

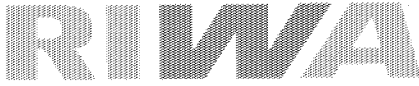


November 1997

Geneesmiddelen in oppervlaktewater

Aanwezigheid en risico's

SCHEIDINGSSTOFEN



E N



C1.0

November 1997

Geneesmiddelen in oppervlaktewater

Aanwezigheid en risico's

Opdrachtgever

Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven RIWA

Eindredactie

RIWA-Projectgroep Stofstudies

Auteurs

ir. J.G.M. Derksen (AquaSense)

ir. L.R.M. de Poorter (AquaSense)

Inhoud

Voorwoord	1
Samenvatting	3
1. Inleiding	5
2. Algemene aspecten van geneesmiddelen	7
2.1. Gebruik	7
2.2. Ontwikkelingen	8
2.3. Bronnen en emissies	8
2.3.1. De industriële route	9
2.3.2. De huishoudelijke route.....	9
2.3.3. De bemestingsroute	10
2.3.4. De viskwekerijroute	10
2.4. Wetgeving.....	10
2.5. Bepalen van de risico's.....	11
2.5.1. Te verwachten concentraties	11
2.5.2. Blootstellingsduur en toxiciteit.....	12
3. Humane geneesmiddelen	15
3.1. Gebruik	15
3.2. Wetgeving.....	16
3.3. Het lot van humane geneesmiddelen	16
3.4. Beschikbare meettechnieken	17
3.5. Meetgegevens	18
3.5.1. Diverse geneesmiddelen (Duitsland)	18
3.5.2. Bleomycin (Groot-Brittannië).....	19

3.5.3. Genotoxiciteit in afvalwater van een ziekenhuis (Zwitserland)	19
3.6. Verwijdering uit afvalwater en rioolwater.....	20
3.7. Risico's	21
4. Diergeneesmiddelen	23
4.1. Gebruik	23
4.2. Wetgeving.....	23
4.3. Het lot van diergeneesmiddelen.....	24
4.4. Risico's	25
4.5. Viskwekerijen.....	25
5. Veevoederadditieven	27
5.1. Gebruik	27
5.2. Wetgeving.....	28
5.3. Het lot van veevoederadditieven	29
5.4. Risico's	29
6. Specifieke stofgroepen	31
6.1. Selectie	31
6.2. Antibiotica	32
6.2.1. Tetracyclines	32
6.2.2. Sulfonamides.....	34
6.2.3. Nitrofuranen.....	35
6.3. Acetylsalicylzuur	36
6.4. Cytostatica	37
7. Risico's	39
7.1. Resistentie	39
7.2. Allergische reacties	40
7.3. Mutageniteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit	41
7.4. Effecten op natuurlijke micro-organismen.....	42
8. Toekomstige ontwikkelingen	43
9. Conclusies en aanbevelingen	45
9.1. Conclusies	45
9.2. Aanbevelingen.....	46
10. Literatuur	47
Bijlagen	51

Voorwoord

Dit document is het tweede in de reeks overzichtsdocumenten die de projectgroep ‘Stofstudies’ van RIWA op laat stellen over stofgroepen die vanuit de drinkwateroptiek mogelijk interessant zijn. Reeds verschenen, is een document over surfactanten en optische witmakers in het oppervlaktewater, terwijl binnenkort een document over oestrogene stoffen in oppervlaktewater zal verschijnen. De documenten geven een globaal overzicht over diverse aspecten van een stofgroep, zodanig dat het door waterleidingbedrijven als basisdocument gebruikt kan worden. Verdere verdieping in het onderwerp is mogelijk aan de hand van de gerefereerde bronnen.

De studie naar geneesmiddelen heeft zich speciaal gericht op de bronnen en emissies, verspreiding, te verwachten en gemeten concentraties in oppervlakte-, grond-, en drinkwater, en de mogelijke risico's van geneesmiddelen. Op basis van verbruiks-, meet- en toxiciteitsgegevens, en overige informatie zijn een aantal stofgroepen nader uitgewerkt.

De gegevens zijn verzameld door het telefonisch raadplegen van medewerkers van relevante instellingen, door on-line literatuur research en door zoekacties op Internet.

De volgende mensen worden bedankt voor hun medewerking: dhr. Hoogland (Rikilt-DLO), dhr. Meijerink (RIZA), dhr. Montforts, dhr. Linders, dhr. v/d Laan en dhr. v/d Plassen (allen RIVM), dhr. Ruijten (Xenobiosis), mevr. van Dijk-Looijaard (KIWA) en dhr. Alink (LUW, vakgroep Toxicologie).

Recent is in Duitsland een rapport verschenen over de milieurisico's van geneesmiddelen (Römbke *et al.*, 1996). De resultaten van deze literatuurstudie zijn slechts beperkt in dit rapport verwerkt.

Samenvatting

Dit document is het tweede in de reeks overzichtsdOCUMENTEN die de projectgroep 'Stofstudies' van RIWA op laat stellen over stofgroepen die vanuit de drinkwateroptiek mogelijk interessant zijn. Het document behandelt de aanwezigheid van geneesmiddelen in drink-, grond- en oppervlaktewater en de mogelijke consequenties voor de drinkwaterbereiding.

Onder geneesmiddelen worden in dit kader humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven verstaan. De belangrijkste gebruikers van humane geneesmiddelen zijn ziekenhuizen, verzorgings- en verpleegtehuizen, en huishoudens, terwijl diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven met name bij de rundvee-, pluimvee- en varkenshouderijen en viskwekerijen gebruikt worden. In alle gevallen gaat het om een zeer diverse groep van stoffen, van eenvoudig tot zeer complex. De meeste geneesmiddelen zijn organische stoffen, maar er zijn ook een aantal middelen op basis van zouten.

Geneesmiddelen komen in het grond- en oppervlaktewater via:

1. Afvalwater van producenten (humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven).
2. Urine en faeces in afvalwater van huishoudens, ziekenhuizen, verzorgings- en verpleeghuizen (humane geneesmiddelen).
3. Uitspoeling vanuit de mest naar de bodem en het grondwater (diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven).
4. Afvalwater van viskwekerijen (diergeneesmiddelen en veevoederadditieven).

De diffuse verspreiding van humane geneesmiddelen via urine en faeces in het afvalwater van huishoudens vormt kwantitatief de belangrijkste bron van verontreiniging naar het oppervlaktewater.

Metingen in Duitsland en Groot-Brittannië hebben aangetoond dat een aantal humane geneesmiddelen met hoog verbruik, waaronder fibraten,

antirheumatica, bètablokkers, bronchospasmolytica en het cytostaticum Bleomycine, aanwezig zijn in oppervlaktewater van beide landen. Door verdunning, adsorptie en afbraak neemt de concentratie geneesmiddelen in de route riool, oppervlaktewater, drinkwater geleidelijk af. In het drinkwater zijn geneesmiddelen over het algemeen niet meer aantoonbaar. Een uitzondering vormen clofibrinezuur en Bleomycine, en sporadisch Bezafibraat, Diclofenac en Ibuprofen.

Bij de te verwachten lage concentraties in oppervlakte-, grond-, en drinkwater (ng/l tot µg/l), zijn acute effecten door de aanwezigheid van geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Aspecten die bij dergelijke lage concentraties mogelijk een rol kunnen spelen bestaan uit:

1. De ontwikkeling van allergie.
Een verband tussen de aanwezigheid van geneesmiddelen en het ontstaan van allergieën is moeilijk aan te tonen.
2. Overdracht van resistentiegenen.
Hoewel overdracht van resistentiegenen op natuurlijke micro-organismen regelmatig is aangetoond, staat de omvang van het risico van resistentie-ontwikkeling voor de mens nog ter discussie.
3. Beschadiging van erfelijk materiaal (genotoxiciteit)
De omvang van het risico ten aanzien van beschadiging van erfelijk materiaal staat nog ter discussie.
4. Het verschuiven van de samenstelling van de natuurlijke microflora in oppervlakte- en grondwater.
De omvang van het risico ten aanzien van verschuiving van de samenstelling van de natuurlijke microflora staat nog ter discussie.

Tot op heden is er geen direct verband aangetoond tussen de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond-, of drinkwater en mogelijke risico's voor de mens en het ecosysteem. De risico's worden gering geacht. Toch verdient de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond-, of drinkwater de aandacht.

1. Inleiding

Het is de taak van de waterleidingbedrijven om een goede kwaliteit van het drinkwater te waarborgen. Daarbij gaat de speciale aandacht uit naar stofgroepen die, door een hoog verbruik, mogelijk in de vorm van micro-verontreinigingen aanwezig kunnen zijn in drinkwater. Over het algemeen is weinig bekend over het daadwerkelijk voorkomen én de mogelijke risico's van micro-verontreinigingen. Daarom laten de Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), projectgroep Stofstudies, een aantal overzichtsdocumenten opstellen over stofgroepen die vanuit de drinkwateroptiek mogelijk interessant zijn.

Dit rapport behandelt de aanwezigheid en de mogelijke risico's van één van dergelijke stofgroepen, de geneesmiddelen. Onder geneesmiddelen worden in dit kader humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven verstaan.

In hoofdstuk 2 zullen allereerst een aantal algemene aspecten van geneesmiddelen behandeld worden. In hoofdstuk 3 worden de humane geneesmiddelen behandeld, gevolgd door de diergeneesmiddelen en de veevoederadditieven in hoofdstuk 4 en 5. Op basis van verbruik, meetgegevens en toxiciteit worden een aantal risicovolle stofgroepen uitgekozen die in hoofdstuk 6 nader worden uitgewerkt. De mogelijke risico's worden in hoofdstuk 7 besproken en de toekomstige ontwikkelingen in hoofdstuk 8. In hoofdstuk 9 zijn de conclusies en aanbevelingen te vinden.

2. Algemene aspecten van geneesmiddelen

In dit hoofdstuk komen een aantal aspecten van het gebruik van geneesmiddelen aan de orde, die van belang kunnen zijn voor de aanwezigheid en de mogelijke risico's van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en drinkwater. Achtereenvolgens komen het gebruik, de huidige ontwikkelingen, mogelijke bronnen en emissies, de wetgeving en het bepalen van mogelijke risico's aan de orde.

2.1. Gebruik

De belangrijkste gebruikers van humane geneesmiddelen zijn ziekenhuizen, verzorgings- en verpleegtehuizen en huishoudens, terwijl diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven met name bij de rundvee-, pluimvee- en varkenshouderijen en viskwekerijen gebruikt worden.

Navraag naar het gebruik van humane geneesmiddelen in Groot-Brittannië leverde een lijst van 716 voorgeschreven preparaten op, met in totaal 1600 verschillende actieve stoffen. Ongeveer 170 humane geneesmiddelen werden in hoeveelheden van meer dan een ton per jaar gebruikt (Richardson & Bowron, 1985). Ook bij diergeneeskunde worden zeer veel verschillende stoffen gebruikt. Van de ongeveer 3000 diergeneesmiddelen van niet-hormonale aard zijn er zo'n 2000 antimicrobieel. Deze 3000 middelen bevatten 225 verschillende werkzame stoffen (Aerts, 1990). Als veevoederadditief zijn er op dit moment in de Europese Unie 30 actieve ingrediënten goedgekeurd.

Het moge duidelijk zijn dat het in alle gevallen gaat het om een heel diverse groep van stoffen. Het grootste deel bestaat uit organische stoffen, van eenvoudig tot complex. Daarnaast zijn er veel stoffen op basis van zouten.

2.2. Ontwikkelingen

In het verleden heeft het onderzoek naar geneesmiddelen zich vrijwel uitsluitend gericht op de werkzaamheid van de stof en het metabolisme in mens en dier en, bij diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven, op de mogelijke risico's van residuen in melk, vlees en eieren. De gevolgen van het gebruik van geneesmiddelen voor het milieu en de verspreiding in het milieu zijn lange tijd onderbelicht gebleven. Het gevolg daarvan is dat van veel stoffen geen, of erg weinig informatie bestaat over hun voorkomen, afbraak en de mogelijke effecten op het milieu. Onder andere vanuit de zorg voor een goede drinkwaterkwaliteit krijgen de mogelijke milieu-effecten van geneesmiddelen echter in toenemende mate aandacht.

