. De meest voorkomende medicijnen in drinkwater en drinkwaterbronnen zijn slecht afbreekbaar in het milieu en/of worden veel gebruikt.

De inventarisatie is een vervolg op onderzoek van vier waterinstituten in 2003. Het RIVM heeft destijds vier geneesmiddelen in drinkwater aangetoond. Nu heeft het RIVM van 22 geneesmiddelen onderzocht in welke hoeveelheden ze voorkomen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Hiervoor is een meetprogramma tweemaal uitgevoerd bij 22 drinkwaterproductielocaties.

Ondanks de lage concentraties blijkt dat geneesmiddelen waarschijnlijk vaker voorkomen in drinkwater dan enkele jaren geleden. De medicijnen die in 2003 zijn aangetroffen, zijn ook in het huidige onderzoek aangetoond. De pijnstillers acetylsalicylzuur (overwegend afkomstig van aspirine) en fenazon en het epilepsiemiddel carbamazepine werden het vaakst aangetroffen. Het synthetisch hormoon van de anticonceptiepil is niet aangetoond. Van het antidepressivum prozac is in enkele gevallen een spoortje aangetroffen.

Om de verspreiding van humane en diergeneesmiddelen naar water te verminderen heeft het kabinet begin 2007 een pakket aan beleidsmaatregelen voorgesteld. Voorbeelden van deze maatregelen zijn het beperken van geneesmiddelgebruik, het inzamelen en vernietigen van ongebruikte medicijnen en het ontwikkelen van geneesmiddelen die beter worden opgenomen in het lichaam en gemakkelijker worden afgebroken in milieu. Volgens dit onderzoek zijn de aangekondigde beleidsmaatregelen nuttig en nodig om het watermilieu en het drinkwater nu en in de toekomst te beschermen tegen verontreiniging met medicijnen.

Trefwoorden: geneesmiddelen, drinkwater, drinkwaterbronnen, verontreiniging

Abstract

Pharmaceuticals in drinking water and drinking water resources

Pharmaceuticals are present in drinking water and drinking water resources in very low concentrations. However, the amounts are so low that effects on public health are negligible. This was shown in an RIVM investigation performed under the authority of the Dutch Ministry for Housing, Spatial Planning and the Environment (VROM). The most frequently detected medicines in drinking water are almost non-degradable in the environment and/or are frequently used.

This investigation represents a follow-up to the research done by four water research institutes in 2003; at that time RIVM detected four pharmaceuticals in drinking water. Recently, RIVM has investigated 22 pharmaceuticals for amounts present in drinking water and drinking water resources. For this, a monitoring programme was conducted at 22 drinking water production sites.

In spite of low concentrations, detected pharmaceuticals are probably more frequently found in drinking water compared with several years ago. Medicines detected in 2003 were also found in this current investigation. The analgesics, salicylic acid (mainly from aspirin), phenazon and the anti-epileptic carbamazepin were detected most frequently. The synthetic hormone from the contraceptive pill was not found, while traces of the tranquilizer, prozac, were found in a few samples.

At the beginning of 2007 the Dutch government proposed a package of policy measures to decrease the discharge of human and veterinary pharmaceuticals to water. Examples of these measures are reducing the use of pharmaceuticals, collecting and destroying unused pharmaceuticals, and developing pharmaceuticals which are better absorbed in the body and better degradable in the environment. This investigation supports the announced policy measures as being useful and necessary to protect the aquatic environment and drinking water against pollution by pharmaceuticals now and in the future.

Key words: pharmaceuticals, drinking water, drinking water resources, pollutants

Inhoud

Samenvatting	9
1. Inleiding	11
2. Materialen en methode	13
2.1 Analysemethode	13
2.2 Meetprogramma	15
3. Resultaten	17
3.1 Inleiding.....	17
3.2 Analyse resultaten geneesmiddelen	17
3.3 Effecten van de zuivering.....	21
3.4 Toxicologische limietwaarden.....	29
4. Discussie en conclusies	31
4.1 Discussie.....	31
4.2 Conclusies	32
4.3 Aanbevelingen	33
Literatuur	35
Bijlage 1 Meetresultaten	37
Bijlage 2	45
Toxicologische Limietwaarden	45

Samenvatting

Het RIVM heeft in 2005 en 2006 in het kader van het project 'Monitoring en handhaving Waterleidingwet', deelproject 'Verkennde metingen' in opdracht van het Ministerie van VROM een meetprogramma naar geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen uitgevoerd. Het doel van het meetprogramma is het verzamelen van recente informatie over het vóórkomen van humane geneesmiddelen in drinkwater(bronnen).

In 2003 hebben Kiwa, RIZA, RIWA en RIVM de resultaten van hun meetprogramma's humane en diergeneesmiddelen in water gerapporteerd. Mede naar aanleiding hiervan hebben enkele ministeries onder leiding van het Ministerie van VROM dit thema opgepakt. Een werkgroep onder de paraplu van het Landelijk Bestuurlijk Overleg Water (LBOW) heeft een beleidsbrief opgesteld waarin een aantal maatregelen worden voorgesteld die als doel hebben de belasting van het watermilieu met (dier)geneesmiddelen terug te dringen. De informatie in dit rapport is mede bedoeld om bij te dragen aan de noodzaak van de maatregelen.

Het aantal humane geneesmiddelen in het meetprogramma 2005/2006 van het RIVM is ten opzichte van het meetprogramma 2002/2003 verhoogd van 13 naar 22. Het programma is uitgebreid met enkele röntgencontrastmiddelen en bekende stoffen als ethynil estradiol (bestanddeel van de anticonceptiepil) en prozac. De stoffen maken deel uit van verschillende categorieën geneesmiddelen.

De resultaten van het onderzoek (2005/2006) geven aan dat geneesmiddelen incidenteel in drinkwater en bronnen voor drinkwater worden aangetroffen in concentraties tot enkele tientallen nanogrammen per liter. Deze hoeveelheden liggen een factor 200 tot 400 (acetylsalicylzuur, diclofenac en clofibrinezuur) tot meer dan 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 zeer laag tot verwaarloosbaar is. Echter door de toenemende vergrijzing en het feit dat bepaalde medicijnen eenvoudiger te verkrijgen zijn, is het de verwachting dat het verbruik zal toenemen. Hieruit volgt dat het zinvol is nu maatregelen te nemen om toekomstige problemen met betrekking tot de milieu- en drinkwaterkwaliteit te voorkomen.

Er zijn vijftien van de 22 geanalyseerde stoffen in drinkwater aangetoond – een aantal dat hoger is dan in 2002/2003 (vier van de dertien stoffen). Voor de meeste stoffen geldt dat de concentraties lager dan circa 50 ng/l zijn, behalve voor salicylzuur en clofibrinezuur (circa 125 ng/l). Deze stoffen betreffen niet het geneesmiddel zelf, maar een metabool, waardoor een goed sluitende vergelijking niet mogelijk is. De stoffen die in 2002/2003 zijn aangetroffen – namelijk (acetyl)salicylzuur (pijnstiller), carbamazepine (anti-epilepticum), clofibrinezuur (hart- en vaatmiddel) en sulphamethoxazol (antibioticum) – zijn ook nu aangetoond.

In de drinkwaterbronnen (oppervlaktewater, oevergrondwater en grondwater) zijn zestien van de 22 onderzochte stoffen aangetoond. Deze concentraties zijn in alle gevallen lager dan de limietwaarden; de factor tussen de limietwaarde en de concentratie is echter kleiner dan bij drinkwater.

Het zuiveringsproces is in staat de concentraties in het eindproduct aanmerkelijk te verlagen; dit betekent echter niet dat alle stoffen volledig worden verwijderd.

In het onderzoek is elk monsterpunt slechts tweemaal onderzocht, de concentraties zijn vaak niet heel veel hoger dan de detectielimiet. De resultaten zijn indicatief voor de aanwezigheid van geneesmiddelen in de grondstof, het eindproduct en het gedrag tijdens de zuivering.

Het onderzoek ondersteunt de noodzaak van de voorgenomen activiteiten om de emissie van geneesmiddelen naar het watermilieu terug te dringen zoals die zijn opgenomen in de beleidsbrief van een aantal ministeries onder leiding van VROM.

Aanbevelingen

De resultaten van dit onderzoek naar geneesmiddelen in het milieu zullen onder de aandacht gebracht worden van de interdepartementale werkgroep van het LBOW en de stakeholders waaronder de drinkwatersector.

De stoffen die in dit onderzoek in de bronnen zijn aangetroffen, dienen, voor zover dat nog niet het geval is, ter bewaking van de kwaliteit te worden opgenomen in de meetprogramma's voor de drinkwaterinnamepunten. De resultaten hiervan dienen ter informatie aan de VROM-Inspectie te worden gestuurd.

De stoffen die in de drinkwaterbronnen zijn aangetoond dienen te worden gemeten in het drinkwater dat uit de betreffende bron is geproduceerd. Op basis hiervan kan een beter onderbouwde communicatie naar de consument plaatsvinden die kan bijdragen aan de risicoperceptie.

In de beleidsbrief van de interdepartementale werkgroep onder leiding van het Ministerie van VROM worden een aantal activiteiten voorgesteld om de emissie van (dier)geneesmiddelen naar water te verminderen. De betreffende ministeries dienen deze activiteiten op korte termijn samen met de stakeholders op te pakken. Aanbevolen wordt het effect te monitoren en gericht op de betrokken partijen te publiceren.

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. De beschikbaarheid van informatie over de afbreekbaarheid van geneesmiddelen in het milieu dient verbeterd te worden.

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 en drinkwaterbronnen thuis, overeenkomstig het streven naar onberispelijk drinkwater.

1. Inleiding

Vanaf het jaar 2000 verschijnen er publicaties over het voorkomen van geneesmiddelen in het milieu (Kiwa, 2000; RIWA/RIZA, 2001; ARW, 2001). In 2003 hebben vier instituten (RIZA, Kiwa, RIWA en RIVM) gezamenlijk onderzoek naar het voorkomen van geneesmiddelen in drinkwater, proceswater en drinkwaterbronnen gepubliceerd (Mons et al., 2003; Schrap et al., 2003; Sacher en Stoks, 2003; Versteegh et al., 2003).

Dit onderzoek heeft de aanwezigheid van 44 geneesmiddelen in oppervlaktewater aangetoond. In grondwater werden vrijwel geen geneesmiddelen aangetroffen. In drinkwater werden, afhankelijk van de grondstof en de toegepaste zuivering, lage concentraties van enkele geneesmiddelen teruggevonden. Het betreffen hier carbamazepine, sulfamethoxazol en enkele röntgencontrastmiddelen. De aanwezigheid van geneesmiddelen in de grondstof voor drinkwaterbereiding is ongewenst. De toegepaste zuiveringen laten een verwijdering van geneesmiddelen zien van gemiddeld 70 tot 90%. Desondanks worden er incidenteel geneesmiddelen in lage concentraties in drinkwater aangetroffen. De concentraties in drinkwater liggen ver beneden de door RIVM afgeleide limietwaarden en ook ver beneden de therapeutische doses (Noij et al., 2003).

In de Toekomst Agenda Milieu (VROM, 2006) geeft de staatssecretaris van VROM aan dat maatregelen voor mogelijke emissiereductie van (dier)geneesmiddelen naar water worden onderzocht. De staatssecretaris heeft in februari de beleidsbrief (VROM, 2007) daarover naar de Tweede Kamer verstuurd, waarin voorgenomen en reeds gestarte acties ten behoeve van de emissiereductie worden uitgewerkt. De interdepartementale werkgroep 'Emissiereductie (dier)geneesmiddelen' heeft deze beleidsbrief voorbereid.

De werkgroep rapporteert aan het Landelijk Bestuurlijk Overleg Water (LBOW) en heeft als doelstelling 'het minimaliseren van de milieubelasting als gevolg van het gebruik van (dier)geneesmiddelen'. De werkgroep heeft in 2005 een ketenanalyse laten uitvoeren (Derksen en Roorda, 2005) waarin onder andere reductiemaatregelen zijn geïnventariseerd. De werkgroep heeft onderzoek laten uitvoeren naar de haalbaarheid van reductiemaatregelen van humane geneesmiddelen (Roorda en Derksen, 2006) en diergeneesmiddelen (Snijdelaar et al., 2006).

Voor humane geneesmiddelen wordt onderscheid gemaakt in korte (5-10 jaar), middellange (10-25 jaar) en langere termijn (>25 jaar). Op korte termijn kan worden gedacht aan:

- Stimuleren van restrictief gebruik voor bijvoorbeeld slaap- en kalmeringsmiddelen, antidepressiva en antibiotica;
- Voorlichting in het kader van milieubewuste afgifte van niet-gebruikte geneesmiddelen;
- Kuurspecifieke inzameling van afvalstoffen (cytostatica en röntgencontrastmiddelen);
- Sluiten van convenanten tussen diverse betrokken partijen om probleemgeneesmiddelen terug te dringen.