Een stofgroep waar recentelijk veel onderzoek naar is verricht, zijn de oestrogenen stoffen (stoffen met een hormonale werking), waaronder ethinyl estradiol, een bestanddeel uit 'de pil'. Aangezien deze stofgroep reeds in deel twee van de serie overzichtsdocumenten van de RIWA-projectgroep Stofstudies uitvoerig is behandeld, wordt ze in deze studie buiten beschouwing gelaten.

Een aspect waar men zich al sinds het begin van het gebruik van antibiotica zorgen over maakt is de mogelijke ontwikkeling van resistentie. Over de mogelijke risico's zijn de meningen nog steeds verdeeld (o.a. Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Wilson, 1994; Anoniem, 1995). In paragraaf 6.1 zal verder op resistentie-ontwikkeling worden ingegaan.

2.3. Bronnen en emissies

Er zijn vier bronnen van verontreiniging van oppervlaktewater en grondwater met geneesmiddelen aan te geven:

1. Afvalwater van de producenten (humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven).
2. Urine en faeces in afvalwater van huishoudens, ziekenhuizen, verzorgings- en verpleeghuizen (humane geneesmiddelen).
3. Uitspoeling vanuit de mest naar de bodem en het grondwater (diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven).
4. Afvalwater van viskwekerijen (diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven).

Vanuit deze bronnen kunnen geneesmiddelen zich via vier routes verspreiden. Deze worden in dit rapport de industriële route, de huishoudelijke route, de bemestingsroute en de viskwekerijroute genoemd.

2.3.1. De industriële route

De hoeveelheid geneesmiddelen die door een producent geloosd wordt op het riool kan oplopen tot 1-5% van de produktie. Dit is laag in verhouding met andere industrieën (Richardson & Bowron, 1985). Het afvalwater wordt, al dan niet na een voorzuivering, geloosd op het riool. In de rioolwaterzuivering wordt een deel van de verontreiniging afgebroken, een deel komt in het rioolslib terecht en een deel wordt geloosd op het oppervlaktewater. De verdeling is in sterke mate afhankelijk van de adsorptie-eigenschappen en de afbreekbaarheid van het geneesmiddel in water.

Het gezuiverde rioolwater wordt vervolgens geloosd op het oppervlaktewater. Oppervlaktewater kan, al dan niet na een verblijf in een retentie bassin, gebruikt worden voor drinkwaterbereiding. Tijdens de drinkwaterbereiding wordt wederom een deel van de stoffen weggevangen.

Voor de meeste geneesmiddelen is het niet waarschijnlijk dat ze zowel de rioolwaterzuivering, het verblijf in het oppervlaktewater en het retentie bassin en de drinkwaterbereiding overleven als uitgangsstof (Richardson & Bowron, 1985). Problemen kunnen met name ontstaan door stoffen met een hoog verbruik (en hun metabolieten), die tevens slecht afbreekbaar en polair zijn. Deze stoffen kunnen namelijk een waterzuivering passeren.

2.3.2. De huishoudelijke route

Humane geneesmiddelen worden, al dan niet na omzetting in het lichaam, voornamelijk uitgescheiden via faeces en urine. Deze faeces en urine wordt met het huishoudelijk afvalwater geloosd op het riool, waarna het lot vergelijkbaar is met de geneesmiddelen die via de industriële route geloosd worden. Onder deze route vallen ook de restanten van geneesmiddelen die door het toilet gespoeld worden.

Richardson & Bowron (1985) en Stumph *et al.* (1996) constateerden dat de diffuse uitstoot via de huishoudelijke route kwantitatief gezien veel belangrijker is dan de industriële route. Maatregelen om deze diffuse verspreiding te reduceren zijn bovendien veel moeilijker dan het reduceren van de verspreiding via producenten.

2.3.3. De bemestingsroute

Diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven worden, al dan niet gemetaboliseerd, uitgescheiden in de mest en urine. Als deze mest op het land uitgereden wordt kan door uit- en afspoeling het grondwater en het oppervlaktewater verontreinigd worden. Dit kan mogelijk problemen opleveren als uit dit water drinkwater bereid wordt. De te verwachten concentratie in het grondwater en oppervlaktewater hangt af van de concentratie in de mest, de verblijftijd in de mestopslag, de afbraaksnelheid van de stof en de uit- en afspoeling naar de bodem respectievelijk oppervlaktewater.

De omvang van verontreiniging van grondwater en oppervlaktewater met diergeneesmiddelen is moeilijk in te schatten, maar dat er verontreiniging plaats kan vinden is ook niet uit te sluiten (Van Gool, 1990).

2.3.4. De viskwekerijroute

In Nederland zijn geen diergeneesmiddelen geregistreerd voor gebruik in de viskwekerij. Hoewel elk gebruik dus in feite illegaal is, worden er toch een aantal middelen gebruikt (Kamstra & Van Heul, 1995).

Ongeveer een kwart van de viskwekerijen loost hun afvalwater, met daarin eventueel residuen van geneesmiddelen, rechtstreeks op het oppervlaktewater. Daarmee kunnen ze een belangrijke potentiële bron van geneesmiddelen in oppervlaktewater vormen. Het beleid is er echter op gericht dat alle kwekerijen in de toekomst op het riool worden aangesloten (persoonlijke mededeling Dhr. Van Heul, RIVO-DLO). Over de afbraak van diergeneesmiddelen in systemen en de feitelijke uitstoot van dergelijke stoffen is vrijwel niets bekend (Kamstra & Van Heul, 1995).

Opgemerkt dient te worden dat de omvang van de vissteelt in Nederland met een produktie van 2350 ton vis per jaar gering is (Anoniem, 1995). Dus, hoewel directe lozingen van geneesmiddelen uit viskwekerijen plaatselijk een belangrijke bron van verontreiniging kunnen vormen, dragen viskwekerijen op landelijke schaal kwantitatief slechts in geringe mate bij tot verontreiniging van oppervlaktewater met geneesmiddelen.

2.4. Wetgeving

Er bestaan geen normen voor de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en/of drinkwater. Omdat er nog nauwelijks iets bekend is over de aanwezigheid én de mogelijke risico's, en omdat het om zo'n complexe groep van stoffen gaat, is normstelling op korte termijn ook niet te verwachten. Wel zijn er voorwaarden gesteld ten aanzien van het gebruik en emissies.

Het gebruik van geneesmiddelen wordt geregeld in de Geneesmiddelenwet, Diergeneesmiddelenwet en Diervoederwet. In deze wetten is vastgelegd dat alleen geregistreerde middelen gebruikt mogen worden. Aan de registratie van een middel gaat een hele reeks van onderzoeken vooraf, waarbij met name gelet wordt op de werkzaamheid en toxiciteit voor mens en dier. Eventuele negatieve beïnvloeding van het milieu wordt sinds 1 maart 1997, uitsluitend voor diergeneesmiddelen, in beschouwing genomen. De werkwijze voor het bepalen van de ecotoxicologische risico's van diergeneesmiddelen is vastgelegd in een richtlijn (CVMP, 1996).

Emissienormen zijn vastgelegd in lozingseisen, hinderwetvergunningen, de Meststoffenwet en Besluit Gebruik Dierlijke Meststoffen. Bij het opstellen van deze emissienormen wordt rekening gehouden met de algemene uitgangspunten van het Nederlandse milieubeleid (Anoniem, 1993): het voorkómen van verdere aantasting van het milieu en onnodige milieuvervuiling, waarbij gebruik wordt gemaakt van de best uitvoerbare technieken. Bestrijding aan de bron is te verkiezen boven bestrijding later in de keten.

2.5. Bepalen van de risico's

Voor de bepaling van het risico van geneesmiddelen voor mens en milieu zijn de volgende gegevens vereist:

1. Te verwachten concentraties;
2. De blootstellingsduur;
3. De toxiciteit van de geneesmiddelen.

2.5.1. Te verwachten concentraties

Voor zover bekend zijn er in Nederland geen gerichte metingen verricht naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in grond-, oppervlakte- en/of drinkwater. Wel worden er bij de normale screening van het Rijnwater bij Lobith en het Maaswater bij Eijsden wel eens signalen gemeten, waarbij vervolgens wordt uitgezocht welke stoffen voor deze signalen verantwoordelijk zijn. Hierbij zijn bijvoorbeeld herhaaldelijk clofibrinezuur (een metabooliet van de vetregulerende geneesmiddelen Clofibraat, Etofibraat en Etofyllineclofibraat) en het anti-epilepticum Carbamazepine (in concentraties van 0,1-10 µg/l) aangetoond (persoonlijke mededeling dhr. Jülich, RIWA).

In andere landen zijn wel metingen verricht naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in water. Recentelijk zijn in Duitsland metingen verricht naar de aanwezigheid van een aantal geneesmiddelen in rioolwater, oppervlaktewater en drinkwater. De onderzochte middelen zijn: vetregulerende middelen, antireumatische middelen en pijnstillers (Stumpf *et al*, 1996) en bètablokkers en bronchospamolytica (Hirsch *et*

al., 1996). De resultaten van deze twee publicaties worden in paragraaf 3.5.1 besproken.

Daarnaast zijn metingen verricht naar de aanwezigheid van het antikankermiddel Bleomycin, in rioleffluent, rivierwater en drinkwater in Groot-Brittannië (Aherne *et al.*, 1990) en naar genotoxiciteit in het afvalwater van een ziekenhuis in Zwitserland (Giuliani *et al.*, 1996). Deze metingen worden in respectievelijk paragraaf 3.5.2 en 3.5.3 besproken.

Indien meetgegevens ontbreken kan een inschatting van de te verwachten concentraties geneesmiddelen ook gemaakt worden op basis van verbruik van het middel en de hoeveelheid geloosd rioolwater. Over het algemeen blijkt het moeilijk kwantitatieve cijfers te vinden over het verbruik en de hoeveelheid uitgescheiden middelen in Nederland. Afzetgegevens van humane geneesmiddelen zijn wel bekend maar alleen tegen hoge kosten beschikbaar (persoonlijke mededeling Dhr. Meijerink, RIZA). Inschattingen van het verbruik kunnen ook gemaakt worden op basis van het aantal recepten dat door huisartsen wordt uitgeschreven (Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996) of het aantal middelen dat door apotheken wordt verstrekt (Van der Heide & Hueck-Van der Plasse, 1982). Deze inschatting is echter nooit volledig omdat een aantal middelen ook via andere kanalen verkocht wordt en een aantal middelen tevens in de diergeneeskunde gebruikt worden.

Kwantitatieve gegevens over het diergeneesmiddelengebruik via gemedicineerd voer werden tot 1985 bijgehouden door het Produktschap voor Veevoeders. Deze is hier nadien mee gestopt (Van Gool, 1990). Voor veevoederadditieven zijn wel een aantal recente kwantitatieve schattingen gemaakt (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995).

2.5.2. Blootstellingsduur en toxiciteit

De blootstellingsduur aan geneesmiddelen is moeilijk in te schatten omdat over de afbraaksnelheid in het milieu relatief weinig bekend is. Ook over de toxiciteit voor aquatische en terrestrische organismen zijn de gegevens schaars (Anoniem, 1989a; Anoniem, 1995; Van Gool, 1990; Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Kamstra & Van Heul, 1995).

Over het algemeen kan gesteld worden dat de te verwachten concentraties laag zijn, in de orde van grootte van ng/l in drinkwater en oppervlaktewater en µg/l in het influent en effluent van de rioolwaterzuivering (Aherne *et al.*, 1990; Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996). Op basis van een waterconsumptie van twee liter per dag (Richardson & Bowron, 1985), is de te verwachten dosis hooguit één µg per dag. Bij deze dosis zijn acute effecten van de aanwezigheid van geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Aspecten die bij dergelijke lage concentraties mogelijk een rol kunnen spelen bestaan uit:

- resistentie-ontwikkeling van micro-organismen;
- allergische reacties bij mensen;

- mutageniteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit;
- verschuivingen van de samenstelling van de natuurlijke microflora.

De omvang van deze mogelijke risico's staat nog ter discussie en wordt in hoofdstuk 6 nader uitgewerkt.