Op middellange termijn lijken aanvullende voorlichting, productie van beter afbreekbare medicijnen en afvalwaterzuivering bij zorginstellingen kansrijk. Op lange termijn bieden Green Pharmacy, vergaande zuivering van afvalwater en nieuwe sanitatiesystemen kansen. Voor diergeneesmiddelen wordt aanbevolen de gebruiker instrumenten te geven om aan de hand van informatie over milieu-effecten (registratiegegevens; attentiestikker bij ecotoxische middelen) een keuze te laten maken. Veehouders stimuleren tot het verkrijgen van een ziektevrij certificaat voor het bedrijf of de gehele productieketen lijkt een duurzame

oplossing. In tegenstelling tot humane geneesmiddelen wordt bij de toelating van diergeneesmiddelen de milieubelasting wel meegewogen bij de toelating (Montforts et al., 2006).

Het beleid heeft hiermee een aantal mogelijkheden om de belasting van het milieu met (dier)geneesmiddelen terug te dringen. Het ligt voor de hand dat door de toenemende vergrijzing van de bevolking en ook de eenvoudiger verkrijgbaarheid van bepaalde geneesmiddelen, het autonome gebruik van geneesmiddelen zal stijgen.

RIWA-Rijn heeft met ingang van 2004 een aantal geneesmiddelen in het meetprogramma opgenomen. De resultaten worden getoetst aan de IAWR-kwaliteitsdoelstelling van 0,1 µg/l. Vooral de röntgencontrastmiddelen, enkele cholesterolverlagers en bètablokkers worden boven deze kwaliteitsdoelstelling aangetoond (RIWA-Rijn, 2006). Er zijn geen meetgegevens van de Maas bekend. Waterlaboratoria voeren, mede in opdracht van RIWA-Rijn, projectmatig analyses uit naar geneesmiddelen in het ingenomen water en in het zuiveringsproces.

In het kader van het project Monitoring en handhaving Waterleidingwet; deelproject Verkennende metingen, dat in opdracht van de VROM-Inspectie wordt uitgevoerd, heeft het RIVM in 2001 een meetmethode ontwikkeld. Deze methode is in 2005 uitgebreid met enkele stoffen waaronder röntgencontrastmiddelen, het synthetisch hormoon van de anticonceptiepil, ethynil estradiol en prozac. In dit rapport worden de resultaten van het onderzoek beschreven.

2. Materialen en methode

2.1 Analysemethode

In 2001 is een analysemethode ontwikkeld voor de bepaling van humane geneesmiddelen in water, volgens een intern onderzoeksplan. Op basis van de literatuur (Kiwa, 2000; Van Vlaardingen en Montforts, 1999) is bij de opzet van de methode gekozen voor 15 stoffen (Versteegh et al., 2003).

Deze stoffen zijn in genoemde onderzoeken aangetoond in drinkwaterbronnen en/of drinkwater, worden in grote hoeveelheden voorgeschreven of zijn naar verwachting persistent in het milieu. De stoffen zijn zodanig gekozen dat zoveel mogelijk stoffen in één analysemethode gemeten kunnen worden. De stoffen clofibraat en tetracycline konden met de ontwikkelde methode niet geanalyseerd worden en zijn daarom in 2002 niet in het meetprogramma opgenomen. Clofibrinezuur, een metaboliet van clofibraat, is wel geanalyseerd.

In 2005 is de methode uitgebreid met de volgende stoffen: iopromide, iopamidol, ifosfamide, prozac, sotalol, 17-ethynil estradiol, lincomycin en fenazon. De stoffen die in het meetprogramma 2005/2006 zijn geanalyseerd, staan vermeld in Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Meetprogramma geneesmiddelen in 2005 en 2006.

Geneesmiddel	Geneesmiddelen-groep
Diclofenac	Analgetica (pijnstillers)
Fenazon	Analgetica (pijnstillers)
Ibuprofen	Analgetica (pijnstillers)
Paracetamol	Analgetica (pijnstillers)
Salicylzuur	Analgetica (pijnstillers)
Chlooramphenicol	Antibiotica
Erytromycine	Antibiotica
Lincomycine	Antibiotica
Sulphamethoxazol	Antibiotica
Prozac	Antidepressiva
Carbamazepine	Anti-epileptica
Ethynil estradiol	Oestrogenen
Iohexol	Röntgencontrastmiddelen
Iopromide	Röntgencontrastmiddelen
Iopamidol	Röntgencontrastmiddelen
Ifosfamide	Cytostatica (middelen tegen kanker)
Bezafibraat	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)
Clofibrinezuur	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)
Fenofibraat	Antilipaemica (cholesterolverlagende middelen)
Bisoprolol	Bètablokkers (hart- en vaatmiddelen)
Metoprolol	Bètablokkers (hart- en vaatmiddelen)
Sotalol	Bètablokkers (hart- en vaatmiddelen)

De in 2001 ontwikkelde analysemethode is beschreven in de standaardprocedure zoals vermeld in het rapport uit 2003 (Versteegh et al., 2003).

De uitbreiding van de methode is beschreven in RIVM briefrapport 756/06 LVM HB/bvp. In het kort is de gevolgde procedure als volgt:

Na het aanzuren van de watermonsters tot pH =3 worden de stoffen 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 signaal/ruisverhouding >3 is, wordt het betreffende monsterextract nogmaals geïnjecteerd en worden 2 product-ionen 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. Bij een aantal geneesmiddelen is er sprake van slechts één product-ion, waardoor er geen bevestigingsanalyse mogelijk is (zie Tabel 2.2).

Tabel 2.2 Methodekarakteristieken voor de LC-MS/MS-bepaling van geneesmiddelen

Niveau (ng/l)	10		25		50		100	
	Recovery (%) (n=10)	Rel.st.dev. (%)	Recovery (%) (n=10)	Rel.st.dev. (%)	Recovery (%) (n=9)	Rel.st.dev. (%)	Recovery (%) (n=9)	Rel.st.dev. (%)
Salicylic acid ¹⁾	88	54	99	31	96	11	102	8
Clofibric acid ^{1,2)} *	101	13	98	11	101	8	99	3
Chloramphenicol ^{1,2)}	93	9	99	14	100	9	99	10
Ibuprofen ¹⁾			108	19	104	13	102	9
Iopromide ²⁾			53	14	56	17	59	13
Sulfamethoxazole ²⁾	134	34	124	29	103	38	133	26
Paracetamol ¹⁾²⁾	131	29	117	27	109	15	113	18
Fenazon ^{1,2)}	136	25	111	21	112	9	109	6
Metoprolol ²⁾	117	45	107	33	101	26	101	24
Ifosfamide	90	22	88	24	88	19	86	17
Bezafibrate ²⁾	92	22	92	32	87	12	94	15
Diclofenac ^{1,2)}	107	13	104	15	102	5	101	6
Prozac ¹⁾	114	47	102	7	107	9	106	10
Ethinyl estradiol ¹⁾	99	14	100	11	100	8	99	11
Iopamidol ²⁾					43	26	53	51
Iohexol ²⁾					57	22	65	41
Sotalol ^{1,2)}	126	22	124	18	126	18	122	16
Lincomycin	75	37	55	68	67	48	53	66
Bisoprolol	104	20	99	14	106	15	89	13
Carbamazepine ^{1,2)}	109	6	114	12	111	8	109	8
Erythromycin ^{1,2)}					74	66	88	44
Fenofibrate ²⁾	50	34	59	31	54	20	57	15

¹⁾ Interne standaarden (= isotoopgelabelde geneesmiddelen) gebruikt.

²⁾ Bevestiging van de identiteit van de verbinding door middel van twee product-ionen.

* Metaboliet van clofibraat.

Resultaten en aanvullende methodekarakteristieken

De reproduceerbaarheid van de methode is bepaald door bij de extractie van iedere serie monsters een controlemonster mee te nemen waarin geneesmiddelen aan leidingwater zijn toegevoegd. De extracten van deze recovery-experimenten zijn op verschillende dagen geanalyseerd.

Voor de recovery wordt onderscheid gemaakt tussen de geneesmiddelen waarvoor interne standaarden (= isotoopgelabelde geneesmiddelen) beschikbaar zijn en die waarvoor deze niet beschikbaar zijn. Bij de eerste groep stoffen wordt de concentratie in elk monster gecorrigeerd voor de recovery. Voor de overige geneesmiddelen wordt de concentratie niet gecorrigeerd. Dit betekent dat de gemeten concentraties van de eerste groep (isotoopgelabelde) geneesmiddelen de werkelijkheid beter benaderen.

Deze methodekarakteristieken van de LC-MS/MS-methode staan weergegeven in Tabel 2.2. De detectielimieten voor de stoffen is 10 ng/l, behalve voor ibuprofen, iopromide (25 ng/l) en voor iopamiodol, iohexol en erythromycine (50 ng/l).

Door het aanzuren van water vindt er de-acetylering van acetylsalicylzuur plaats. Deze verbinding worden daarom gedetecteerd als salicylzuur.

De onderste analysegrens voor de stof 17- α ethynil estradiol was 200 ng/l. Het laboratorium voor Analytisch Voedings- en Residu Onderzoek (ARO) van het RIVM heeft een GC-MS-methode beschikbaar waarmee voor deze stof een bepalinggrens van 10 ng/l kan worden bereikt (onderzoeksplan ARO 4.2006.30). In 'schone monsters' kan een factor 2 tot 5 lager gekwantificeerd worden.

De stoffen genoemd in Tabel 2.1 zijn opgenomen in het meetprogramma, zoals dat uitgevoerd is in het kader van het project 'Verkennde metingen- meetprogramma geneesmiddelen'.

2.2 Meetprogramma

In het meetprogramma, weergegeven in Tabel 2.3, zijn tien drinkwaterproductielocaties opgenomen waar drinkwater uit oppervlaktewater wordt bereid.

Voor deze pompstations zijn monsters 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 zeven pompstations waar oevergrondwater tot drinkwater wordt gezuiverd zijn monsters ruwwater en drinkwater genomen. Oevergrondwater is grondwater gemengd met oppervlaktewater dat via de oever infiltreert (oeverfiltraat). De reistijden van het oppervlaktewater naar het onttrekkingspunt door de oever en het percentage oeverfiltraat kunnen per locatie sterk verschillen. Als controlegroep zijn bij vijf grondwaterpompstations monsters ruwwater en drinkwater genomen. In grondwater worden in principe geen antropogene verontreinigingen als geneesmiddelen verwacht. Deze groep is in vergelijking met het meetprogramma 2002 met twee kwetsbare winningen uitgebreid. De intrinsieke eigenschappen van de bodem bij kwetsbare winningen zijn zodanig dat stoffen relatief gemakkelijk kunnen uitspoelen naar het grondwater. Tevens is één rioolwaterzuiveringsinstallatie (rwzi) bemonsterd. De bemonstering is uitgevoerd volgens de standaardprocedures (ISO-certificaat).

Het meetprogramma is in de herfst van 2005 (25 oktober - 24 november) en in het voorjaar van 2006 (27 maart - 12 mei) uitgevoerd. In 2005 zijn 69 monsterpunten (inclusief één rwzi)

bemonsterd; er zijn tien duplomonsters genomen. In 2006 is er op pompstation Rotterdam-Berenplaat een monsterpunt bijgekomen. De zuivering is eind 2005 ingrijpend gewijzigd. De hoofddesinfectie met chloor is vervangen door UV-straling.

Tabel 2.3 Meetprogramma geneesmiddelen in drinkwater(bronnen).

Productielocatie	Soort water	Aantal meetpunten 2005	Aantal meetpunten 2006
Rotterdam-Berenplaat	Oppervlaktewater	4	5
Rotterdam-Kralingen ¹⁾	Oppervlaktewater	5	5
Amsterdam-Weesperkarspel	Oppervlaktewater	5	5
Amsterdam-Leiduin	Oppervlaktewater	5	5
Weerseloseweg	Oppervlaktewater	5	5
Scheveningen	Oppervlaktewater	3	3
Heel	Oppervlaktewater	3	3
Haamstede	Oppervlaktewater	2	2
Andijk	Oppervlaktewater	5	5
Groningen – De Punt	Oppervlaktewater/grondwater	3	3
Engelse Werk	Oevergrondwater	2	2
Leersum	Oevergrondwater	2	2
Nijmegen-Nieuwe Markstraat	Oevergrondwater	2	2
Lekkerkerk	Oevergrondwater	2	2
Hendrik-Ido-Ambacht	Oevergrondwater	3	3
Ridderkerk	Oevergrondwater	3	3
Zwijndrecht	Oevergrondwater	4	4
Noordbargeres	Grondwater	2	2
Amersfoort	Grondwater	2	2
Groenekan	Grondwater	2	2
Boxmeer	Grondwater	2	2
Vierlingsbeek	Grondwater	2	2
De Bilt rwzi	Effluent	1	1

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 1, Tabel B1 Metingen 2005 en Tabel B2 Metingen 2006. In totaal zijn zestien geneesmiddelen frequent of incidenteel in de monsters aangetroffen. Zes stoffen zijn in geen enkel monster aangetroffen (uitgezonderd het monster effluent van een rioolwaterzuivering).