3. Humane geneesmiddelen

3.1. Gebruik

Zoals reeds in de inleiding is aangegeven, zijn er zeer veel verschillende stoffen in gebruik als humaan geneesmiddel. Overzichten van gebruikte middelen kunnen gevonden worden in medische handboeken zoals bijvoorbeeld Grahame-Smith & Aronson (1992). In Richardson & Bowron (1985) wordt een (verouderde) lijst gegeven van 170 geneesmiddelen die in 1976 in Groot-Brittannië een verbruik van meer dan een ton per jaar hadden.

In Römbke *et al.* (1996) en Richardson & Bowron (1985) worden schattingen gegeven van het verbruik en de te verwachten milieuconcentratie van een groot aantal stoffen.

Stoffen die in relatief grote hoeveelheden worden gebruikt zijn onder andere (Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; Richardson & Bowron, 1985; Grahame-Smith & Aronson, 1992; Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996, Römbke *et al.*, 1996):

- chemotherapeutica, zoals antibiotica, anthelmintica (antiwormenmiddelen) en antiprotozoaire middelen;
- analgetica (pijnstillers);
- sympaticolytica (hart- en vaatmiddelen);
- psychopharmaca (middelen ter behandeling van psychische problemen);
- oestrogenen (stoffen met een hormonale werking).

Daarnaast zijn er een aantal middelen die van belang zijn vanwege hun hoge risico, d.w.z. carcinogene, mutagene en teratogene eigenschappen. Tot deze risicovolle stoffen behoren:

- radiopharmaca (radioactieve stoffen die gebruikt worden voor diagnose en onderzoek) (Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; Biancotto *et al.*, 1982)
- cytostatica of antineoplastische middelen (middelen die gebruikt worden ter behandeling van kanker) (Richardson & Bowron, 1985; Giuliani *et al.*, 1996)

3.2. Wetgeving

Het gebruik van geneesmiddelen is vastgelegd in de Geneesmiddelenwet. In beginsel mogen alleen op basis van de Geneesmiddelenwet geregistreerde geneesmiddelen toegepast worden. Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en toxiciteit voor mens en dier. Tot op heden worden mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen niet meegenomen in deze onderzoeken. In het verleden is wel gewerkt aan een conceptrichtlijn (European Commission, 1994), waarin een procedure voor het bepalen van de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen is uitgewerkt. Deze richtlijn zou 1 januari 1995 van kracht worden, maar is echter voor die tijd weer ingetrokken. Na die tijd zijn geen nieuwe richtlijnen, met betrekking tot het bepalen van de milieurisico's van humane geneesmiddelen, verschenen.

Er bestaan geen normen voor de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in drinkwater. Omdat het om zo'n complexe groep van stoffen gaat zijn dit soort normen op korte termijn ook niet te verwachten. Wel bestaan er emissienormen, in de vorm van lozingseisen voor de industrie, die zijn vastgelegd in hinderwetvergunningen. Aan ziekenhuizen zijn door de Commissie Uitvoering Wet Verontreiniging Oppervlaktewater (CUWVO) geen lozingseisen gesteld omdat het mengsel van geneesmiddelen in het afvalwater te complex is. Wel zijn er procedurehandelingen opgelegd om door 'good housekeeping' emissies zoveel mogelijk te beperken.

Voor een uitgebreide toelichting op het wettelijk kader van humane geneesmiddelen wordt verwezen naar Römbke *et al.* (1996).

3.3. Het lot van humane geneesmiddelen

Humane geneesmiddelen kunnen op een aantal verschillende manier worden toegediend. Te onderscheiden zijn o.a. orale toediening in de vorm van pillen of drankjes, intraveneuze toediening (in de ader gespoten), intramusculair (in de spier gespoten) en subcutaan (onder de huid gespoten) (Grahame-Smith & Aronson, 1992). De manier van toediening heeft grote invloed op de opname en het metabolisme van het middel. Bij orale toediening wordt een, soms aanzienlijk, deel van het middel, niet opgenomen en onveranderd in de faeces uitgescheiden.

Het opgenomen deel zal zich verspreiden in het lichaam, waar het middel gemetaboliseerd kan worden. Metabolisme bestaat gewoonlijk uit twee fasen: een eerste fase waarbij de stof wordt geoxydeerd, gereduceerd of gehydrolyseerd en een tweede fase waarbij de in de eerste fase ontstane metabolieten worden gekoppeld aan enkele daarvoor beschikbare laagmoleculaire lichaamseigen stoffen. Dit laatste proces wordt conjugatie genoemd. Voorbeelden van conjugatie zijn sulfidering, glucuronidatie, methylering of acetylering. Door conjugatie wordt de stof meestal beter wateroplosbaar en wordt eenvoudiger uitgescheiden. De meeste geneesmiddelen worden door metabolisme geïnactiveerd, maar er zijn ook middelen die hun werkzaamheid pas bereiken door metabolische omzetting. Ook kunnen metabolieten gevormd worden die toxischer zijn dan de uitgangsstof.

Uiteindelijk wordt het middel en zijn metabolieten uitgescheiden in faeces en/of urine en komt zo in het rioolwater terecht, waarna het middel zich verder kan verspreiden zoals aangegeven in paragraaf 2.3.1.

3.4. Beschikbare meettechnieken

Er zijn een aantal meettechnieken beschikbaar voor het meten van zeer lage concentraties (μg tot ng/l) geneesmiddelen:

- GC/MS of GC/MS/MS
Gebruikt voor bètablokkers en bronchospasmolytica in riool-, oppervlakte- en drinkwater (Hirsch *et al.*, 1996) en vetregulerende middelen, antirheumatica en acetylsalicylzuur in riool-, oppervlakte-, en drinkwater (Stumpf *et al.*, 1996).
Met GC/MS kunnen alleen stoffen gemeten worden die vluchtig zijn of makkelijk te derivatiseren zijn tot vluchtige stoffen. Dit betekent dat slechts 20 tot 25 % van de stoffen waarvan verwacht wordt dat ze in water aanwezig zijn met GC/MS gemeten kunnen worden (Richardson & Bowron, 1985).
- LC/MS/MS
Geschikt om monsters op een breed spectrum aan microverontreinigingen door te meten (persoonlijke mededeling dhr. Ruijten, Xenobiosis).
- HPLC
Onder andere gebruikt voor de antibiotica sulphamethoxazol, tetracycline en erythromycine, en theophylline (Watts *et al.*, 1983).
- Immunoassays (ELISA)
Zeer gevoelig en specifiek, met name geschikt voor grotere moleculen (Richardson & Bowron, 1985; Aherne *et al.*, 1990).

Voorafgaand aan de analyse is meestal een vorm van extractie nodig. Voorbeelden van technieken die hier voor gebruikt kunnen worden zijn XAD-extractie, vaste fase extractie (SPE), gasstrippen en PE-extractie (Van Genderen *et al.*, 1994; Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996; persoonlijke mededeling dhr. Ruijten, Xenobiosis).

3.5. Meetgegevens

Voor zover bekend zijn er weinig metingen verricht naar de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater en drinkwater. Enkele metingen van gehalte en genotoxiciteit in rioolwater, oppervlaktewater, en drinkwater uit diverse Europese landen worden besproken. Ter informatie zijn de structuurformules van de besproken stoffen weergegeven in bijlage 1.

Meer gegevens zijn te vinden in Watts *et al.* (1983) en Römbke *et al.* (1996).

3.5.1. Diverse geneesmiddelen (Duitsland)

Recentelijk zijn in Duitsland metingen verricht naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in het influent en effluent van rioolwaterzuiveringen, op verschillende plaatsen in de Rijn en in drinkwater dat geproduceerd is uit oppervlaktewater of oeverfiltraat. De onderzochte middelen werden geselecteerd op basis van hun hoge verbruik. Stoffen die gemeten werden zijn:

1. Vetregulerende stoffen en hun metabolieten (Stumpf *et al.*, 1996):

- de vetregulerende stoffen bezafibraat en gemfibrizol;
- clofibrinezuur, een metaboliet van de vetregulerende stoffen clofibraat, etofibraat en etofylinclofibraat;
- fenofibrinezuur, een metaboliet van de vetregulerende stof fenofibraat.

Deze stoffen behoren alle tot de fibraten. Dit zijn stoffen die de concentraties cholesterol en triglyceriden in het bloed reguleren (Grahame-Smith & Aronson, 1992).

2. Niet-steroïdale antirheumatica (Stumpf *et al.*, 1996):

Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Fenoprofen en Indometacin.

Deze middelen worden gebruikt tegen diverse vormen van reuma.

3. Acetylsalicylzuur (Stumpf *et al.*, 1996):

Acetylsalicylzuur is de actieve ingrediënt van het aspirientje dat op zeer grote schaal als pijnstillend en koortsverlagend middel wordt gebruikt.

4. Bètablokkers (Hirsch *et al.*, 1996):

Metoprolol, Propranolol, Fisoprolol, Betaxolol, Nadolol, Carazolol en Timolol.

Deze middelen worden onder andere gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk en hartinfarcten.

4. Bronchospasmolytica (Hirsch *et al.*, 1996):

Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin en Clenbuterol.

Deze middelen worden onder andere gebruikt ter behandeling van astma.

De resultaten van deze metingen zijn in bijlage 2 samengevat. De concentraties in het influent van de rioolwaterzuivering liggen in het lage $\mu\text{g/l}$ -bereik ($< 0,08$ tot $15 \mu\text{g/l}$), die in het effluent in het middel tot hoge ng/l -bereik (< 25 tot 4.560 ng/l) en in rivierwater in het middel tot lage ng/l -bereik (< 3 tot 1.540 ng/l).

In drinkwater werden in 6 van de 25 monsters Clofibrinezuur en in 1 van de 25 monsters Bezafibraat in concentraties boven de 10 ng/l aangetoond. De overige middelen hadden een concentratie van minder dan 10 ng/l (Ibuprofen en Diclofenac) of konden niet aangetoond worden (Stumpf *et al.*, 1996).

Geconcludeerd kan worden dat voor de meeste middelen de concentraties duidelijk afnemen in de route van riool naar drinkwater. Een uitzondering hierop vormt clofibrinezuur, een metaboliet van de middelen Clofibraat, Etofibraat en Etofylincllofibraat. Het gebruik van deze middelen ligt niet extreem hoog, maar hun metaboliet blijkt slecht afbreekbaar te zijn. Dit word bevestigd door Hignite & Azarnoff (1977): tijdens metingen van geneesmiddelen in het in- en effluent van een rioolwaterzuivering in Kansas kon clofibrinezuur worden aangetoond. Zij concludeerden dat in de rioolwaterzuivering slechts 20% van het clofibrinezuur werd afgebroken. Zoals reeds in paragraaf 2.5.1 vermeld is wordt clofibrinezuur ook bij de normale screening van het Rijnwater bij Lobith en het Maaswater bij Eijsden herhaaldelijk aangetoond (persoonlijk mededeling dhr. Jülich, RIWA).

3.5.2. Bleomycin (Groot-Brittannië)

Aherne *et al.* (1990) gebruikten een radioimmunoassay om de aanwezigheid van Bleomycin in effluent van de rioolwaterzuivering, rivierwater en drinkwater in Groot-Brittannië te meten. Bleomycine is een antineoplastisch middel gebruikt voor behandeling van kanker. Binnen deze groep van middelen wordt Bleomycin veel gebruikt. Het middel is relatief stabiel, in tegenstelling tot bijvoorbeeld Methotrexaat (Aherne *et al.*, 1990). De gemeten concentraties liepen uiteen van 11 tot 19 ng/l in het effluent van de rioolwaterzuivering, < 5 tot 17 ng/l in rivierwater en 5 tot 13 ng/l in drinkwater.

3.5.3. Genotoxiciteit in afvalwater van een ziekenhuis (Zwitserland)

Cytostatica, middelen tegen kanker, vormen vanwege hun mutagene, teratogene, genotoxische en carcinogene eigenschappen, een groep geneesmiddelen met een relatief groot risico voor de volksgezondheid (zie ook paragraaf 6.4). Het lot van cytostatische geneesmiddelen,

alsmede hun metabolieten, in de mens is goed gedocumenteerd (diverse referenties in Giuliani *et al.*, 1996).

In het onderzoek van Giuliani *et al.* (1996) werden gedurende een periode van 2 jaar meer dan 800 afvalwatermonsters van een ziekenhuis in Zwitserland genomen, op drie verschillende tijdstippen op een dag. Deze monsters werden getest op genotoxiciteit met behulp van de umuCtest. De umuCtest is een acute bacterietest, die de inductie van een umuC'-lacZ gen na DNA-schade meet. Genotoxiciteit werd gevonden in 13 % van de monsters, met de hoogste genotoxiciteit in de ochtenduren (tot 8 keer hoger dan de controle). In 96% van deze genotoxische monsters trad geen groeiremming van de testbacterie op, zoals ook gevonden is voor cytostatische geneesmiddelen zoals mitomycin C of cisplatine. In de overige 4 % van de genotoxische afvalwatermonsters trad gecombineerde cytotoxiciteit en genotoxiciteit op, zoals ook waargenomen werd in controle-experimenten met glutaraldehyde bevattende desinfectanten en de antibiotica chlooramphenicol en tetracycline.

De invloed de lozing van genotoxisch afvalwater op het milieu en de significantie voor de gezondheid van de mens zijn echter voor een groot deel onbekend (Giuliani *et al.*, 1996).

3.6. Verwijdering uit afvalwater en rioolwater

De fabricage van geneesmiddelen geschiedt vaak in kleine hoeveelheden en discontinu. De samenstelling van het afvalwater van de industrie is daardoor ook sterk wisselend (Polderman, 1984). Het scala van geneesmiddelen dat via huishoudens en ziekenhuizen de rioolwaterzuivering bereikt, zal, hoewel het zeer veel verschillende stoffen betreft, veel constanter van samenstelling zijn.

De meest gebruikte zuiveringstechniek voor het reinigen van afval- en rioolwater is het actiefslibproces. Resten geneesmiddelen kunnen de zuivering negatief beïnvloeden (Polderman, 1984). Uit een groot aantal studies blijkt echter dat actief slib in staat is zeer complexe stoffen af te breken, mits het de tijd krijgt zich daarop in te stellen. Dit gewenningsproces wordt acclimatisatie genoemd (Polderman, 1984). Met name de remmende eigenschappen van antibiotica op biologische zuiveringsinstallaties zijn veel onderzocht. Liebmman (1961) onderzocht de invloed van verschillende concentraties penicilline, streptomycine, tetracycline, chloortetracycline en oxytetracycline op de gasproductie door slib. De sterkste inhibitie (25% minder gasvolume) trad op bij 2 g streptomycine per kg slib. De onderzoeker concludeerde hieruit dat de toxiciteit, ook bij deze hoge concentraties, nogal meevalt. Ook in andere studies is gevonden dat antibiotica geen grote problemen veroorzaken. De betrekkelijke goede resistentie van zuiveringsslib voor toxische stoffen is te danken aan de gevarieerde samenstelling van het slib.

Het is onduidelijk in hoeverre de concentraties, zoals deze gemeten zijn in het influent van rioolwaterzuiveringen in Duitsland, in staat zijn het zuiveringsproces te remmen. De geneesmiddelen worden hoe dan ook

voor een groot deel verwijderd in de rioolwaterzuivering, hetzij door afbraak, hetzij door adsorptie aan slib. Zo werden tijdens rioolwaterzuivering voor diverse bètablokkers en bronchospasmolytica verwijderingspercentages van 66 tot 96% gemeten (Hirsch *et al.*, 1996).

Feit is wel dat, indien remming plaatsvindt, niet alleen de remmende stof slechter afbreekt maar ook alle andere stoffen minder goed worden verwijderd (Polderman, 1984). Dit geldt met name voor stoffen die toch al slecht afbreekbaar waren.

3.7. Risico's

Een aantal humane geneesmiddelen blijken aangetoond te kunnen worden in oppervlaktewater, hoewel in lage concentraties. In drinkwater bereid uit oppervlaktewater kon het overgrote deel van de middelen echter niet meer gemeten worden. Uitzonderingen vormen clofibrinezuur (een slecht afbreekbare metabool van de vetregulerende middelen Clofibraat, Etofibraat en Etofyllineclofibraat), de antirheumatische middelen Ibuprofen en Diclofenac, en het cytostaticum Bleomycine.

Door het ontbreken van gegevens over de toxiciteit is het voor de meeste geneesmiddelen niet mogelijk een goede inschatting te maken van de mogelijke risico's. Een algemene beschouwing van de mogelijke risico's van lage concentraties geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en drinkwater wordt in hoofdstuk 7 gegeven. Voor een risicoschatting van de milieurisico's van de stof clofibrinezuur wordt verwezen naar Römbke *et al.* (1996).

4. Diergeneesmiddelen

4.1. Gebruik

Jaarlijks wordt er in de Nederland ca 300 miljoen uitgegeven aan diergeneesmiddelen die door dierenartsen worden voorgeschreven. Ze worden direct of via gemedicineerd voeder en water toegepast (De Wit, 1992). De stoffen die in de diergeneeskunde gebruikt worden zijn voor een groot deel dezelfde als die worden gebruikt in de humane geneeskunde. De meest gebruikte middelen zijn antibiotica, vaccins en anthelmintica (antiwormenmiddelen). Een overzicht van de gebruikte stoffen kan gevonden worden in het Repertorium Diergeneesmiddelen dat elke twee jaar door de FIDIN wordt uitgegeven (Anoniem, 1989b).

Het (preventieve) gebruik van antibiotica in massamedicatie is lang niet altijd noodzakelijk. In 70% van de gevallen waarin een middel wordt toegediend, blijkt dit niet werkzaam te zijn (Van Gool, 1990). Dit betekent dat een enorme reductie mogelijk is zonder negatieve effecten voor de veehouderij.

4.2. Wetgeving

Net als voor humane geneesmiddelen en veevoederadditieven, bestaan er ook voor diergeneesmiddelen geen normen voor concentraties in oppervlakte-, grond-, en drinkwater. De regels voor toepassing van mest, al dan niet verontreinigd met residuen van diergeneesmiddelen, zijn vastgelegd in de Meststoffenwet en het Besluit Gebruik Dierlijke Meststoffen (BGDM) uit de Wet Bodembescherming. Uitgangspunten vormen de hoeveelheid stikstof en fosfaat die jaarlijks uitgereden mogen worden.

Het gebruik van diergeneesmiddelen is vastgelegd in de Diergeneesmiddelenwet. In beginsel mogen alleen op basis van de Diergeneesmiddelenwet geregistreerde diergeneesmiddelen toegepast worden. In Nederland moeten vanaf 1 maart 1997 diergeneesmiddelen om voor (verlenging van) registratie in aanmerking te komen beoordeeld worden op milieurisico's. Dit houdt in dat, voordat een diergeneesmiddel wordt geregistreerd, een evaluatie van de ecotoxicologische risico's moet plaatsvinden (richtlijn 92/18/EEC), volgens een methode beschreven in (Anoniem, 1997). De evaluatie gebeurt in twee fasen. Fase I is primair gericht op het inschatten van de Predicted Environmental Concentration (PEC). Indien de PEC boven de 0.1 µg/l grondwater of 10µg/kg droge stof in de bodem komt, is verdere evaluatie op ecotoxicologische risico's in een tweede fase noodzakelijk. Op basis van onder andere afbraaktesten en toxiciteitstesten wordt beslist of de milieurisico's van het gebruik van het diergeneesmiddel acceptabel wordt geacht. Fase I en fase II evaluaties zullen gegevens op gaan leveren over de mogelijke uit- en afspoeling van diergeneesmiddelen en veevoedingsadditieven naar het grondwater en oppervlaktewater. Deze gegevens zijn echter in de meeste gevallen vertrouwelijk. Door de invoer van deze evaluatie wordt het op termijn onwaarschijnlijk dat diergeneesmiddelen gevaar zullen opleveren voor drinkwatervoorraden in de bodem en voor het oppervlaktewater. Echter, de evaluatie voor alle bestaande middelen zal zeker nog 5-10 jaar vereisen.

4.3. Het lot van diergeneesmiddelen

De toediening, de opname, het metabolisme en de uitscheiding van diergeneesmiddelen is vergelijkbaar met humane geneesmiddelen (zie paragraaf 3.3). De mate van opname en metabolisme en de snelheid van uitscheiding zijn sterk afhankelijk van het middel en de toedieningswijze. Uitscheiding van het middel en zijn metabolieten vindt plaats via mest en urine. Deze mest en urine worden meestal gezamenlijk opgevangen in een mestkelder of mestsilo. De periode waarin mest uitgereden mag worden is afhankelijk van het gebied en het landgebruik. In de Nederlandse procedure voor ecotoxicologische beoordeling van diergeneesmiddelen (Montforts & Linders, 1997) wordt aangenomen dat de mest op grasland vier keer per jaar en op bouwland een keer per jaar wordt uitgereden. Dit betekent dat de mest gedurende lange periode in de mestkelder of mestsilo is opgeslagen, waardoor een aanzienlijke afbraak kan plaatsvinden. Kwantitatieve gegevens over afbraaksnelheden ontbreken echter omdat voor vrijwel alle middelen metingen ontbreken. De afbraaksnelheid hangt onder andere af van de persistentie van de stof zelf, de zuurstofconcentratie, pH, drogestof en organischstofgehalte van de mest, de temperatuur en de microbiële samenstelling van de mest (Bouwman & Reus, 1994).

Nadat de mest is uitgereden op het land, kan het middel worden afgebroken, binden aan de bodem, uitspoelen naar het grondwater en/of afspoelen naar het oppervlaktewater. De concentratie van een

diergeneesmiddel in grond en grondwater verschilt sterk per middel. Factoren die hierbij een rol spelen zijn het metabolisme in het dier, de concentratie van het middel in de uitgescheiden mest, de persistentie in mest, bodem en water en de adsorptie-eigenschappen van het middel.

4.4. Risico's

Door gebrek aan (voldoende) informatie is het voor de meeste middelen niet mogelijk te concluderen of ze een schadelijk effect op het milieu hebben. Over effecten die pas na langdurig gebruik zichtbaar worden door ophoping, of eventueel migratie naar drinkwatervoorraden, is geen informatie beschikbaar (Van Gool, 1990).

Een eigenschap van veel geneesmiddelen is dat ze lipofiel zijn, zodat ze zich goed kunnen verdelen over het hele lichaam. Door deze lipofiele eigenschappen zullen deze stoffen ook sterk binden aan mest, bodem en slib. Het risico op uitspoeling naar het grondwater lijkt daarom voor veel middelen niet erg groot. Afspoeling naar het oppervlaktewater zal in Nederland met name plaatsvinden op plaatsen met een hoge grondwaterstand. Via oppervlakkige afstroming van grondwater kunnen geneesmiddelen in sloten terecht komen. Op de meeste plaatsen is de oppervlakkige afstroming naar het oppervlaktewater echter verwaarloosbaar, omdat het verhang erg laag is (persoonlijke mededeling Dhr. Montforts, RIVM).

4.5. Viskwekerijen

Viskwekerijen nemen in Nederland een aparte positie in wat betreft het gebruik van diergeneesmiddelen. Dit komt enerzijds omdat een aantal viskwekerijen direct loost op het oppervlaktewater en daarmee plaatselijk een belangrijke bron van verontreinigingen kan vormen (landelijk gezien vormen viskwekerijen slechts een kleine bron, zie paragraaf 2.3.4 en hier onder). Anderzijds zijn er in Nederland geen diergeneesmiddelen geregistreerd voor gebruik in de visteelt. Dit betekent dat het gebruik van diergeneesmiddelen in viskwekerijen officieel niet toegestaan is. Ze worden echter wel gebruikt. Overheid en viskwekers zijn met elkaar in gesprek over het gebruik van diergeneesmiddelen. Op dit moment heerst er een gedoogbeleid (Kamstra & Van Heul, 1995).

Voor wat betreft de lozing van afvalwater hebben viskwekerijen te maken met lozingseisen die door water- en zuiveringsschappen worden gesteld. Deze verschillen aanzienlijk tussen de verschillende water- en zuiveringsschappen. Ongeveer een kwart van de viskwekerijen loost hun afvalwater rechtstreeks op het oppervlaktewater, de rest loost op het riool. Het beleid is er echter op gericht dat in de toekomst alle viskwekerijen op het riool aangesloten zullen worden (persoonlijke mededeling Dhr. Van Heul, RIVO).