Zie voor de analysekarakteristieken, zoals onder andere de recovery, hoofdstuk 2. De detectiegrens voor de meeste stoffen is 10 ng/l. Voor de volgende stoffen is de detectiegrens hoger: ibuprofen en iopromide (25 ng/l), erythromycine, iohexol en iopamidol (50 ng/l) en etynil estradiol in het programma 2005 (200 ng/l).

Tabel 3.1 Maximummeetwaarden (ng/l) van het meetprogramma geneesmiddelen in 2005 en 2006 (<dl: lager dan de detectielimiet, zie voor detectielimieten paragraaf 3.2).

Geneesmiddel	Oppervlaktewater	Oevergrondwater	Grondwater	Zuivering	Drinkwater
Salicylic acid	65	37	56	87	122
Clofibric acid	< dl	14	91	18	136
Chloramphenicol	13	< dl	< dl	< dl	13
Ibuprofen	53	< dl	< dl	38	28
Iopromide	177	< dl	< dl	131	36
Sulfamethoxazole	160	< dl	14	86	25
Paracetamol	27	< dl	11	12	33
Fenazon	132	152	81	59	29
Metoprolol	67	< dl	< dl	29	26
Ifosfamide	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Bezafibrate	32	< dl	14	11	20
Diclofenac	84	< dl	12	10	18
Prozac	11	< dl	21	< dl	10
Ethynil estradiol	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Iopamidol	168	< dl	< dl	89	< dl
Iohexol	183	< dl	< dl	114	57
Sotalol	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Lincomycin	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Bisoprolol	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Carbamazepine	198	83	< dl	99	25
Erythromycin	< dl	< dl	< dl	< dl	< dl
Fenofibrate	23	< dl	24	< dl	21

Uit de gegevens blijkt dat vooral in grondwater en drinkwater in 2005 meer stoffen zijn aangetoond dan in 2006. Voor grondwater betreft het één locatie, voor drinkwater betreft het meerdere monsterpunten. Een verklaring voor deze verschillen is moeilijk te geven. Opgemerkt wordt dat het veelal lage concentraties betreft.

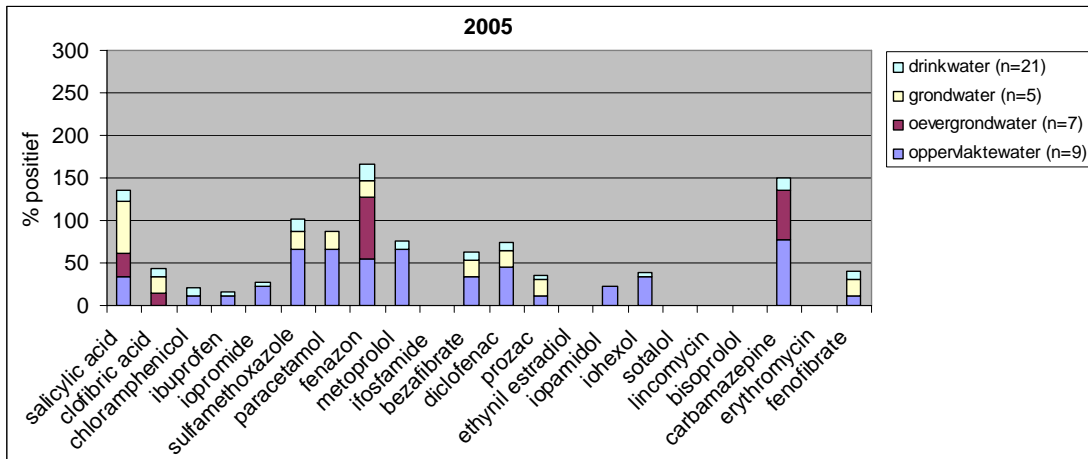
In het effluent van de rioolwaterzuivering zijn in 2005 veertien en in 2006 negen stoffen van de 22 stoffen aangetoond. Opvallend is de hoge concentratie carbamazepine (circa 1800 ng/l) en het niet aantreffen van ethynil estradiol, het synthetisch hormoon uit de anticonceptiepil. Deze gegevens zijn niet in de tabellen opgenomen omdat het slechts twee monsters betreft. De gegevens zijn vermeld in Bijlage 1.

In Tabel 3.3 wordt weergegeven welke geneesmiddelen vaak, minder vaak of helemaal niet in drinkwatermonsters zijn aangetoond. Vier stoffen (salicylzuur, fenazon sulfamethoxazole en carbamazepine) komen vaak (> 10%) voor en zeven stoffen zijn niet aangetoond.

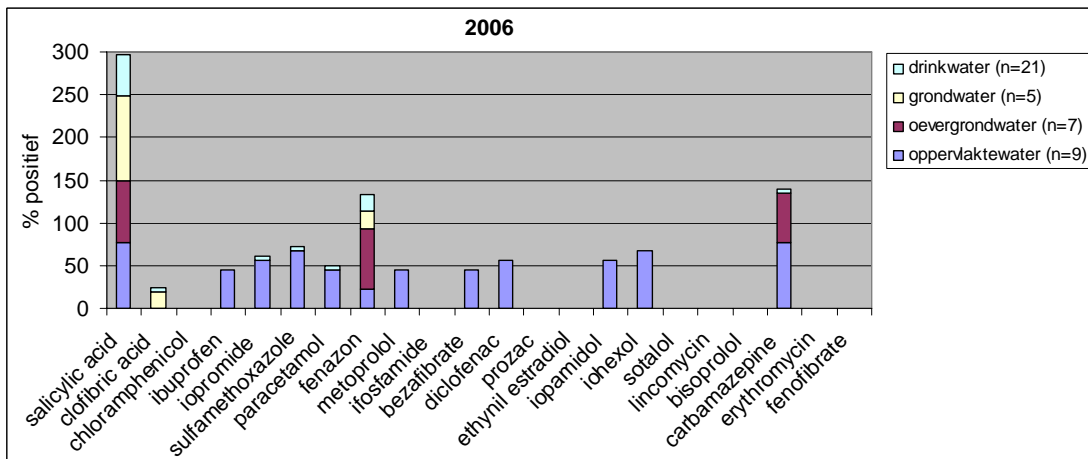
Tabel 3.3 Percentage drinkwatermonsters dat geneesmiddel bevat in 2005/2006.

Geneesmiddel	Geneesmiddelen groep	Drinkwater totaal (n=42)	Drinkwater uit grondwater (n=10)	Drinkwater uit oevergrond water (n=14)	Drinkwater uit oppervlakte water (n=18)
Salicylic acid	Pijnstillers	31	40	29	28
Fenazon	Pijnstillers	19	20	43	0
Sulfamethoxazole	Antibiotica	10	10	0	17
Carbamazepine	Anti-epileptica	10	0	14	11
Clofibrac acid	Hart- en vaatmiddelen	7	20	7	0
Chloramphenicol	Antibiotica	5	10	0	6
Iopromide	Röntgencontrastmiddelen	5	0	0	11
Metoprolol	Hart- en vaatmiddelen	5	0	7	6
Bezafibrate	Hart- en vaatmiddelen	5	10	0	6
Diclofenac	Pijnstillers	5	10	0	6
Fenofibraat	Hart- en vaatmiddelen	5	10	0	6
Ibuprofen	Pijnstillers	2	0	7	0
Paracetamol	Pijnstillers	2	0	7	0
Prozac	Anti-depressiva	2	0	0	6
Iohexol	Röntgencontrastmiddelen	2	0	0	6
Ifosfamide	Middelen tegen kanker	0	0	0	0
Ethynil estradiol	Oestrogenen	0	0	0	0
Iopamidol	Röntgencontrastmiddelen	0	0	0	0
Sotalol	Hart- en vaatmiddelen	0	0	0	0
Lincomycin	Antibiotica	0	0	0	0
Bisoprolol	Hart- en vaatmiddelen	0	0	0	0
Erythromycin	Antibiotica	0	0	0	0

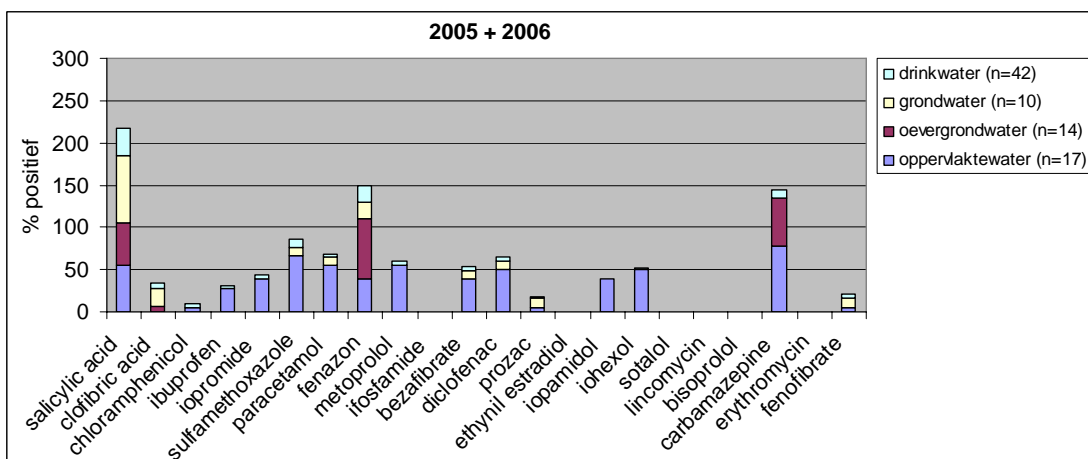
In de Figuren 3.1, 3.2, en 3.3 worden de resultaten per watersoort weergegeven. Hieruit blijkt dat het aantal positieve monsters in het najaar van 2005 hoger was dan in het voorjaar van 2006. De figuren geven een kwalitatief beeld; per locatie is eenmaal een monster genomen. De concentraties zijn laag, in een aantal gevallen juist boven de detectiegrens.



Figuur 3.1 Percentage positieve monsters per watersoort en per geneesmiddel, najaar 2005.



Figuur 3.2 Percentage positieve monsters per watersoort en per geneesmiddel, voorjaar 2006.



Figuur 3.3 Percentage positieve monsters per watersoort en per geneesmiddel, 2005 en 2006.

3.3 Effecten van de zuivering

In de volgende figuren worden de meetgegevens weergegeven voor productielocaties van oevergrondwater (Hendrik-Ido-Ambacht, Ridderkerk, Zwijndrecht). Voor oppervlaktewater (spaarbekkens) worden de meetgegevens weergegeven voor Rotterdam-Kralingen en Rotterdam-Berenplaat (bron Maaswater), Andijk (bron IJsselmeer). Voor oppervlaktewater (infiltratie) worden de meetgegevens weergegeven voor Scheveningen (bron Afgedamde Maas), Amsterdam-Leiduin (bron Lekkanaal/Rijn), Heel (bron Maas) en Haamstede (bron Haringvliet). Voor grondwater worden de meetgegevens van pompstation Groenekan gepresenteerd. Er is voor deze locaties gekozen omdat de resultaten voldoende interessant zijn om in een figuur weer te geven. Alle meetgegevens zijn weergegeven in Bijlage 1. De meetresultaten in monsters genomen na de zuiveringstappen zijn indicatief: alleen de positieve resultaten worden getoond. De balkjes in de figuren geven individuele metingen weer. De metingen van 2005 en 2006 zijn zoveel mogelijk in dezelfde figuur weergegeven.

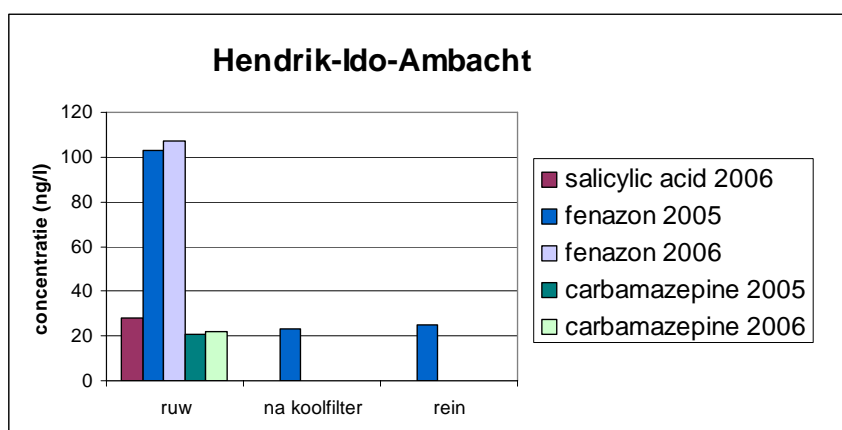
Oevergrondwater

In de Figuren 3.4a-c zijn de resultaten weergegeven voor drie oevergrondwaterwinningen die alle langs dezelfde rivier liggen.

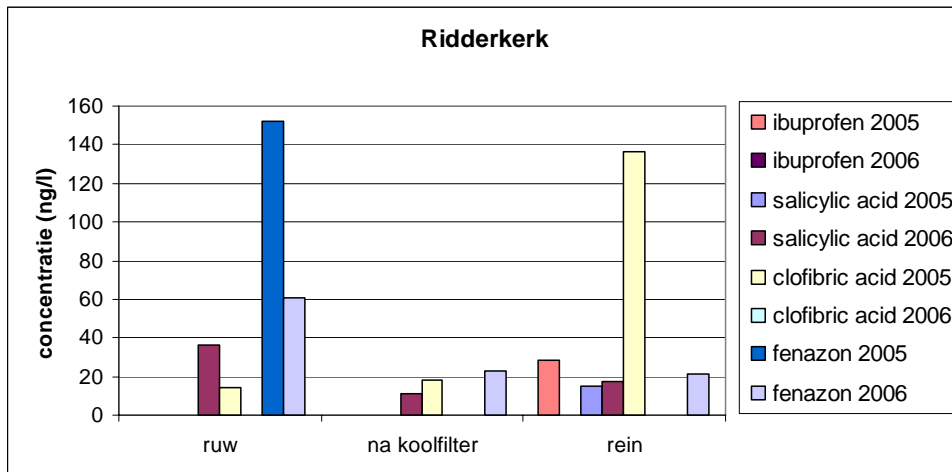
In Figuur 3.4a (Hendrik-Ido-Ambacht) valt de stof fenazon op, deze stof wordt in relatief hoge concentraties aangetroffen in de grondstof. Uit de resultaten blijkt dat de stof met actiefkoolfiltratie voor een groot deel wordt verwijderd, maar desondanks eenmaal in drinkwater is aangetoond.

In Figuur 3.4b (Ridderkerk) is fenazon ook in het ruwe water aangetroffen in een relatief hoge concentratie. Het effect van actiefkoolfiltratie is vergelijkbaar met Figuur 3.4a. Opvallend is hier de relatief hoge waarde voor de metaboliet clofibrinezuur in het drinkwater. De stof is wel in de bron aangetoond, maar in een veel lagere concentratie.

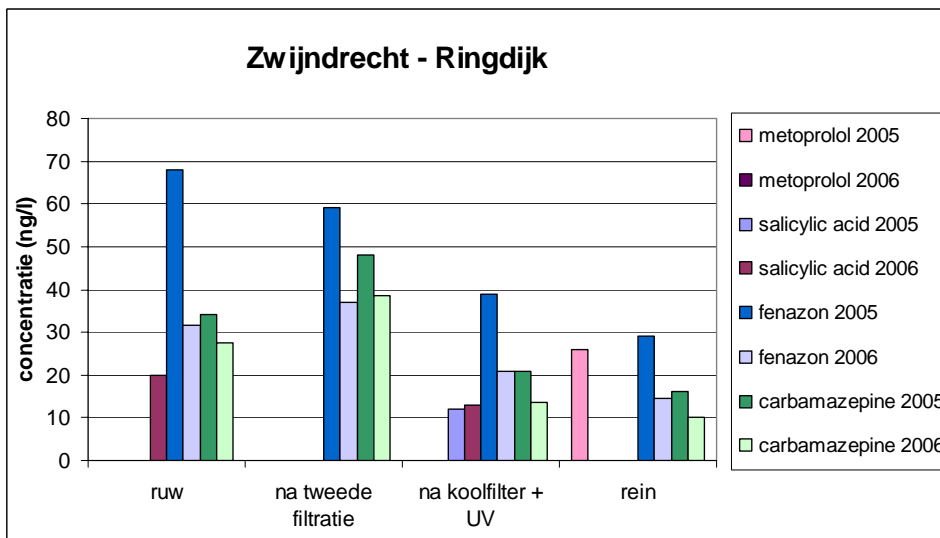
In Figuur 3.4c (Zwijndrecht) komt voor fenazon hetzelfde beeld naar voren als in Figuren 3.4a en b. Opvallend is hier de aanwezigheid van carbamazepine in alle monsters. Voor beide stoffen geldt dat na actiefkoolfiltratie en UV de concentraties wel lager, maar nog wel aantoonbaar aanwezig zijn.



Figuur 3.4a Geneesmiddelen op pompstation Hendrik-Ido-Ambacht.



Figuur 3.4b Geneesmiddelen op pompstation Ridderkerk.

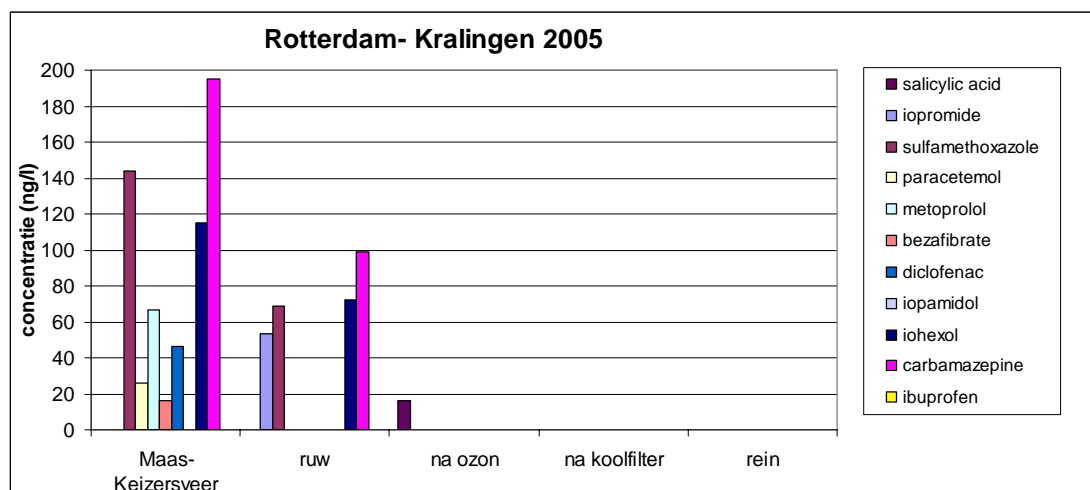


Figuur 3.4c Geneesmiddelen op pompstation Zwijndrecht.

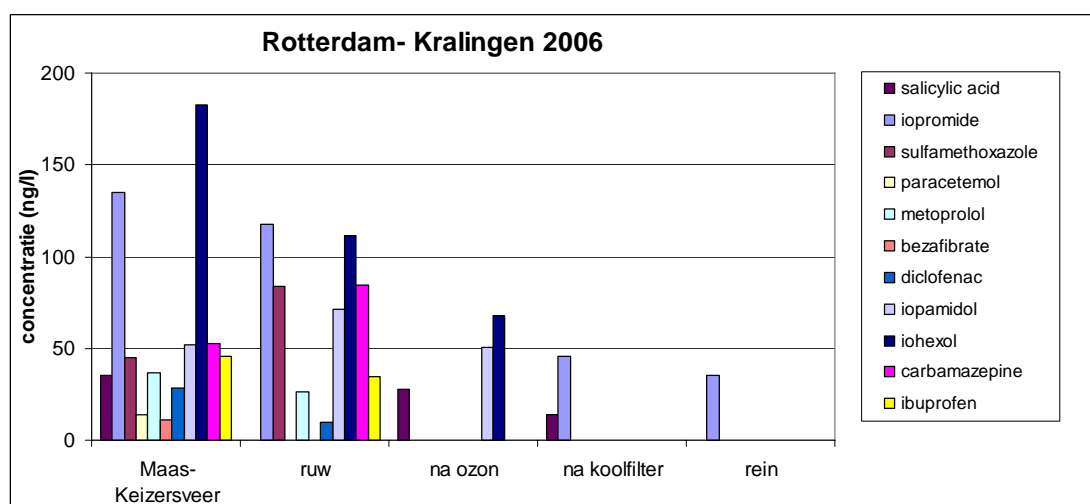
Oppervlaktewater (spaarbekken)

In de Figuren 3.5a-e zijn de resultaten weergegeven voor de oppervlaktewaterwinningen met een directe zuivering voorzien van een spaarbekken.

Figuur 3.5a (Rotterdam-Kralingen 2005) geeft aan dat er in de Maas (voor de spaarbekkens) relatief hoge concentraties sulfamethoxazol en carbamazepine zijn aangetroffen. In het ruwe water na passage van de spaarbekkens zijn de stoffen, door afvlakking van de concentratie, nog wel aanwezig, maar in het drinkwater niet meer. Figuur 3.5b (Rotterdam-Kralingen 2006) geeft voor sulfamethoxazol en carbamazepine een soortgelijk beeld, zij het dat de concentraties lager zijn. Opvallend in deze figuur is het voorkomen van de röntgencontrastmiddelen iopromide, iopamidol en iohexol. Alleen iopromide is in drinkwater boven de detectielimiet van 25 ng/l aangetroffen. Uit de figuren blijkt dat in 2005 in het rivierwater van de Maas minder stoffen aanwezig zijn dan in 2006.

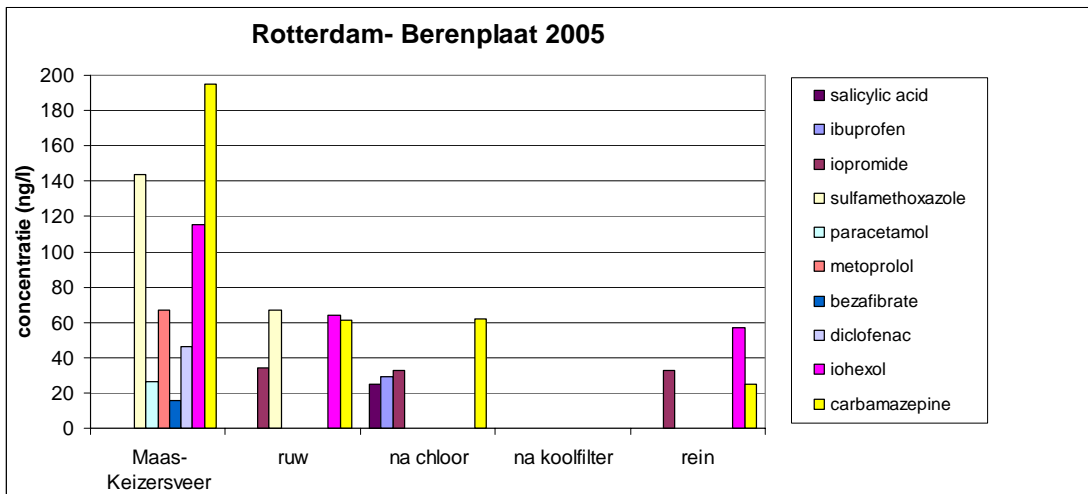


Figuur 3.5a Geneesmiddelen op pompstation Kralingen in Rotterdam in 2005.

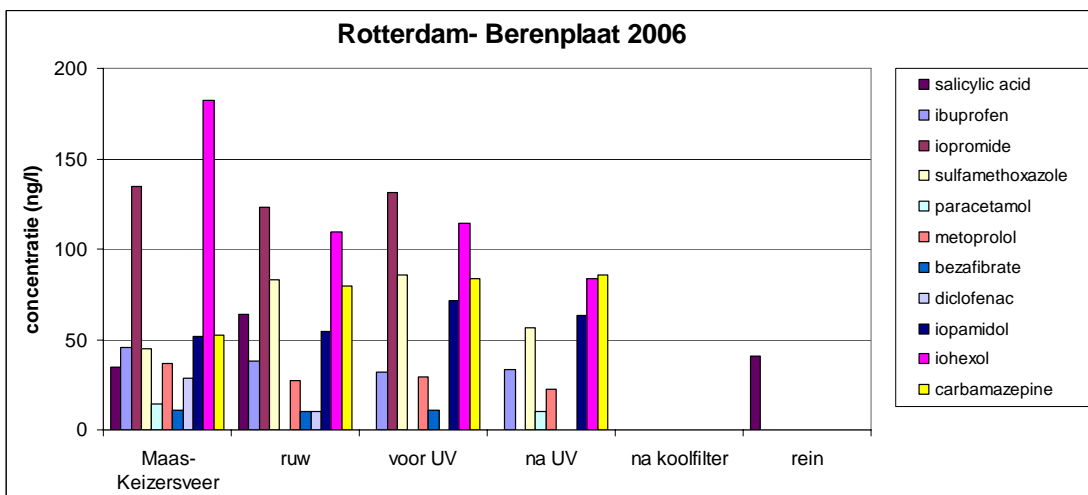


Figuur 3.5b Geneesmiddelen op pompstation Kralingen in Rotterdam in 2006.