Van circa 50 middelen wordt onderkend dat ze potentieel gebruikt kunnen worden in viskwekerijen, maar in werkelijkheid worden maar een beperkt aantal middelen gebruikt in de lidstaten van de Europese Unie. Veel middelen worden gebruikt zonder dat gegevens beschikbaar zijn over de effectieve dosis, de relatieve stabiliteit in water en voedsel en de opname en de uitscheiding bij dieren en planten (Anoniem, 1995).

Sommige antibiotica kunnen tijdelijk natuurlijke bacteriële processen in sedimenten remmen. Ook bestaat er enig bewijs dat, in ieder geval tijdelijk, ophoping in niet-doeldieren in de omgeving kan plaatsvinden. Over het optreden van resistentie, veroorzaakt door antibiotica in de visteelt verschillen de meningen (Anoniem, 1995).

Een onderzoek naar het gebruik van diergeneesmiddelen in de visteelt in Nederland (Kamstra Van Heul, 1995) maakte duidelijk dat de meeste middelen in de palingteelt worden gebruikt. Formaline en natriumchloride worden het meest gebruikt (resp. circa 40 en circa 30 ton per jaar). Mebendazol, een antiwormenmiddel, wordt bij circa 80 % van de bedrijven gebruikt, in een maximumconcentratie van 5 mg/l en een jaarlijks landelijk verbruik van 200 kg. Daarnaast worden enkele antibiotica gebruikt waarvan oxytetracycline (circa 15 kg/jaar, max. 75 mg/l), fluméquine (circa 3 kg/jaar, max. 11 mg/l) en malachietgroen (circa 0,22 kg/jaar, max. 0,3 mg/l) de belangrijkste zijn (Kamstra & Van Heul, 1995).

Formaline wordt al sinds 1909 gebruikt in viskwekerijen. Ondanks dat bekend is dat hoge concentraties carcinogeen kunnen zijn, worden bij het huidige gebruik geen nadelige effecten verwacht (Anoniem, 1995). Bij de concentraties die in viskwekerijen worden toegepast, is formaline binnen 24 uur grotendeels afgebroken in biologische filters (Wienbeck & Koops, 1990).

Over malachietgroen bestaat tegenstrijdige rapporten over de mogelijke carcinogeniteit en teratogeniteit van de stof. Dit heeft er toe geleid dat dit middel in sommige landen verboden is. Hoewel weinig bekend is over het lot van malachietgroen in het milieu, wordt gedacht dat de hoge affiniteit voor organisch materiaal, de onoplosbaarheid bij lage pH en de afbraak onder invloed van licht de mogelijke negatieve effecten reduceren (Anoniem, 1995).

Voor de mogelijke risico's van het gebruik van oxytetracyclines wordt verwezen naar paragraaf 6.2.1.

5. Veevoederadditieven

5.1. Gebruik

Veevoederadditieven worden op grote schaal toegepast in de varkenshouderij en bij slachtkuikens (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995). De jaarlijkse omzet aan inkoopwaarde voor mengvoederbedrijven is ca. f350 miljoen (De Wit, 1992). Bij rundvee en leghennen zijn toevoegingen aan het voer niet gebruikelijk vanwege het risico van residuen in respectievelijk melk en eieren (Van Gool, 1990).

Kwantitatieve gegevens over het gebruik van veevoederadditieven werden tot 1985 bijgehouden door het Produktschap voor Veevoerders. Na 1985 is het Produktschap hiermee gestopt omdat ze het de tijdsinvestering niet waard vonden. Geschat wordt dat de situatie niet veel veranderd is sinds de periode voor 1985 (Van Gool, 1990). Tabel 5.1 geeft enkele verbruikscijfers, geschat op basis van gegevens uit (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995).

Tabel 5.1. Verbruikscijfers van antibiotica, groeibevorderaars en coccidiostatica als veevoederadditief (op basis van gegevens uit Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995).

Diersoort	stoftype	middel	% toepassing	geschat verbruik
mestvarkens	antibiotica	roulerend	> 90%	100 ton/jaar
biggen	antibiotica	roulerend	30%	15 ton/jaar
biggen	groeibevorderaars	carbadox en olaquinox	> 70%	40 ton/jaar
slachtkuikens	coccidiostatica	roulerend	100%	150 ton/jaar

5.2. Wetgeving

Het gebruik van veevoederadditieven is vastgelegd in de Europese richtlijn 70/524/EEG en voor Nederland in de Diervoederwet. In het kader van deze studie zijn alleen medicinale additieven, de antibiotica, groeibevorderaars en coccidiostatica, van belang. In de Diervoederwet is vastgelegd dat voor veevoederadditieven alleen middelen gebruikt mogen worden die geen humane of veterinaire toepassing kennen. In de praktijk vindt dat echter wel plaats. Bijlage 3 geeft een lijst van toegestane en voorlopig verboden veevoederadditieven in de Europese Unie.

Antibiotica behoren tot groep A van de Diervoederwet. Ze worden toegevoegd aan veevoeder omdat ze bepaalde bacteriestammen in de darm remmen. Hierdoor wordt er minder voer door bacteriën in de darmen gebruikt en vindt er een verschuiving in de samenstelling van de darmflora plaats. Dit leidt tot een verbeterd functioneren van de darm en efficiëntere benutting van voedingsstoffen. De precieze werking is niet bekend. Een bijkomend gunstig effect van antibiotica is een verminderde mestproductie. Antibiotica mogen alleen in preventieve doseringen worden gebruikt. De dosering is aan een minimum en een maximum gebonden, die in (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995) zijn weergegeven. Hogere doseringen vallen onder de Diergeneesmiddelenwet.

Coccidiostatica behoren tot groep D van de Diervoederwet. Coccidiostatica worden gebruikt om coccidiose bij pluimvee en konijnen te bestrijden. Coccidiose wordt veroorzaakt door eencellige protozoën die het epitheel van het darmslijmvlies binnendringen. Dit veroorzaakt schade aan het epitheel waardoor de opname van stoffen vermindert en er plaatselijke ontstekingen van de darmwand kunnen ontstaan.

De regelgeving rond deze stoffen is sterk gericht op het vermijden van residuen van deze stoffen in vlees of eieren. Dit is de reden dat er voor alle middelen en gebruik een verbod is op toepassing tijdens de leg en vlak voor de slacht.

Om snelle resistentie-ontwikkeling tegen te gaan worden verschillende middelen gebruikt, die worden gerouleerd. Ook wordt mogelijke resistentie-ontwikkeling bestreden door korte tijd een sterk werkzaam middel te gebruiken, gevolgd door een minder sterk werkend middel.

Groeibevorderende stoffen behoren tot groep K van de Diervoederwet. Groeibevorderaars werken preventief als middel tegen de verwekker van varkensdysenterie (*Serpulina*) bij varkens en biggen. De werking berust waarschijnlijk op verstoring van de synthese van DNA. Gecombineerd gebruik met antibiotica en coccidiostatica is verboden.

In geperst mengvoeder zijn twee groeibevorderende stoffen toegestaan:

1. Carbadox (alleen voor varkens tot 4 mnd, max. 20 - 50 g per 1000 kg lichaamsgewicht);
2. Olaquinox (alleen voor varkens tot 4 mnd, max. 15 - 50 g per 1000 kg lichaamsgewicht).

5.3. Het lot van veevoederadditieven

Het lot van veevoederadditieven is vergelijkbaar met dat van oraal toegediende diergeneesmiddelen, zoals beschreven in paragraaf 4.3. Dit houdt in dat ook voor veevoederadditieven de kans op uitspoeling naar grond- en oppervlaktewater niet erg groot wordt geacht.

5.4. Risico's

Voor een meer algemene beschouwing van de mogelijke risico's van antibiotica wordt verwezen naar paragraaf 6.1 en hoofdstuk 7.

Van Gool (1990) concludeert in haar rapport dat het, door het ontbreken van gegevens, voor de meeste middelen niet mogelijk is een goede risicoinschatting te maken. Een aantal voorbeelden uit deze publicatie:

Van het middel Monensin, dat als antibioticum en coccidiostaticum wordt gebruikt, is bekend dat het weinig mobiel is in de bodem en bovendien snel wordt afgebroken. Dit maakt uitspoeling van Monensin naar het grondwater onwaarschijnlijk. Over de afbraak en adsorptie-eigenschappen van de metaboliet is niets bekend.

Van de groeibevorderaar Carbadox is bekend dat deze vrijwel onoplosbaar is in water, zodat de kans dat watervoorraden besmet worden met Carbadox nihil is. De groeibevorderaar Olaquinox is wel goed in water oplosbaar. Over het metabolisme, de uitscheiding en de persistentie in het milieu is vrijwel niets bekend zodat het wegens gebrek aan gegevens niet mogelijk is een risico-inschatting te maken van het gebruik van Olaquinox.

6. Specifieke stofgroepen

6.1. Selectie

In dit hoofdstuk worden een aantal geselecteerde stofgroepen behandeld. Deze stoffen zijn geselecteerd op basis van een hoog verbruik, een hoog risico, beschikbaarheid van meetgegevens en/of de totale hoeveelheid beschikbare informatie. Deze criteria hebben geleid tot selectie van de antibiotica tetracyclines, sulfonamides en nitrofuranen, de stof acetylsalicylzuur en de stofgroep cytostatica. De motivatie voor deze selectie staat weergegeven in tabel 6.1. Structuurformules van deze stoffen staan in bijlage 1.

Tabel 6.1. Selectiecriteria op basis waarvan een selectie van de nader uit te werken stofgroepen is gemaakt (+ = veel/hoog; +/- = matig/gemiddeld; - = geen tot weinig/laag).

	tetra-cyclines	sulfon-amides	nitro-furanen	acetyl salicyl-zuur	cyto-statica
verbruik	+	+	+/-	+	+/-
risico's	+	+	+	-	+
meet-gegevens	-	-	-	+	+
beschikbare informatie	+	+	+/-	+	+/-

Een stofgroep, die op basis de aanwezigheid in oppervlakte- en drinkwater (Stumpf *et al.*, 1996) ook geselecteerd zou moeten worden, is de groep van antirheumatica (middelen tegen reuma), met name

Ibuprofen, Diclofenac en de metaboliet clofibrinezuur. Voor Ibuprofen en Diclofenac is het op basis van de beschikbare informatie echter niet mogelijk een goede inschatting te maken van de mogelijke risico's van dergelijke middelen. Voor een risicoschatting van de metaboliet clofibrinezuur wordt verwezen naar Römcke *et al.* (1996).

6.2. Antibiotica

Antibiotica vormen zowel in de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde de groep met het grootste verbruik. Belangrijke stofgroepen zijn onder andere penicillines, cephalosporines, tetracyclines, aminoglycosides, macrolides, sulfonamides, nitrofuranen en (fluoro)quinolones. Een overzicht van gebruikte antibiotica is o.a. te vinden in medische handboeken zoals Grahame-Smith & Aronson (1992) (humain), of Barragry (1994) en Anoniem (1989b) (veterinair). Een overzicht van diergeneesmiddelen die goedgekeurd zijn als veevoederadditief wordt gegeven in bijlage 3.

Antibiotica zijn relatief veilig gebleken en indien acute en chronische toxiciteit optreedt zijn deze goed gedocumenteerd (Wilson, 1994). De chemische stabiliteit van antibiotica in het milieu is over het algemeen gering (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995). In diverse studies in diverse media (buffers, oppervlaktewater, zeewater, grond) zijn voor de meeste middelen halfwaardetijden in de orde van grootte van <30 dagen bij 20°C. De concentraties die in het oppervlakte- en drinkwater voorkomen zullen daarom over het algemeen dermate laag zijn dat geen acute toxische effecten optreden bij mensen.

Risico's van antibiotica kunnen bij de te verwachten lage concentraties bestaan uit de overdracht van resistentiegenen, het ontstaan van allergische reacties, mutagene, teratogene of carcinogene effecten en beïnvloeding van de populatie van natuurlijke microflora. De mogelijke omvang van deze risico's worden in hoofdstuk 7 uitvoerig besproken.

6.2.1. Tetracyclines

Gebruik

Tot de groep van de tetracyclines behoren onder andere tetracycline, oxytetracycline, chloortetracycline, demethylchloortetracycline, methacycline, doxycycline en minocycline (Barragry, 1994; Grahame-Smith & Aronson, 1992). Tetracyclines hebben een breed werkingsspectrum. Ze worden gebruikt in de humane gezondheidszorg en de veehouderij, terwijl het gebruik als veevoederadditief recent is verboden. In viskwekerijen wordt oxytetracycline gebruikt (Kamstra & Van Heul, 1995).

Meetgegevens

Voor zover bekend zijn er geen metingen gedaan naar tetracyclines in oppervlaktewater of drinkwater. In een aantal studies worden schattingen gegeven:

- in Duits oppervlaktewater (Römbke *et al.*, 1996)

Doxycycline	3,69 µg/l
Oxytetracycline	0,01 µg/l
- in rioolwatereffluent in Nederland (Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1984)

Docycline	1,0 µg/l
Tetracycline	4,5 µg/l
- in de rivier Lee in Groot-Brittanië (Richardson & Bowron, 1985)

Chloortetracycline	0,15 µg/l
Oxytetracycline	6,70 µg/l
Tetracycline	2,90 µg/l

Afbraak

Onder aerobe omstandigheden worden tetracyclines zowel in water als in de bodem snel omgezet in antimicrobieel inactieve componenten (Barragry, 1994; Samuelsen, 1989; Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; De Roij & De Vries, 1982). De afbraak is sterk afhankelijk van de pH, temperatuur, zuurstofconcentratie en lichtintensiteit:

- Bij pH 2-6 vindt omzetting plaats in de epivorm (De Roij & De Vries, 1982), terwijl onder aerobe omstandigheden bij pH 5 omzetting in desdimethylaminotetracycline plaatsvindt (Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982). Ook binding aan de bodem en sediment, en daarmee de beschikbaarheid voor afbraak, is afhankelijk van de pH. Deze binding is reversibel.
- De persistentie van oxytetracycline in sediment van een viskwekerij bleek afhankelijk van de sedimentatiesnelheid (en de daarmee samenhangende zuurconcentratie). Bij een lage sedimentatiesnelheid bedroeg de halfwaardetijd (DT_{50}) 32 dagen. Indien het verontreinigde slib bedekt werd met een laag van 4 cm schoon slib bedroeg de halfwaardetijd 64 dagen (Samuelsen, 1989).
- Tetracyclines zijn thermisch instabiel.
- De afbraak wordt versterkt door licht (Samuelsen, 1989).
- Gehalogeneerde tetracyclines zijn chemisch reactiever en daardoor minder stabiel.

De afbraakproducten van tetracyclines hebben alle geen antimicrobiële activiteit meer. Het is niet bekend of ze ook een andere vorm van toxiciteit bezitten.

Toxiciteit

Tetracyclines hebben een aantal eigenschappen waardoor zij een mogelijk risico kunnen vormen voor mens en milieu. Allereerst bezitten tetracyclinen een volledige kruisresistentie (Anoniem, 1989b) (zie paragraaf 7.1 voor verklaring), waardoor er een risico is voor overdracht van resistentiegenen. Tevens is bekend dat tetracyclines allergische reacties kunnen veroorzaken. Geschat wordt dat 5% van de bevolking allergisch is voor tetracyclines (Barragry, 1994). Van oxytetracycline is bovendien bekend dat de stof een gecombineerde genotoxiciteit en cytotoxiciteit heeft (Guliani *et al.*, 1996). Deze stof is daardoor een verdacht carcinogeen.

In de bodem is aangetoond dat tetracyclines de micro-organismen, die voor nitrificatie, eiwitsplitsing en ammonificatie zorgen, kunnen beïnvloeden (Anoniem, 1989a).

Hoewel gehalogeneerde tetracyclines sneller afbreken dan niet-gehalogeneerde tetracyclines zijn ze toxischer. In een watercultuur met concentraties van 1 tot 160 mg/l werd chloortetracycline sneller afgebroken dan oxytetracycline, maar de effecten van chloortetracycline op de planten waren sterker (Van Gool, 1990).

In Römcke *et al.* (1996) wordt een risicoschatting voor tetracycline gemaakt. Geconcludeerd wordt, dat ondanks de vele onderzoeken naar de persistentie, verdere gestandaardiseerde laboratoriumtesten naar de toxiciteit nodig zijn.

Conclusie

Het grootschalig gebruik van tetracyclines leidt tot geschatte concentraties in de ordegrootte van µg/l. Onder aerobe omstandigheden zijn tetracyclines goed afbreekbaar. Vanwege deze goede afbreekbaarheid worden de risico's van blootstelling van de mens aan tetracyclines via drinkwater verwaarloosbaar geacht. Voor een inschatting van de milieurisico's van de aanwezigheid van tetracyclines in het oppervlaktewater ontbreken toxiciteitsgegevens.

6.2.2. Sulfonamides

Gebruik

Sulfonamides hebben een breed werkingsspectrum en worden onder andere gebruikt tegen infecties aan spijsverteringskanaal en luchtwegen. De belangrijkste sulfonamides zijn sulfadimidine (= sulfamethazine), sulfamethoxazol en sulfanilamide. Ze worden op grote schaal gebruikt in de humane gezondheidszorg en de veehouderij. Ook de toepassing van sulfonamides als veeadditief is recentelijk verboden (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995).

Meetgegevens

Voor zover bekend zijn er geen gerichte metingen verricht naar de aanwezigheid van sulfonamides in oppervlaktewater of drinkwater. In Lindner *et al.* (1996) worden weliswaar een aantal (phenyl)sulfonamides gemeten in Duits oppervlaktewater, maar deze sulfonamides zijn niet dezelfde als de sulfonamides die als geneesmiddel in gebruik zijn.

Afbraak

In het lichaam zijn N4-acetyl en hydroxylderivaten de meest voorkomende metabolieten. De N4-acetylmetabolieten zijn antimicrobieel inactief, terwijl de hydroxylmetabolieten in vitro nog 40% van hun oorspronkelijke activiteit hebben (Van Gool, 1990). Alle metabolieten zijn in meer of mindere mate geconjugeerd als glucuroniden en sulfaten. Door deze reversibele binding kan de microbiële activiteit verdwijnen.

Gegevens over de afbraaksnelheid in het milieu spreken elkaar tegen. Coats *et al.* (1976) gebruikte twee modelecosysteem om de milieueffecten van onder andere sulfadimidine te onderzoeken. Deze verbinding bleek zowel in het waterecosysteem als het landecosysteem relatief snel afgebroken te worden: na 33 dagen was nog slechts 6 tot 22% van de moederstof aanwezig. In Beville & Frobish (1981) wordt echter geconcludeerd dat sulfadimidine in waterig milieu slecht wordt afgebroken: na een jaar nog 75% van de oorspronkelijke hoeveelheid aanwezig.

	De afbraak van sulfonamiden wordt bevorderd door licht.
	Sulfadimidine en zijn N4-acetylmethaboliet adsorberen redelijk aan de bodem (Anoniem, 1989a).
Toxiciteit	De toxiciteit van sulfadimidine voor enkele terrestrische en aquatische organismen is relatief laag. De LC_{50} voor diverse waterorganismen waaronder algen, watervlooien en muggenlarven is groter dan 10 mg/l (Anoniem, 1989a).
	Allergische reacties zijn waargenomen met een incidentie van 13 % van de bevolking (Barragry, 1994). Ook bestaat het gevaar voor resistentie-ontwikkeling (o.a. Barragry, 1994; Anoniem, 1989a; Anoniem, 1989b). Van het middel sulfamethazine is carcinogeniteit aangetoond bij ratten en muizen (Barragry, 1994).
Conclusies	Met de huidige informatie is het niet uit te sluiten dat sulfonamides in het oppervlaktewater en/of drinkwater kunnen voorkomen. Gezien de relatieve grote incidentie van allergische reacties en de mogelijk carcinogeniteit voor de mens dient het de aanbeveling de aanwezigheid van sulfonamides in oppervlaktewater en drinkwater nader te onderzoeken.

6.2.3. Nitrofuranen

Gebruik	Ook nitrofuranen zijn een groep van verbindingen met een breed werkingsspectrum. Tot deze groep verbindingen behoren nitrofurazon, nitrofurantoïne, furazolidon, furaltadon en nifuraldezon (Anoniem, 1989b). Nitrofuranen worden zowel in de humane als in de veterinaire geneeskunde gebruikt. Het gebruik als veevoederadditief is voorlopig verboden (Jagers op Akkerhuis <i>et al.</i> , 1995).
Meetgegevens	Voor zover bekend zijn er geen metingen verricht naar nitrofuranen in oppervlaktewater of drinkwater. Op basis van schattingen van concentraties van diverse andere geneesmiddelen is in het oppervlaktewater een concentratie van hooguit enkele µg/l te verwachten.
Afbraak.	De mate van opname uit het maag-darmsysteem loopt bij de verschillende nitrofuranen uiteen. Nitrofurantoïne, furazolidon en furaltadon worden na orale toediening goed geresorbeerd, terwijl de overige nitrofuranen bijna niet worden geresorbeerd. Ook de uitscheiding en het metabolisme verschilt sterk tussen de verschillende nitrofuranen. Nitrofurantoïne wordt in werkzame concentraties in de urine uitgescheiden, terwijl van furaltadon is slechts een spoor in de urine terug te vinden. Furazolidon wordt sterk in de lever gemetaboliseerd (Anoniem, 1989b).
	Over de afbraak van nitrofuranen in het milieu is weinig bekend. In media met micro-organismen worden nitrofuranen sneller afgebroken dan in steriele media. De biologische halfwaardetijd kan variëren van 50 uur tot ca. 2 maanden (De Roij & De Vries, 1982).
Toxiciteit	Nitrofuranen zijn potentieel zeer toxisch in hoge doseringen. Bijwerkingen zijn o.m. diarree, bloedingen uit het maagdarmkanaal en

neurotoxische verschijnselen. Toxische effecten die ook bij lage concentraties een rol kunnen spelen, zijn allergische reacties. Deze worden bij vier procent van de bevolking waargenomen (Grahame-Smith & Aronson, 1992). Daarnaast zijn alle nitrofuranen, die een 5-nitroring bevatten, en hun metabolieten mutageen bij *E. coli* bacteriën en bij ratten (Anoniem, 1989b).

Waterorganismen zijn niet erg gevoelig voor nitrofuranen (De Roij & De Vries, 1982; Marci & Sbardella, 1984). Algen zijn gevoeliger, met een EC50 van 1,3 mg/l voor furazolidon (De Roij & De Vries, 1982) en 1,45 mg/l voor nitrofurazon (Macri & Sbardella, 1984). Bacteriën worden geremd door furazolidon bij een concentratie van 1-10 mg/l (Van Gool, 1990). Volgens de classificatie gegeven door Linders *et al.* (1994) zijn furazolidon en nitrofurazon hiermee redelijk toxisch voor algen en bacteriën.

Conclusies

Over het lot van nitrofuranen in het milieu is nog nauwelijks iets bekend. Het is op basis van de huidige informatie dan ook niet mogelijk uit te sluiten dat nitrofuranen in oppervlaktewater of drinkwater voorkomen, in concentraties van hooguit enkele µg/l. Indien een veiligheidsfactor van 100 wordt aangehouden, is bij deze maximaal te verwachten concentraties een geringe toxiciteit voor algen en bacteriën niet uit te sluiten. Gezien de mogelijkheid tot allergische reacties en de mutageniteit van de verbindingen is een potentieel risico voor de mens ook niet uit te sluiten. Voor een reële inschatting van de mogelijke risico's voor mens en milieu zijn metingen in oppervlakte-, grond- en drinkwater noodzakelijk.