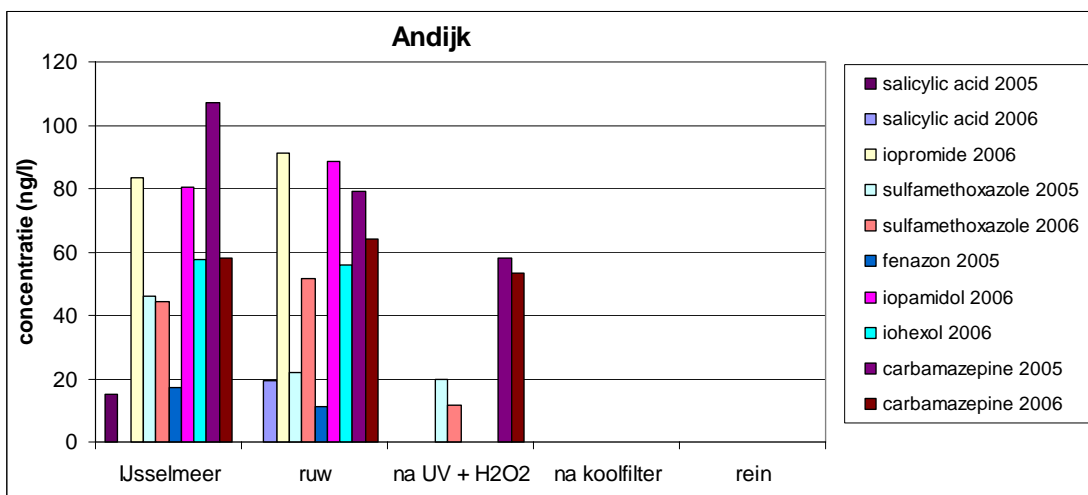
Figuur 3.5c geeft de resultaten weer voor pompstation Berenplaat in Rotterdam in 2005, voor de in gebruik name van de UV-installatie die primair bedoeld is als barrière voor micro-organismen. Het doseren van chloor is vervangen door UV-straling. Uit Figuur 3.5c blijkt dat na chlooring nog enkele stoffen aanwezig zijn, na actiefkoolfiltratie zijn geen stoffen aanwezig; in drinkwater worden twee röntgencontrastmiddelen en carbamazepine aangetoond. In 2006 (Figuur 5d) zijn monsters genomen voor en na de UV-straling. Hieruit blijkt dat met name de persistente stoffen (röntgencontrastmiddelen, behalve iopromide) en carbamazepine na de UV-straling nog aanwezig zijn. In drinkwater, na de actiefkoolfiltratie, is alleen salicylzuur aangetoond.



Figuur 3.5c Metingen geneesmiddelen voor pompstation Berenplaat in Rotterdam in 2005.



Figuur 3.5d Metingen geneesmiddelen voor pompstation Berenplaat in Rotterdam in 2006.



Figuur 3.5e Metingen geneesmiddelen voor pompstation Andijk in 2005 en 2006.

Figuur 3.5e geeft de resultaten op pompstation Andijk weer. De resultaten van beide meetprogramma's zijn in één figuur weergegeven. Hier wordt water van het IJsselmeer ingenomen na verblijf in een bekken. Eind 2004 is de UV/H₂O₂-installatie in bedrijf genomen

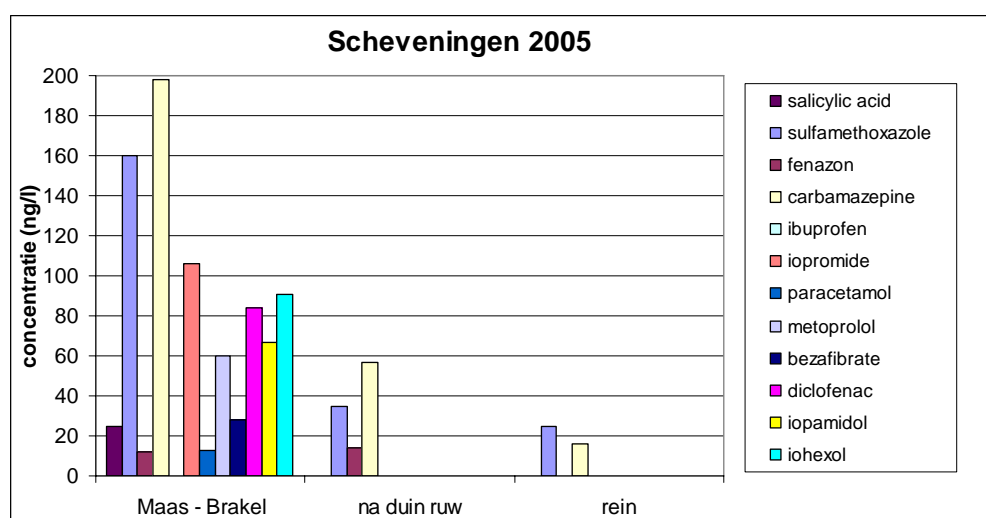
bedoeld voor oxidatie van microverontreinigingen en als barrière voor micro-organismen. Uit de resultaten blijkt dat sulfamethoxazol en carbamazepine in beide monsters na de UV nog werden aangetoond. Na actiefkoolfiltratie zijn deze stoffen niet meer aangetoond.

Oppervlaktewater (infiltratie)

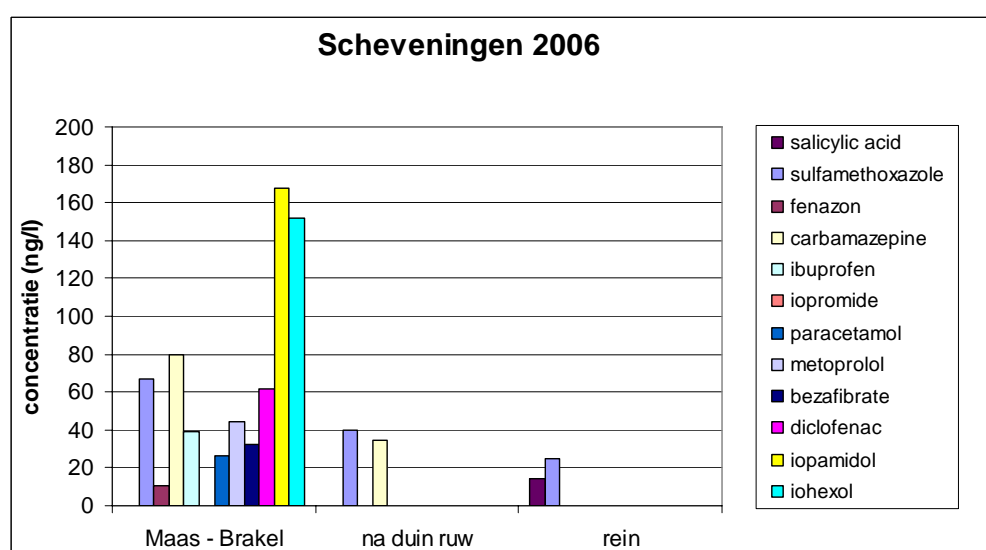
De Figuren 3.6a en 3.6b geven de resultaten weer van pompstation Scheveningen in 2005 en 2006. Voorgezuiverd rivierwater van de Afgedamde Maas wordt na infiltratie in de duinen in Scheveningen tot drinkwater verwerkt. In beide periodes blijkt dat er in het rivierwater een scala van stoffen (tien à elf) aanwezig is. Na duininfiltratie zijn carbamazepine en sulfamethoxazol nog aanwezig, zij het in lagere concentraties dan in het rivierwater.

In het drinkwater zelf is in 2005 en 2006 sulfamethoxazol aangetoond; carbamazepine is alleen in 2005 aangetoond in concentraties van circa 20 ng/l. In de zuivering worden geen oxidatieve technieken toegepast waarbij geneesmiddelen kunnen worden verwijderd.

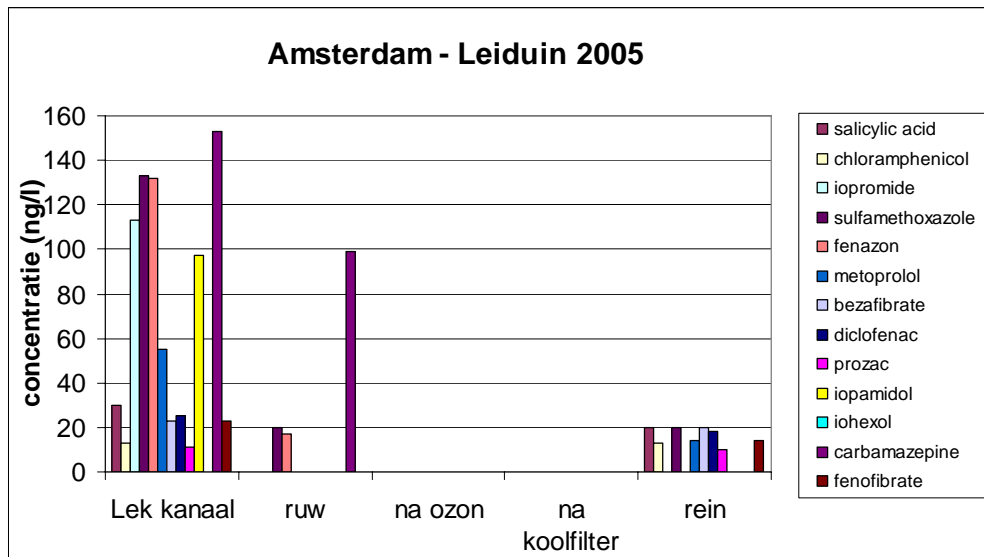
Poederkool wordt wel toegepast, waarmee microverontreinigingen zoals geneesmiddelen kunnen worden verwijderd.



Figuur 3.6a Metingen geneesmiddelen voor pompstation Scheveningen in 2005.

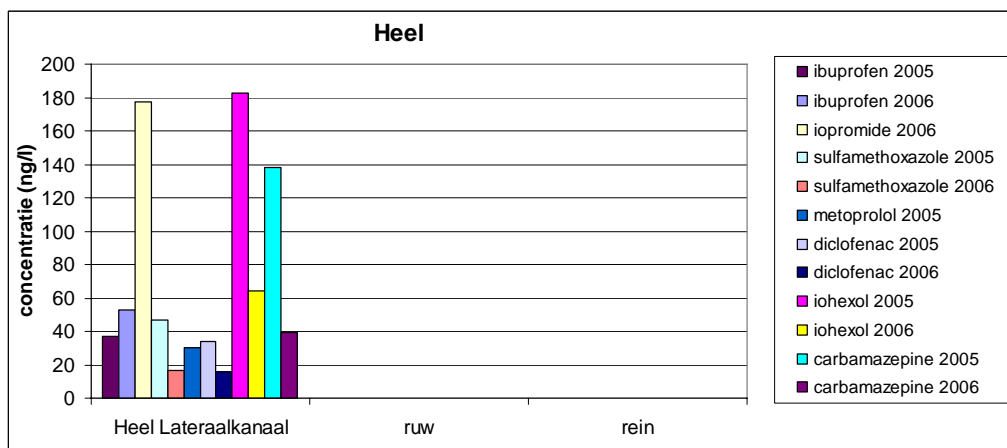


Figuur 3.6b Metingen geneesmiddelen voor pompstation Scheveningen in 2006.



Figuur 3.6c Metingen geneesmiddelen voor pompstation Leiduin nabij Amsterdam in 2005.

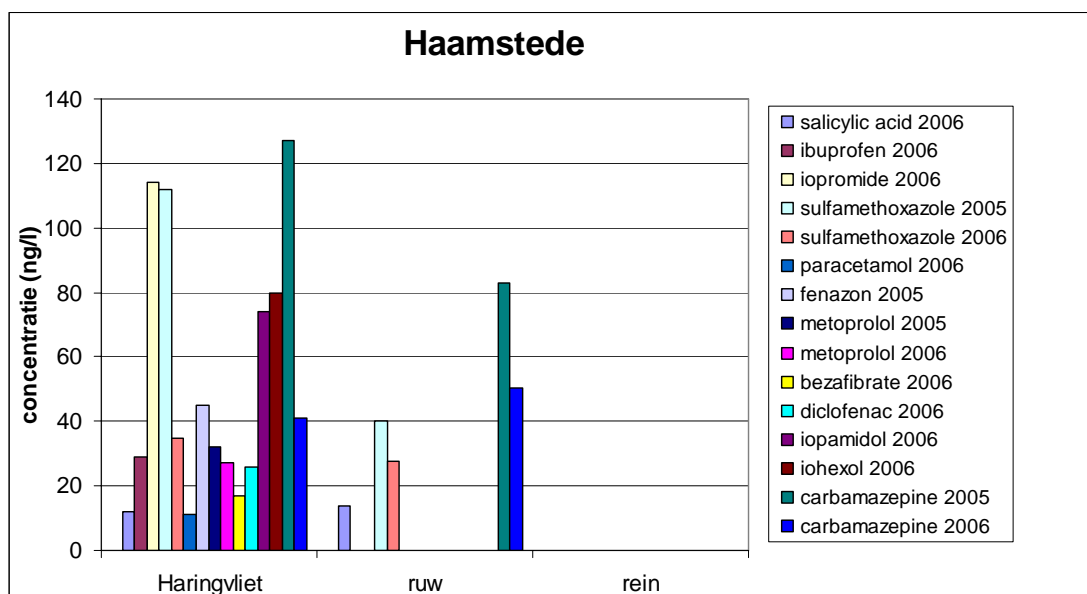
Figuur 3.6c geeft de resultaten voor het pompstation Leiduin nabij Amsterdam weer in 2005. Voorgezuiverd rivierwater van het Lekkanaal (afkomstig van de Rijn) wordt na infiltratie in de duinen in Leiduin tot drinkwater gezuiverd. In het rivierwater (Lekkanaal) worden twaalf stoffen aangetoond (in 2006 – niet weergegeven – negen). Na de duinpassage worden in beide monsters (2005 en 2006) sulfamethoxazol, fenazon en carbamazepine aangetoond. Opvallend is dat in drinkwater (rein) in 2005 sporen (10-20 ng/l) van een achttal stoffen zijn aangetoond, terwijl in de monsters na ozon en actiefkoolfiltratie geen stoffen boven de detectiegrens zijn aangetoond. In 2006 zijn in het monster reinwater geen stoffen aangetoond. Opgemerkt wordt [moet worden] dat het monster reinwater van Leiduin in 2005 het enige monster drinkwater is waarin een spootje prozac is aangetroffen.