6.3. Acetylsalicylzuur

Gebruik

Acetylsalicylzuur is de actieve component van het 'aspirientje', dat zeer algemeen en in grote hoeveelheden wordt gebruikt. Het is moeilijk een kwantitatieve inschatting te maken van het verbruik omdat het niet alleen via apotheken wordt verkocht, maar ook via drogisten. Het middel heeft een pijnstillende en koortsverlagende werking

Meetgegevens

Acetylsalicylzuur werd aangetoond in het effluent van een rioolwaterzuivering in Duitsland (Stumpf *et al.*, 1996). De gemiddelde gemeten concentratie in het effluent was 0,13 µg/l en de maximaal gemeten concentratie 1,51 µg/l. In rivierwater en drinkwater kon acetylsalicylzuur niet gemeten worden. Salicylzuur, het afbraakproduct van acetylsalicylzuur, is aangetoond in het effluent van een rioolwaterzuivering in Kansas City (Hignite & Azarnoff, 1977).

Afbraak

Acetylsalicylzuur wordt in de mens snel omgezet in salicylzuur (halfwaardetijd 15 minuten). Salicylzuur wordt verder door de lever gemetaboliseerd met een dosisafhankelijke halfwaardetijd van 3 uur tot 20 uur. Het wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden (Grahame-Smith & Aronson, 1992).

In een rioolwaterzuivering in Kansas City werd circa 90% van het salicylzuur afgebroken (Hignite & Azarnoff, 1977).

Toxiciteit	Allergische reacties komen sporadisch voor bij patiënten met een verleden van astma of overgevoeligheid voor andere medicijnen (Grahame-Smith & Aronson, 1992). Verder zijn bij lage concentraties geen toxische effecten waargenomen.
Conclusies	Ondanks het veelvuldige gebruik bestaat er nauwelijks gevaar voor de negatieve effecten op de mens, als gevolg van blootstelling aan acetylsalicylzuur via drinkwater. Dit wordt veroorzaakt door de goede afbreekbaarheid en de lage toxiciteit.

6.4. Cytostatica

Gebruik	Cytostatica of antineoplastische middelen worden toegepast in de kankerbestrijding. Voorbeelden van cytostatica zijn Cyclofosfamide, Methotrexaat, Bleomycin, Actinomycin en Cisplatin (Grahame-Smith & Aronson, 1992). Cytostatica kunnen de celdeling remmen en daarmee de celproliferatie in sneldelende weefsels, waaronder tumoren, remmen. Ze treffen echter ook goedaardige sneldelende cellen, zoals die van het beenmerg, haarfollikels en epitheel van het maagdarmkanaal (Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982). Cytostatica kunnen op verschillende niveau's in de celgroei ingrijpen. Dit wordt weergegeven in Grahame-Smith & Aronson (1992).
Meetgegevens	In Italië is het cytostaticum Bleomycine gemeten in effluent van een rioolwaterzuivering (conc. 11 - 19 ng/l), in rivierwater (conc. <5-17 ng/l) en in drinkwater (conc. 5 - 13 ng/l) (Aherne <i>et al.</i>, 1990). Methotrexaat werd in een concentratie van ongeveer 1 µg/l gemeten in het influent van een rioolwaterzuivering vlak na een oncologische kliniek. In het effluent en in rivier- en drinkwater kon het middel niet meer aangetoond worden, waarschijnlijk vanwege verdunning en snelle afbraak.
Afbraak	De afbraak van cytostatica is niet geconcentreerd in de lever zoals bij de meeste geneesmiddelen, maar vindt plaats in alle lichaamscellen (Grahame-Smith & Aronson, 1992). Bleomycin wordt snel enzymatisch geïnactiveerd in de meeste weefsels, vooral in de longen en de huid. De halfwaardetijd in de mens is 4 uur (Grahame-Smith & Aronson, 1992). In het milieu is de echter afbraak matig (Aherne <i>et al.</i>, 1990). Cyclofosfamide is zelf relatief inactief, maar in de lever wordt het gemetaboliseerd tot aldofosfamide dat in andere weefsels wordt omgezet in cytotoxische alkyliserende derivaten, die voor crosslinks in het DNA zorgen. Slechts tien procent wordt onveranderd uitgescheiden. De halfwaardetijd in de mens is 7 uur (Grahame-Smith & Aronson, 1992).
Toxiciteit	Van vele cytostatica en hun metabolieten is gerapporteerd dat ze mutageen, carcinogeen en/of teratogeen zijn (Aherne <i>et al.</i>, 1990). Daarom zijn er zeer strenge regels gericht op het omgaan met deze stoffen. Er kan echter niet voorkomen worden dat een deel van de cytostatica uitgescheiden wordt in urine en faeces.

Conclusies

Het is niet uit te sluiten dat er, naast Bleomycin, ook andere cytostatica in drinkwater aan te tonen zijn. Wat het risico hiervan voor de mens is, is moeilijk te beoordelen (zie ook paragraaf 7.3).

7. Risico's

Geconcludeerd kan worden dat de te verwachten concentraties van geneesmiddelen in drinkwater over het algemeen laag zijn (ng/l tot µg/l). Bij deze lage concentraties zijn acute effecten van de aanwezigheid van geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Aspecten, die bij dergelijke lage concentraties mogelijk een rol kunnen spelen, bestaan uit:

- resistentie-ontwikkeling;
- allergische en overgevoeligheidsreacties;
- genotoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit;
- effecten op natuurlijke micro-organismen.

7.1. Resistentie

Het ontstaan van resistentie speelt alleen een rol bij het gebruik van antibiotica. Al vanaf het begin van het gebruik van deze middelen heeft men zich zorgen gemaakt over het eventueel ontstaan van resistente bacteriën. Het gaat hier om de zogenaamde verworven of secundaire resistentie. Deze resistentie kan op verschillende manieren verworven worden:

1. Door selectie van bacteriën die door mutatie ongevoelig zijn geworden voor bepaalde antibiotica. Als bij toepassing van een antibioticum de gevoelige bacteriën afnemen in aantal, krijgen de resistente mutanten de overhand.
2. Resistentie kan ook ontstaan door aanpassing van de micro-organismen. Deze resistentie verdwijnt in de regel na het stoppen van de toediening van het antibioticum.

3. Micro-organismen die resistent zijn tegen verschillende antibiotica, kunnen resistentiefactoren (de 'R-factor') bezitten, die ze kunnen overdragen op gevoelige organismen. Deze organismen worden daardoor plotseling blijvend ongevoelig. De R-factor bevat vaak resistentiegenen tegen meerdere antibiotica. Men spreekt dan van kruisresistentie. Dit houdt in dat een micro-organisme niet alleen resistent is geworden tegen een bepaald antibioticum, maar ook tegen verwante stoffen. De kruisresistentie kan volledig zijn, d.w.z. ongevoeligheid voor alle verwante stoffen, of onvolledig, d.w.z. ongevoeligheid voor een bepaald antibioticum en verminderd gevoelig voor de aanverwante antibiotica. Volledige kruisresistentie komt voor bij penicillines, cefalosporines, macroliden, tetracyclines en een aantal aminoglycosiden. Partiële kruisresistentie komt o.a. voor tussen tetracyclines en chlooramfenicol, penicillines en cefalosporines en tussen macroliden en de lincomycinegroep. (Anoniem, 1989b).

Met name de overdracht van resistentiegenen baart zorgen. Gevreesd wordt dat de resistente bacteriën overgaan op de mens of hun resistentie genen overgeven aan humane bacteriën. Hierdoor verliezen de antibiotica hun werkzaamheid. Gezien de grote gevolgen is recentelijk veel onderzoek verricht naar resistentie en overdracht van resistentie. Over de mogelijke risico's zijn de meningen verdeeld. (o.a. Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Wilson, 1994; Anoniem, 1995).

Om problemen met resistentie te voorkomen is in de Nederlandse ziekenhuizen een duidelijke tendens ontstaan om nieuwe antibiotica te reserveren voor situaties waarin oudere middelen niet meer effectief zijn (van Klingeren, 1990). Daarnaast wordt het aantal antimicrobiële middelen voor veterinair gebruik ingeperkt. Bij het gebruik van antibiotica in veevoeder worden de middelen gerouleerd (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Van Gool, 1990).

7.2. Allergische reacties

Een ander potentieel gevaar van het gebruik van geneesmiddelen is het ontstaan van allergische reacties. Een allergische reactie heeft een aantal belangrijke kenmerken (Grahame-Smith & Aronson, 1992):

- Er is geen dosis-respons relatie. Zeer kleine hoeveelheden kunnen al een reactie veroorzaken als de allergie zich eenmaal ontwikkeld heeft. De reactie verdwijnt als het contact met het middel gestaakt wordt;
- Vaak is er sprake van een vertraging tussen blootstelling en de reactie;
- De allergie uit zich in een vorm van immunologische reactie, bijvoorbeeld koorts, huiduitslag, een verschuiving in de samenstelling van de bloedcellen en astmatische aanvallen.

Allergische reacties ontstaan vooral bij het gebruik van antibiotica. De allergie-incidentie voor diverse antibiotica is: Penicillines, 10%;

Cephalosporines, 5%; Tetracyclines, 5%; Sulfonamides, 13%; Trimethoprim 3% (Barragry, 1994).

Hoewel geschat wordt dat 10 tot 15 % van de populatie allergisch is voor een of meerdere antibiotica, zijn er weinig gevallen gerapporteerd (Wilson, 1994). Redenen voor het ontbreken van geregistreerde gevallen van allergie veroorzaakt door antibiotica, kunnen zijn dat het moeilijk is om de oorzaak van allergie te achterhalen, evenals het bepalen van dergelijke lage concentraties geneesmiddel.

De meeste gerapporteerde gevallen hebben betrekking op penicilline-allergie, en werden gekarakteriseerd door dermatitis (ontsteking van de huid). Daarnaast wordt in een aantal gevallen een anafylactische shock (een bepaalde overgevoeligheidsreactie) waargenomen. Hoewel zeldzaam, is dit een zeer serieus negatief effect van het gebruik van penicilline. De incidentie is tussen 1 op 2500 en 1 op 10000 patiënten, met een fatale afloop voor 10 % van de gevallen.

De dosis penicilline, die nodig is om een allergische reactie te veroorzaken, is erg laag (Wilson, 1994). Minieme hoeveelheden (1 tot 10 moleculen) penicilline zijn in staat zijn allergische reacties te veroorzaken. Voor primaire sensibilisatie zijn echter wat hogere concentraties nodig (Adkinson, 1980).

De omvang van het risico op allergische reacties door de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte- of drinkwater staat nog ter discussie. Hoewel zeer kleine hoeveelheden allergische reacties kunnen veroorzaken, is een direct verband tussen de aanwezigheid van geneesmiddelen en het ontstaan van een allergische reactie zelden aangetoond.

7.3. Mutageniteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit

Mutagene, genotoxische en carcinogene effecten hebben alle te maken met beschadiging van erfelijk materiaal en moeten daarom als ernstig worden beschouwd. In principe kan één enkele gemuteerde cel voldoende zijn om een tumor te veroorzaken. Een tumor ontstaat echter pas na deling van de gemuteerde cel. Bovendien moet voor het ontstaan van een tumor de cel zodanig gemuteerd zijn dat deze ongecontroleerd gaat groeien. Gelukkig leiden mutaties zelden tot tumoren. Veel gemuteerde cellen zijn namelijk niet levensvatbaar. Daarnaast beschikt het lichaam over diverse herstelmecanismen voor beschadigd genetisch materiaal van cellen die het wel overleven. Het enige wat zeker is, is dat de blootstelling aan mutagene, genotoxische en carcinogene stoffen de kans op een tumor vergroot. Het contact met dergelijke stoffen kan daarom het beste zoveel mogelijk vermeden worden. In Van Genderen *et al.* (1994) worden een aantal algemene aspecten van mutagene en carcinogene processen beschreven.

Effecten op het genetisch materiaal zijn o.a. geconstateerd bij:

- cytostatica mutageen, genotoxisch en carcinogeen (Aherne *et al.*, 1990; Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; Grahame-Smith & Aronson, 1992)
- nitrofuranen (5-nitrofuraanderivaten) mutageen (o.a. Anoniem, 1989b)
- sulfamethazine carcinogeen (Barragry, 1994)
- oxytetracycline genotoxiciteit, gecombineerd met cytotoxiciteit (Giuliani *et al.*, 1996)
- benzimidazolen mutageen, antimitotisch, genotoxisch (Wilson, 1994)

Wat de betekenis is van het aantonen van genotoxiciteit in afvalwater, oppervlaktewater en drinkwater en hoe de mogelijke risico's geïnterpreteerd moeten worden, is nog onduidelijk (Giuliani *et al.*, 1996). Een mogelijk verband tussen genotoxiciteit in bijvoorbeeld drinkwater en het optreden van tumoren, zal nauwelijks aan te tonen zijn. Indien een geneesmiddel met genotoxische werking gebruikt wordt, weegt het nut van het middel meestal ruimschoots op tegen de mogelijke risico's.