Figuur 3.6d Metingen geneesmiddelen voor het Waterproductiebedrijf Heel in 2005 en 2006.

Figuur 3.6d geeft de resultaten voor het waterproductiebedrijf Heel weer in 2005 en 2006. Rivierwater uit het Lateraalkanaal (afkomstig van de Maas) wordt opgeslagen in een voorraadbekken, waarna oeverinfiltratie plaatsvindt. Op de locatie Heel vindt de nazuivering plaats. Uit figuur 3.6d blijkt dat in het rivierwater acht verschillende stoffen zijn aangetoond waarbij de concentraties van de röntgencontrastmiddelen (iopromide en iohexol) het hoogst

zijn. Na de voorzuivering (voorraadbekken en oeverinfiltratie) wordt geen enkele stof meer aangetoond.

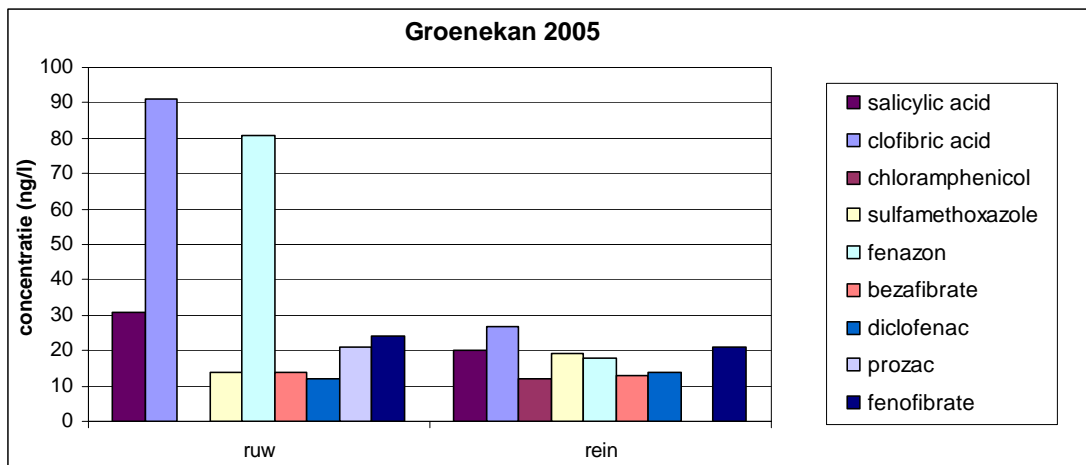


Figuur 3.6e Metingen geneesmiddelen voor pompstation Haamstede in 2005 en 2006.

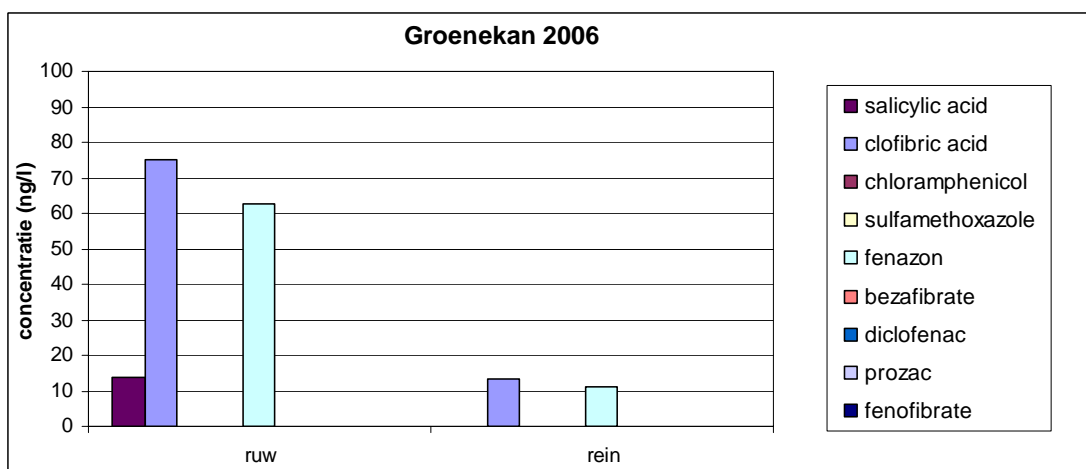
Figuur 3.6e geeft de resultaten voor het pompstation Haamstede weer. Het oppervlaktewater afkomstig uit het Haringvliet wordt voorgezuiverd, wordt vervolgens na duininfiltratie samen met een beperkte hoeveelheid natuurlijk grondwater opgepompt en nagezuiverd tot drinkwater. In de nagezuivering is een ozonisatiestap ten behoeve van desinfectie en een actiefkoolfiltratieopgenomen. Uit de figuur 3.6e blijkt dat in het oppervlaktewater (Haringvliet) twaalf verschillende stoffen zijn aangetoond, waarvan acht alleen in 2006, drie in beide jaren en één alleen in 2005. In het ruwwater na duinpassage worden vooral sulfamethoxazol en carbamazepine aangetoond. In het gezuiverde drinkwater zijn beide stoffen niet meer aangetroffen.

Grondwater

De Figuren 3.7a en 3.7b geven de resultaten voor het pompstation Groenekan weer. Op dit pompstation wordt grondwater als grondstof gebruikt. Het is bekend dat de kwaliteit van het grondwater beïnvloed wordt door rivierwater. De zuivering is enige jaren geleden uitgebreid met een actiefkoolfiltratiesysteem met onder andere als doel het verwijderen van bestrijdingsmiddelen. In 2005 (Figuur 3.7a) zijn acht stoffen aangetoond in het ruwwater en het drinkwater (reinwater). De concentraties zijn, behalve voor clofibrinezuur en fenazon, niet veel hoger dan de detectielimiet. Opvallend is dat de stof clofibrinezuur (metaboliet van clofibrat) alleen in grondwater (relatief hoge concentratie) en oevergrondwater (juist boven de detectielimiet) is aangetoond en niet in oppervlaktewater. In 2006 worden veel minder stoffen aangetoond (Figuur 3.7b); alleen clofibrinezuur en fenazon zijn in ruwwater aanwezig in iets lagere concentraties dan in 2005. In het drinkwater betreft het concentraties juist boven de detectielimiet.



Figuur 3.7a Metingen geneesmiddelen voor pompstation Groenekan in 2005.



Figuur 3.7b Metingen geneesmiddelen voor pompstation Groenekan in 2006.

De Figuren 3.4-3.7 geven een indicatie hoe de concentraties en de aantallen geneesmiddelen tijdens de zuivering veranderen. De meeste stoffen die in oppervlaktewater voorkomen lijken te worden verwijderd. De zuivering van oppervlaktewater gevolgd door een bodeminfiltratie zorgt in het algemeen voor een betere verwijdering dan oppervlaktewater gevolgd door een spaarbekken. In een spaarbekken vindt voornamelijk afvlakking van de concentratie plaats; tijdens infiltratie kan daarnaast ook afbraak van de stoffen en hechting aan bodemmateriaal plaatsvinden. In de nazuivering lijkt de combinatie ozon en actiefkoolfiltratie tot eenzelfde resultaat te leiden als UV-straling en actiefkoolfiltratie. Toch worden in een aantal drinkwatermonsters, meestal lage, concentraties geneesmiddelen aangetoond. Een vergelijking van de monsters na UV-straling bij Rotterdam-Berenplaat en Andijk laat zien dat er bij Andijk minder stoffen worden aangetoond. Bij Andijk wordt UV-straling wel gebruikt als oxidatiestap, bij Rotterdam-Berenplaat niet. Sulphamethoxazol en carbamazepine worden na de UV-straling nog aangetoond op deze locaties. Dit betekent dat niet alle geneesmiddelen volledig met behulp van UV-straling worden verwijderd.

Opgemerkt wordt dat de concentraties in het drinkwater laag zijn en dat op elke locatie slechts tweemaal is bemonsterd.

Experimenten gericht op de verwijdering van geneesmiddelen met behulp van nanofiltratie en actiefkoolfiltratie op pilot plant-niveau hebben voor een aantal geneesmiddelen, waaronder carbamazepine, aangetoond dat de verwijdering door deze combinatie van technieken 99 of >99% is. Hiertoe is aan monsters oppervlaktewater een bekende hoeveelheid van de te

analyseren stof toegevoegd namelijk 25-100 µg/l per stof; de onderste analysegrens van de stoffen was <0,01 µg/l (Heijman et al., 2006).

3.4 Toxicologische limietwaarden

In Bijlage 2 zijn, voor de stoffen iopromide, iohexol en prozac, toxicologische limietwaarden afgeleid. Tevens zijn de afleidingen van de limietwaarden opgenomen van de stoffen van het onderzoek uit 2003. Een drinkwaterlimiet is voor zes stoffen afgeleid. Indien er onvoldoende informatie beschikbaar is, wordt een voorlopige ('provisional') drinkwaterlimiet afgeleid. Dit is voor negentien stoffen gedaan. In Bijlage 2 wordt de procedure met betrekking tot de afleiding van de drinkwaterlimieten beschreven. In Tabel 3.4 worden de limietwaarden vergeleken met de hoogste meetwaarden in drinkwater en de grondstof (oppervlaktewater of (oever)grondwater).

Uit Tabel 3.4 blijkt dat voor elf van de vijftien stoffen die in drinkwater zijn aangetoond de (voorlopige) toxicologische limietwaarde een factor 1000 hoger is dan de hoogste concentratie. Voor acetylsalicylzuur, diclofenac en clofibrinezuur is deze factor circa 200-400. Opgemerkt wordt dat voor acetylsalicylzuur en clofibrinezuur niet de oorspronkelijke stof is geanalyseerd, maar een metaboliet. Een goede vergelijking met de (voorlopige) drinkwaterlimieten is daardoor niet mogelijk.

Tabel 3.4 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	65	122
Bezafibraat	35.000 ¹⁾	32	20
Bisoprolol	1.000 ¹⁾	<dl	<dl
Carbamazepine	50.000 ¹⁾	198	25
Erytromycine	15.000	<dl	<dl
Diclofenac	7.500 ¹⁾	84	18
Clofibrinezuur (Clofibrinezuur)	30.000 ¹⁾	91	136
Metoprolol	50.000 ¹⁾	67	26
Sulphamethoxazol	75.000	160	25
Paracetamol	150.000	27	33
Fenofibrate	50.000 ¹⁾	23	21
Ibuprofen	150.000 ¹⁾	53	28
Chlooramphenicol	Limit of quantification	13	13
Lincomycine	30.000	<dl	<dl
Phenazone	125.000 ¹⁾	152	29
Prozac	10.000 ¹⁾	21	10
Iopamidol ²⁾	415.000.000 ¹⁾	168	<dl
Iopromide ²⁾	250.000.000 ¹⁾	177	36
Iohexol ²⁾	375.000.000 ¹⁾	183	57

1) Voorlopige ('provisional') drinkwaterlimiet (zie Bijlage 2).

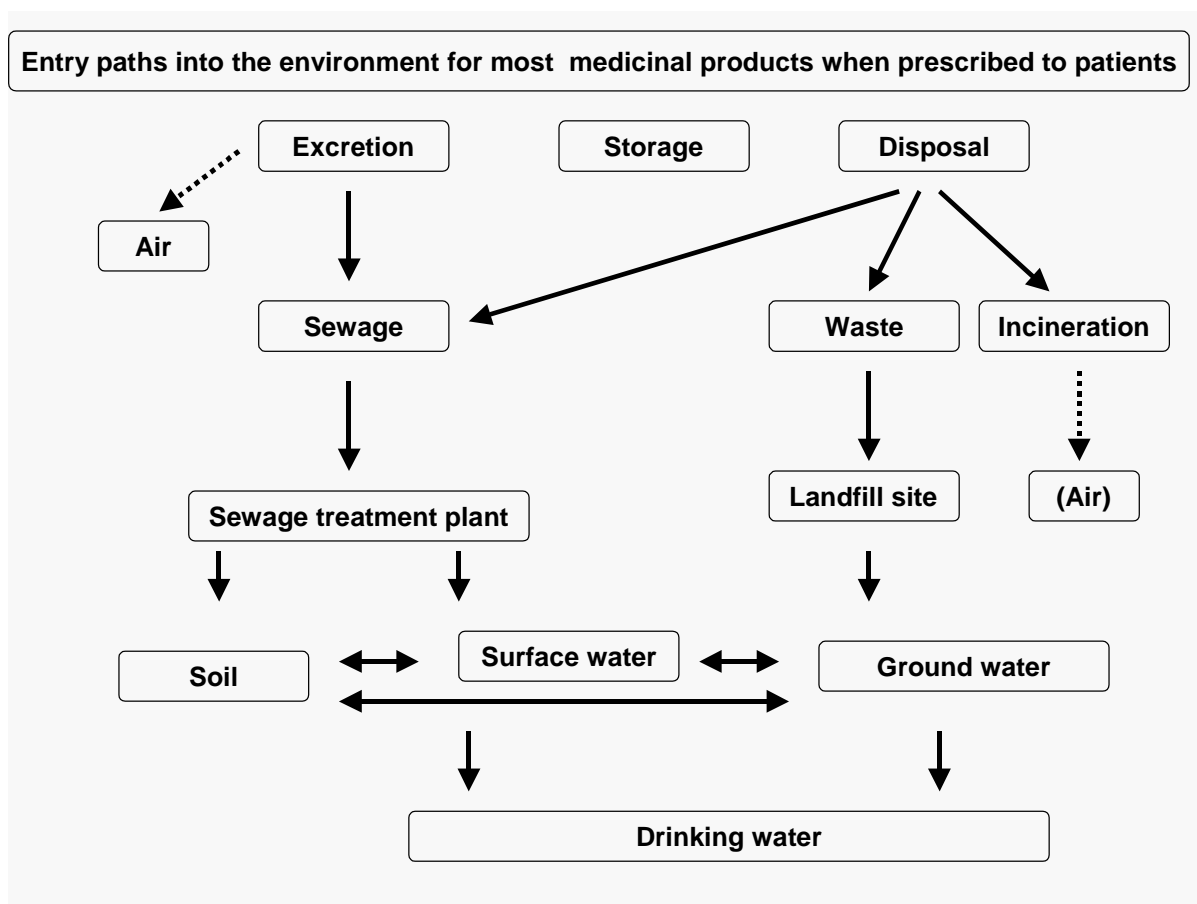
2) Röntgencontrastmiddelen hebben in principe geen effect op het organisme.

Voor het antibioticum chlooramphenicol, een genotoxisch carcinogeen, is het detectieniveau als limietwaarde genoemd (zie Bijlage 2). Chlooramphenicol is niet meer toegelaten als diergeneesmiddel. De stof is driemaal juist boven de detectielimiet aangetoond; de analyse voldoet wel aan de eisen met betrekking tot bevestiging en recovery. De aangetroffen concentratie chlooramphenicol is een factor 1000 lager dan het verwaarloosbaar risico uit een

subchronische studie in muizen (persoonlijke communicatie RIVM/SIR). Met andere woorden: het risico van de aangetoonde concentratie chlooramphenicol is verwaarloosbaar. Voor de overige stoffen die zijn aangetoond, geldt dat de verhouding tussen de limietwaarde en de hoogste meetwaarde in drinkwater boven de 1000 ligt.

Op Europees niveau is aandacht voor de milieuaspecten van humane geneesmiddelen. De EU-richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd door 2004/27/EG, verplicht de aanvrager van een registratie en vergunning voor een geneesmiddel een risicoanalyse voor het milieu te verstrekken. Voor nationale registraties is deze regelgeving ook van toepassing. Het gaat hierbij om de risico's verbonden aan gebruik, opslag en verwijdering van het middel. Hiertoe is een 'Guideline' voorbereid (EMEA, 2006). In Figuur 3.8 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 'Guideline' worden procedures en regelingen uitgewerkt om een risicoanalyse voor het milieu op te stellen.



Figuur 3.8. Schema met de verspreiding van voorgeschreven humane geneesmiddelen in het milieu. (Bron: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Committee for human medicinal products (CHMP) of European Medicines Agency (EMA), Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/4447/00 1-6-2006).

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 2005 (najaar) en 2006 (voorjaar) zijn de geselecteerde locaties bemonsterd. Het meetprogramma is uitgebreid voor wat betreft het aantal stoffen en het aantal meetpunten vergeleken met het onderzoek dat in 2003 is gerapporteerd (Versteegh et al., 2003). Het doel van het meetprogramma is recentere informatie te verzamelen over het vóórkomen van geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen.

In 2002 hebben Kiwa, RIZA, RIWA en RIVM elk een meetprogramma humane en diergeneesmiddelen in water uitgevoerd en hierover gelijktijdig gerapporteerd. Mede naar aanleiding hiervan hebben enkele ministeries onder leiding van het Ministerie van VROM dit thema opgepakt. Een werkgroep onder de paraplu van het Landelijk Bestuurlijk Overleg Water (LBOW) heeft een beleidsbrief opgesteld waarin een aantal maatregelen worden voorgesteld die als doel hebben de belasting van het watermilieu met (dier)geneesmiddelen terug te dringen. De informatie in dit rapport is mede bedoeld ter onderbouwing van de noodzaak van maatregelen.

Het aantal humane geneesmiddelen in het meetprogramma 2005/2006 is ten opzichte van het meetprogramma 2002/2003 verhoogd van dertien naar 22. Het programma is uitgebreid met enkele röntgencontrastmiddelen en bekende stoffen als ethynil estradiol (bestanddeel van de anticonceptiepil) en prozac. De stoffen maken deel uit van verschillende categorieën geneesmiddelen.

De resultaten van het onderzoek (2005/2006) geven aan dat geneesmiddelen incidenteel in drinkwater en bronnen voor drinkwater worden aangetroffen in concentraties tot enkele tientallen nanogrammen per liter. Deze hoeveelheden liggen een factor 200 tot 400 (acetylsalicylzuur, diclofenac en clofibrinezuur) tot meer dan 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 zeer laag tot verwaarloosbaar is. 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 van combinaties van stoffen, en andere effecten, zoals allergieën bij dagelijkse blootstelling aan zeer lage concentraties van deze stoffen.

Er zijn vijftien stoffen in drinkwater aangetoond – een aantal dat hoger is dan in 2002/2003; er zijn nu dan ook negen stoffen meer geanalyseerd. Voor de meeste stoffen geldt dat de concentraties lager zijn dan circa 50 ng/l, behalve voor salicylzuur en clofibrinezuur (circa 125 ng/l). Deze stoffen betreffen niet het geneesmiddel zelf, maar een metabool, waardoor een goede vergelijking niet mogelijk is. De stoffen die in 2002/2003 zijn aangetroffen namelijk (acetyl)salicylzuur (pijnstiller), carbamazepine (anti-epilepticum), clofibrinezuur (hart- en vaatmiddel) en sulphamethoxazol (antibioticum) zijn ook nu aangetoond. De toegepaste analysemethode is vergelijkbaar met die van het onderzoek uit 2002/2003. Van een aantal stoffen is de identiteit bevestigd via een tweede ‘production’. De recovery is voor een deel van de stoffen gecorrigeerd door het toepassen van een isotoopgelabelde interne

standaard (zie Tabel 2.2). Op een aantal meetpunten zijn duplomonsters genomen: de resultaten hiervan kwamen goed overeen. De reproduceerbaarheid van de gehele methode is voldoende. Van de vier stoffen die ook in 2002/2003 aanwezig waren, is de bevestiging van de identiteit van salicylzuur niet mogelijk, omdat er geen tweede 'production' is.

In de drinkwaterbronnen (oppervlaktewater en oevergrondwater) zijn zestien van de 22 onderzochte stoffen aangetoond. Deze concentraties zijn in alle gevallen lager dan de limietwaarden; echter de marges zijn minder groot dan voor drinkwater.

Het zuiveringsproces is in staat de concentraties in het eindproduct aanmerkelijk te verlagen; dit betekent echter niet dat alle stoffen volledig worden verwijderd. Het lijkt aannemelijk dat een combinatie van oxidatie (ozon of een hoge dosis UV-straling in combinatie met waterstofperoxide) met adsorptie (actiefkoolfiltratie) het beste resultaat geeft. Een bodempassage lijkt de meeste stoffen te verwijderen, hoewel carbamazepine en sulfamethoxazole niet volledig worden verwijderd.

Deze informatie is echter gebaseerd op twee bemonsteringen onder praktijkomstandigheden. De gemeten concentraties zijn laag en het gedrag van de stoffen in de zuivering is bij de twee bemonsteringen niet altijd hetzelfde. De resultaten geven een indicatie van de aanwezigheid van geneesmiddelen in de grondstof, het eindproduct en het gedrag tijdens de zuivering.

Een vergelijking met het onderzoek uit 2002/2003 geeft aan dat de destijds aangetoonde geneesmiddelen nu ook worden aangetoond, maar er worden ook meer geneesmiddelen aangetoond. De concentraties zijn van hetzelfde niveau, namelijk enkele tientallen ng/l. In de grondstof zijn de niveaus hoger, namelijk enkele tientallen nanogrammen per liter. Een vergelijking met de meetgegevens (REWAB-data over 2005) van de waterbedrijven, die geneesmiddelen analyseren, geeft aan dat de resultaten voor de bronnen (rivierwater) grotendeels overeenkomen.

De resultaten van het onderzoek 2005/2006 komen overeen met de studies die RIZA, Kiwa RIWA en RIVM in 2003 hebben gepubliceerd (Noij et al., 2003).

De stof ethynil estradiol, de werkzame stof uit de anticonceptiepil, is in geen enkel monster aangetoond (detectielimiet 10 ng/l), dus ook niet in het effluent van de rioolwaterzuivering. In de LOES-studie was 6 ng/l de hoogste concentratie in huishoudelijk afvalwater (Vethaak, 2002). De resultaten uit beide studies komen overeen. De stof prozac is viermaal (waarvan eenmaal in het effluent van de rioolwaterzuivering) aangetoond rond de detectiegrens. In Groot-Brittannië was er in 2004 veel publiciteit over het aantreffen van deze stof in oppervlaktewater en mogelijk ook drinkwater. Meetgegevens zijn niet beschikbaar.

4.2 Conclusies

- Van de 22 in het RIVM-onderzoek geanalyseerde geneesmiddelen zijn vijftien stoffen incidenteel aangetoond in drinkwater. De concentraties liggen een factor 200 - >1.000 lager dan de afgeleide (voorlopige) drinkwaterlimieten. Hieruit volgt dat het risico voor de consument op basis van dit onderzoek en de beschikbare toxicologische kennis zeer klein tot verwaarloosbaar is.
- In de drinkwaterbronnen; oppervlaktewater en in afnemende mate oevergrondwater en grondwater wordt een groter aantal stoffen dan in het drinkwater zelf, in beide monsternamperiodes aangetroffen in enkele tientallen tot honderden nanogrammen. De

- risico's van deze niveaus voor de volksgezondheid zijn, op basis van de limietwaarden, klein tot verwaarloosbaar. De factor tussen de limietwaarden en de concentraties is echter kleiner dan bij drinkwater.
- De risicoschatting is gedaan op basis van toxicologische gegevens. De toelatingsprocedure voor humane geneesmiddelen gaat volgens een andere procedure dan voor chemische stoffen niet zijnde geneesmiddelen, milieuaspecten worden niet meegewogen. 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 22 onderzochte stoffen zijn er zes in geen enkel monster aangetoond.
- In het effluent van de rioolwaterzuivering (twee monsters) zijn veertien respectievelijk negen stoffen aangetroffen in tientallen tot honderden nanogrammen per liter. Vooral de relatief hoge concentratie carbamazepine in beide monsters van dezelfde installatie (circa 1750 ng/l) valt op.
- Een drinkwaterzuivering bestaand uit een combinatie van oxidatie (ozon of een hoge dosis UV-straling) met adsorptie (actiefkoolfiltratie) lijkt op basis van dit onderzoek de hoogste verwijdering op te leveren.
- In vergelijking met het RIVM-onderzoek uit 2003 zijn er relatief meer stoffen in drinkwater aangetoond.
- Het Ministerie van VROM heeft een aantal acties aangekondigd om de belasting van het milieu, met name water, te verminderen. De resultaten uit dit onderzoek ondersteunen de noodzaak van deze acties.

4.3 Aanbevelingen

- Resultaten van dit onderzoek naar geneesmiddelen in het milieu zullen onder de aandacht gebracht worden van de interdepartementale werkgroep en de stakeholders, waaronder de drinkwatersector.
- De stoffen die in dit onderzoek in de bronnen zijn aangetroffen dienen, voor zover dat nog niet het geval is, te worden opgenomen in de reguliere meetprogramma's voor de drinkwaterinnamepunten ter bewaking van de kwaliteit. De resultaten dienen ter informatie aan de VROM-Inspectie te worden gestuurd.
- De stoffen die in de drinkwaterbronnen zijn aangetoond, dienen te worden gemeten in het drinkwater dat uit de betreffende bron is geproduceerd. Op basis hiervan kan een beter onderbouwde communicatie met de consument plaatsvinden die kan bijdragen aan de risicoperceptie.
- In de beleidsbrief van de interdepartementale werkgroep onder leiding van het Ministerie van VROM worden een aantal activiteiten voorgesteld om de emissie van (dier)geneesmiddelen naar water te verminderen. De betreffende ministeries zullen deze activiteiten op korte termijn samen met de stakeholders dienen op te pakken. Aanbevolen wordt het effect op de waterkwaliteit te monitoren en de resultaten gericht op de betrokken partijen te publiceren.
- 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.

- 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.
- Derksen, A. en J. Roorda (2005), Ketenganalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu. Grontmij nr. 13/9908421/JW
- EMA (2006), Note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use Committee for proprietary medicinal products (CPMP) of European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA). EMA/CHMP/SWP/4447/00 1-6-2006.
- Heijman, S., L. Sheng, P. Wessels en J.C. van Dijk (2006). Nieuwe zuiveringsopzet voor directe behandeling oppervlaktewater tot drinkwater. H₂O nr. 17, pp. 43-46.
- IAWR (2003), IAWR-Rijn memorandum. IAWR, Nieuwegein
- Kiwa (2000), Mons M.N., J. van Genderen en A.M. van Dijk-Looijaard, Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. Kiwa, Nieuwegein.
- Mons, M.N., A. Hogenboom en T.H.M. Noij (2003), Pharmaceuticals and drinking water supply in the Netherlands. Kiwa report nr BTO 2003.040. Kiwa Water Research Nieuwegein.
- Montforts, M.H.M.M., H.F.M.W. van Rijseick, A.A. Freriks, A.M. Keessen en S. Wuijts (2006), De relatie tussen productregistratie en waterkwaliteitsregelgeving: geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. RIVM rapport 601200003/2006.
- Noij, Th., M. Mons, A. Versteegh en P. Stoks (2003), Geneesmiddelen en de drinkwatervoorziening in Nederland. H₂O nr. 22, p. 17.
- RIWA/RIZA (2001), J.G.M., Derksen, G.M. van Eijnatten, J. Lahr, P. vander Linde en A.G.M. Kroon, Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. RIZA rapport 2001.051.
- RIWA-Rijn (2006). Jaarrapport 2005 De Rijn. RIWA Nieuwegein.
- Roorda, J.H. en J.G.M. Derksen (2006), Emissiereductie van humane geneesmiddelen naar watermilieu Grontmij referentienummer I&M-99053802.
- Sacher, F. en P. Stoks (2003), Pharmaceutical residues in waters in the Netherlands RIWA, Nieuwegein. www.riwa.org 31-05-2007.
- Schrap, S., G.B.J. Rijs, M.A. Beek, J.F.N. Maaskant, J. Staeb, G. Stroomberg en J. Tiesnitsch (2003), Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. RIZA rapport 2003.023. www.riza.nl 31-05-2007.
- Snijdelaar, M., C. Leijen, J. Lambers en T. Brandwijk (2006). Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. LNV-Directie Kennis, rapportnr. 2006/060.

Van Vlaardingen, P.L.A. en M.H.M.M. Montforts (1999). Geneesmiddelen in het milieu. Twee verkennende studies samengevat. RIVM rapport 734301017, RIVM, Bilthoven.

Versteegh, J.F.M., A.A.M. Stolker, W. Niesing en J.J.A. Muller (2003), Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. RIVM rapport 703719004, RIVM, Bilthoven.

Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiters, A. Gerritsen en J. Lahr (2002), Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of The Netherlands. RIZA/RIKZ rapport 2002.001 Lelystad, Den Haag.

VROM (2006), Toekomst Agenda Milieu. VROM rapportnummer 6139.

VROM (2007), Beleidsbrief Geneesmiddelen in het milieu. 28808 Wijziging van de Wet op de waterhuishouding en de Wet milieubeheer ten behoeve van de implementatie van richtlijn nr. 2000/60/EG van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 23 oktober 2000 tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid (PbEG L 327) (Implementatiewet EG-kaderrichtlijn water). VROM Briefnr. 39 Kenmerk BWL/2007011956, 21 februari 2007.

Bedrijf / pompstation plaats																								
Nrps/ lvm code		salicylic acid	clofibric acid	chloramphenicol	ibuprofen	iopromide	sulfamethoxazole	paracetamol	fenazon	metoprolol	ifosfamide	bezafibrate	diclofenac	prozac	ethynil estradiol	iopamidol	iohexol	sotalol	lincomycin	bisoprolol	carbamazepine	erythromycin	fenofibrate	
Detectielimiet		10	10	10	25	25	10	10	10	10	10	10	10	10	200	50	50	10	10	10	10	50	10	
PWN Andijk IJsselmeer																								
182 / 1 oppervlaktewater		15	-	-	-	-	46	-	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	107	-	-
182 / 2 ruw na spaarbekken		-	-	-	-	-	22	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	79	-	-
182 / 3 na UV		-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58	-	-
182 / 4 na koolfilter		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
182 / 5 rein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maas-Keizersveer																								
1300 / 51 Maas-Keizersveer		-	-	-	-	-	144	26	-	67	-	16	46	-	-	-	115	-	-	-	-	195	-	-
Evides Rotterdam-Berenplaat																								
261 / 41 ruw D 38/41		-	-	-	-	34	67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64	-	-	-	-	61	-	-
261 / 44 na chloor D 44/49		25	-	-	29	33	-	-	n.a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	62	-	-
261 / 43 na koolfilter D 40/43		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
261 / 42 rein D39/42		-	-	-	-	33	-	-	n.a	-	-	-	-	-	-	-	57	-	-	-	-	25	-	-
Evides Rotterdam-Kralingen																								
263 / 45 ruw		-	-	-	-	53	69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	72	-	-	-	-	99	-	-
263 / 48 na ozon		16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263 / 47 na koolfilter		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263 / 46 rein		-	-	-	-	-	-	-	n.a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RWZI De Bilt - Effluent																								
RWZI / 13 rioolzuivering		32	44	-	73	-	566	13	16	318	-	13	307	17	-	179	-	-	-	-	-	1720	99	26
Brabant Water Vierlingsbeek																								
209 / 75 ruw		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
209 / 76 rein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brabant Water Boxmeer																								
201 / 73 ruw		11	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
201 / 74 rein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Bevestigingsion gehanteerd (zie tekst).

**Duplo analyses zijn als gemiddelde in de tabel opgenomen.

Bedrijf / pompstation plaats																						
Nrps/ lvm code	salicylic acid	clofibric acid	chloramphenicol	ibuprofen	iopromide	sulfamethoxazole	paracetamol	fenazon	metoprolol	ifostamide	bezafibrate	diclofenac	prozac	ethynil estradiol	iopamidol	iohexol	sotalol	lincomycin	bisoprolol	carbamazepine	erythromycin	fenofibrate
Detectielimiet	10	10	10	25	25	10	10	10	10	10	10	10	10	10	50	50	10	10	10	10	50	10
Maas-Keizersveer																						
1300 / 108 oppervlaktewater	35	-	-	46	135	45	14	-	37	-	11	29	-	-	52	183	-	-	-	53	-	-
Evides Rotterdam-Berenplaat																						
261 / 113 ruw	64	-	-	38	123	83	-	-	27	-	10	10	-	-	55	110	-	-	-	80	-	-
261 / 115 UV vanaf 1 jan 06 (was chloor)	-	-	-	32	131	86	-	-	29	-	11	-	-	-	72	114	-	-	-	84	-	-
261 / 116 na UV	-	-	-	33	-	57	11	-	23	-	-	-	-	-	63	84	-	-	-	86	-	-
Evides Rotterdam-Kralingen																						
263 / 118 ruw	-	-	-	35	118	84	-	-	26	-	-	10	-	-	72	112	-	-	-	85	-	-
263 / 120 na ozon	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51	68	-	-	-	-	-	-
263 / 119 na koolfilter	14	-	-	-	46	-	-	n.a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
263 / 117 rein	-	-	-	-	36	-	-	n.a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RWZI De Bilt - Effluent																						
RWZI / 152 rioolzuivering	29	-	-	78	-	176	-	22	266	-	22	468	-	-	-	-	-	-	-	1887	80	-
Brabant Water Vierlingsbeek																						
209 / 130 ruw	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
209 / 129 rein	122	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brabant Water Boxmeer																						
201 / 128 ruw	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
201 / 127 rein	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* bevestiging van de positieve monsters

n.a, niet geanalyseerd vanwege zeer lage recovery van de interne standaard

**Duplo analyses zijn als gemiddelde in de tabel opgenomen.

Bijlage 2 Toxicologische Limietwaarden

Toxicological limits of medicines in drinking water

Advice requested by:	J.F.M Versteegh (RIVM/IMD)
Date requested:	16-11-2006
Date advice:	13-12-2006
Advice preparation:	J.J.A. Muller (RIVM/SIR)
Advice review:	P.J.C.M Janssen (RIVM/SIR)
Project number RIVM:	M/703719/BB
Pors	10866

Introduction

Toxicological limits of 3 medicines in drinking-water were determined, to be used for the project M/703719/BB *Exploring measurements in drinking water(sources)*. Limit-derivation is based on allocation of 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.

For medicines not used as a veterinary medicine, the SIR/SEC databases have been used to determine whether an ADI has been determined for other purposes. When no ADI was available from our databases, a small literature search was performed in Toxline-Plus and Medline from 1996 onwards (queries using the name of the medicine and the words 'toxicity' and 'review'). Abstracts were screened for ADIs or toxicologically relevant data. If no ADI or MRL was available, a provisional ADI was determined from the lowest pharmacological effective dose and a safety factor of 100. From this provisional ADI, a provisional drinking-water limit was derived.

Although it is known that some medicines interact at pharmacologically effective doses, no information was available on the possible interaction at the level of the proposed drinking-water limits. Therefore, no attempt was made to determine drinking-water limits for combinations of medicines.

Iopromide

Cas: 73334-07-3

Use: contrast medium

No ADI's or toxicologically relevant data could be retrieved in our databases or in the small literature search. No human oral 'therapeutic' doses are provided in the Martindale. However, from the package insert of a product containing iopromide (Ultravist 300 or Ultravist 370) it can be determined that intravenous injection is done using up to 80 ml. This results in a dose of approximately 50 g per person. For iopromide no ADI is derivable from the lowest effective dose because even at dose actually used this substance is presumed not to affect the user (use as contrast medium). The main side effects of iopromide are thought to be related to the osmolarity and the presence of free iodine. These effects are strongly concentration-related and will have limited relevance for exposures through the oral route via drinking water. Systemic availability via the oral route is expected to be low compared to iv exposure. Local effects on the gastro-intestinal tract due to the high osmolarity are not expected for iopromide diluted in drinking water. The possible effects of free iodine are not important for

oral exposure through the drinking water because the distribution of free iodine in the environment will be different from that for iopromide. From the safe dose of 50 g per person, 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

Iohexol

Cas: 66108-95-0

Use: contrast medium

No ADI's or toxicologically relevant data could be retrieved in our databases or in the small literature search. No human oral doses are provided in the Martindale. However, from the package insert of a product containing iohexol (Omnipaque) it can be determined that intravenous injection can be used up to 250 ml and oral administration up to 100 ml (755 mg/ml, 75 g/person). The available pharmacokinetic data show that only a very low percentage of the oral dose is absorbed. Oral administration of up to 100 ml resulted in approximately 1% of patients with flatulence, diarrhoea, nausea, vomiting and/or abdominal pain. These local effects are probably caused by the increase of the osmotic load in the bowel. This effect is not expected after exposure to low doses through the oral route when the substance is present in 2 L of water. The possible effects of free iodine are not important for oral exposure through the drinking water because the distribution of free iodine in the environment will be different from that for iohexol. From the safe dose of 75 g per person, a provisional limit can be calculated using a safety factor of 10 for intra-individual variation only, 10% and 2 l drinking water.

Calculation: $75000 \text{ mg/person} / 10 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

Provisional drinking-water limit: 375 mg/L

Fluoxetine (Prozac)

Cas: 54910-89-3 (fluoxetine hydrochloride: 59333-67-4)

Use: selective serotonin reuptake inhibitor

No ADI's or toxicologically relevant data could be retrieved in our databases or in the small literature search. The minimal dose in humans is 20 mg/person according to the Martindale. However, according to the drug monograph on Prozac a lower dose or less frequent dosage is recommended in the elderly. In a monograph by the NTP-CERHR on the potential human reproductive and developmental effects of fluoxetine it was concluded that fluoxetine probably has effects on pregnant women. Data on animal studies in this monograph indicate NOAEL and/or LOAEL in the range of 0.75 to 15 mg/kg bw which is above the lowest effective dose in humans of approximately 0.3 mg/kg bw (20 mg /60 kg bw). Therefore, it is proposed to determine the provisional drinking-water limit on the lowest effective dose in humans of 20 mg/person.

Calculation: $20 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

Provisional drinking-water limit: 10 ug/L

The information on the following substances was published in Versteegh et al., 2003)

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

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: $15 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

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: $2.5 \text{ mg/person} / 100 * 10\% / 2 \text{ L/person}$

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

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

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

Laporte, J.R., X. Vidal, E. Ballarin and I. Ibanez (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., D.R. Illingworth and J.P. O'Malley (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., G.J. Dovey and R.A. Cartwright (2000), Topical chloramphenicol and the risk of acute leukaemia in adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 9(3), 215-219.

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

Turton, J.A., A.C. Havard, S. Robinson, D.E. Holt, C.M. Andrews, R. Fagg and T.C. Williams (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., C.J.M. Diaper, R. Bowman, G. Sweeney, D.V. Seal and C.M. Kirkness (1998), Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. *Eye*; 12(5), 875-879.