7.4. Effecten op natuurlijke micro-organismen

Het is aangetoond dat residuen van sommige typen antibiotica tijdelijk natuurlijke bacteriële processen in sediment kunnen remmen (Anoniem, 1995). Met name de nitrificatie is een gevoelig proces (Polderman, 1984). Remming van natuurlijke bacteriële processen kan leiden tot een verminderde afbraak van organisch materiaal, waardoor natuurlijke nutriëntenkringlopen verstoord worden.

In zuiveringsinstallaties is de remmende werking van residuen van onder andere antibiotica, corticosteroïden, cytostatica en sulfonamiden op het zuiveringsproces aangetoond (diverse referenties uit Polderman, 1984). Na adaptatie verdwijnt deze remming echter. Het is waarschijnlijk dat deze adaptatie veroorzaakt wordt door een verschuiving in de soortensamenstelling van de microflora in het zuiveringsslib.

Op basis van de huidige informatie is het niet uit te sluiten dat ook in oppervlaktewater een verschuiving van de soortensamenstelling van de microflora onder invloed van de aanwezige geneesmiddelen plaatsvindt. Hoe de gevolgen van een eventuele verschuiving beoordeeld moeten worden, staat nog ter discussie.

8. Toekomstige ontwikkelingen

Metingen naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in Duitsland (Stumpf *et al.*, 1996; Hirsch *et al.*, 1996) hebben aangetoond dat een aantal geneesmiddelen alom vertegenwoordigd zijn in oppervlaktewater, hoewel in lage concentraties. Bovendien blijkt uit de schaarse metingen dat geneesmiddelen in drinkwater slechts sporadisch voorkomen. Over de mogelijke effecten van de aanwezigheid van lage concentraties geneesmiddelen bestaat nog veel onduidelijkheid. Verwacht wordt dat in de toekomst ook voor andere geneesmiddelen metingen zullen worden verricht naar de aanwezigheid in riool-, oppervlakte- en drinkwater. Op basis van deze meetgegevens kan bepaald worden of verder onderzoek naar mogelijke effecten noodzakelijk wordt geacht.

Normstelling ten aanzien van de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlakte- en drinkwater is op korte termijn niet te verwachten. Door het aanscherpen van emissienormen en door good housekeeping zal getracht worden emissies zoveel mogelijk te voorkomen.

Per 1 maart 1997 is het voor (verlenging van) registratie van diergeneesmiddelen verplicht een evaluatie van mogelijke ecotoxicologische risico's uit te voeren. Dit zal een schat aan informatie opleveren over de mogelijke milieurisico's van diergeneesmiddelen. Deze informatie is echter in de meeste gevallen vertrouwelijk. Hoe dan ook, door deze verplichte evaluatie wordt het op termijn onwaarschijnlijk dat grote hoeveelheden van diergeneesmiddelen zullen uitspoelen naar het grondwater.

9. Conclusies en aanbevelingen

9.1. Conclusies

Geneesmiddelen vormen een zeer diverse groep van stoffen, van eenvoudig tot zeer complex. De meeste geneesmiddelen zijn organische stoffen, maar er zijn ook een aantal middelen op basis van zouten.

Met betrekking tot de humane geneesmiddelen is de diffuse verspreiding, via de gebruikers (ziekenhuizen, verpleegtehuizen, verzorgingstehuizen en huishoudens), kwantitatief belangrijker dan de verspreiding via de producenten. Zolang het gebruik van geneesmiddelen noodzakelijk en gewenst geacht wordt, is het onvermijdelijk dat een deel van deze stoffen in het oppervlaktewater terecht komen.

In de diergeneeskunde lijkt het gebruik van antibiotica fors teruggebracht te kunnen worden, daar in 70 procent van de gevallen waarin een middel wordt toegediend dit niet werkzaam blijkt te zijn (Van Gool, 1990).

Metingen in Duitsland hebben aangetoond dat een aantal humane geneesmiddelen (fibraten, antirheumatica en bètablokkers), zij het in lage concentratie vertegenwoordigd zijn in oppervlaktewater (Stumpf *et al.*, 1996; Hirsch *et al.*, 1996). Deze metingen worden gesterkt door andere onderzoeken (Aherne *et al.*, 1990; Harries *et al.*, 1996).

Door verdunning, adsorptie en afbraak neemt de concentratie van de gemeten geneesmiddelen in de route riool, oppervlaktewater, drinkwater geleidelijk verder af. In het drinkwater zijn geneesmiddelen over het algemeen niet meer aantoonbaar. Een uitzondering vormen clofibrinezuur en Bleomycine, en sporadisch Bezafibraat, Diclofenac en Ibuprofen.

Bij de te verwachten lage concentraties (ng/l tot µg/l), zijn acute effecten van de aanwezigheid van geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Aspecten, die bij dergelijke lage concentraties mogelijk een rol kunnen spelen, bestaan uit overdracht van resistentiegenen, het ontstaan van allergische reacties,

genotoxische effecten, en het verschuiven van de samenstelling van de natuurlijke microflora in oppervlakte- en grondwater.

Een verband tussen de aanwezigheid van geneesmiddelen en het ontstaan van allergieën is moeilijk aan te tonen, maar kan niet uitgesloten worden, gezien de soms lage concentraties waarbij allergische reacties nog kunnen optreden (Wilson, 1994).

De omvang ten aanzien van de risico's van overdracht van resistentiegenen, genotoxische effecten en mogelijke verschuivingen in de samenstelling van de natuurlijke microflora staat nog ter discussie.

Voor een goede beoordeling van mogelijke milieurisico's en risico's voor de mens zijn voor de meeste geneesmiddelen onvoldoende meetgegevens en (eco)toxiciteitsgegevens beschikbaar.

9.2. Aanbevelingen

Van veruit de meeste geneesmiddelen is niet bekend of, en in welke concentraties ze voorkomen in oppervlakte-, grond-, en drinkwater. Bij routinematige metingen worden echter wel eens geneesmiddelen gesignaleerd. Het wordt aanbevolen de aanwezigheid van deze stoffen tevens te vermelden in de rapportage, naast de resultaten van de routinematig gecontroleerde stoffen. Zodoende wordt een indicatie verkregen van stoffen die mogelijk problemen opleveren en van de concentraties die te verwachten zijn.

Uit de literatuurstudie is tevens naar voren gekomen dat voor de meeste geneesmiddelen onvoldoende meetgegevens en (eco)toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn voor een goede beoordeling van de risico's van geneesmiddelen voor mens en milieu. Daarom wordt aanbevolen meer onderzoek te verrichten naar de aanwezigheid en de mogelijke effecten en ecotoxiciteit van geneesmiddelen. Hierbij kan onder meer gebruik gemaakt worden van de afzetgegevens van humane geneesmiddelen. De nadruk dient te liggen op stoffen waarvan reeds is aangetoond dat ze schadelijke effecten hebben en op stoffen die reeds zijn aangetoond in oppervlaktewater en/of drinkwater, bijvoorbeeld de beproven stofgroepen sulfonamides en nitrofurane.

10. Literatuur

- Adkinson, N.F. (1980). Immunological consequences of antimicrobials in animal feeds. In: The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds. National Academy of Science NAS. Washington D.C.: p301-316.
- Aherne, G.W., A. Hardcastle & A.H. Nield (1990). Cytotoxic drugs and the aquatic environment: estimation of bleomycin in river and water samples. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (42): 741-742.
- Anoniem (1989a). Milieurisico's van diergeneesmiddelen. Landbouwadviscommissie Milieukritische Stoffen LAC, Ministerie van Landbouw en Visserij. 34p.
- Anoniem (1989b). Repertorium diergeneesmiddelen: overzicht voor dierenartsen, 5e editie 1989/1990. Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Nederland FIDIN, Amsterdam. 264p.
- Anoniem (1993). Stoffen en Normen. Overzicht van belangrijke stoffen en normen in het milieubeleid 1993-1994. Directoraat-Generaal Milieubeheer Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke ordening en Milieubeheer, Den Haag. 458p.
- Anoniem (1995). Aquaculture and the environment in the european community. European Commission Directorate-General for Fisheries. Luxembourg. 87p.
- Anoniem (1997). Note for guidance: environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. EMEA/CVMP/055/96-FINAL. Committee for Veterinary Medicinal Products CVMP, London. 42p.
- Barragry, T.B., with the assistance of Thomas Power (1994). *Veterinary Drug Therapy*. Leo & Febiger, Malvern, Pennsylvania, USA. 1076p.

- Bevill, R.F. & L.T. Frobish (1981). Sulfonamides in swine urine and faeces as a factor in the incidence of sulfonamide residues. Toxicology research project directory 6.
- Biancotto, R., A. Fenzi, R. Milanese, P. Mozzo & A. Tacconi (1982). Population dose predictions for releases of radioactive waste water from the hospitals in Verona (Italy). Radiation Protection Dosimetry 3(1/2): 91-96.
- Bouwman, G.M. & J.A.W.A. Reus (1994). Persistence of medicines in manure: How to determine degradation rates of veterinary medicines in animal waste. Centrum voor Landbouw en Milieu CLM, Utrecht. 31p.
- Coats, J.R., R.L. Metcalf, P.Y. Lu, D.D. Brown, J.F. Williams & L. G. Hansen (1976). Model ecosystem evaluation of the environmental impacts of the veterinary drugs phenothiazine, sulfamethazine, clodidol and diethylstilbestrol, Environmental Health Perspectives 18: 167-179.
- European Commision (1994). Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms): Phase I environmental risk assessment. III/5504/94 Draft 4. European Commission, Directorate-General Industry, III/E/3 Pharmaceuticals Service, Ad Hoc Working Party on environmental risk assessment for non GMO containing medicinal products, Brussels.
- Genderen, J. van, Th.H.M. Noij & J.A. van Leerdam (1994). Inventarisatie en toxicologische evaluatie van organische microverontreinigingen aangetoond in Rijn, Maas, IJsselmeer en Haringvliet alsmede in het daaruit bereide drinkwater. Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven RIWA, Amsterdam. 259p.
- Giuliani, F., T. Koller, F.E. Würzler & R.M. Widmer (1996). Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test. Mutation Research 368: 49-57.
- Grahame-Smith, D.G. & J.K. Aronson (1992). Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford University Press, Oxford. 756p.
- Gool, S. van (1990). Diergeneesmiddelen, wie wordt er eigenlijk beter van? Stichting Natuur en Milieu, Utrecht. 43p.
- Harries, J.E., D.A. Sheahan, S. Jobeling, P. Matthiessen, P. Neall, E.J. Roetledge, R. Tyroft, J.P. Sumpter & T. Tylor (1996). Survey of estrogenic activity in United Kingdom inland waters. Environmental Toxicology and Chemistry 15(11): 1993 - 2002.
- Heide, E.F. van der & E.H. Hueck-van der Plas (1982). Geneesmiddelen en Milieu. Studie- en Informatiecentrum TNO voor Milieu-Onderzoek. 54p.
- Hignite, C. & D.L. Azarnoff (1977). Drug and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxy-isobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. Life Sciences 20: 337-342.

- Hirsch, R., T.A. Ternes, K. Haberer, & K.L. Kratz (1996). Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. Vom Wasser 86: 263-274.
- Jagers op Akkerhuis, G.A.J.M., L. den Boer & G.A. Pak (1995). Toevoegingen aan veevoer, Verantwoord of verdacht?. Centrum voor Landbouw en Milieu CLM, Utrecht. 79p.
- Kamstra, A. & J.W. van der Heul (1995). Afvalwater van Viskwekerijen. Dienst Landbouwkundig Onderzoek Rijksinstituut voor Visserijonderzoek RIVO-DLO, IJmuiden. 64p.
- Klingeren, B. van (1990). Microbiologische risico's van veterinair antibioticumgebruik. PAON-cursus Veterinaire Farmaca: nieuwe ontwikkelingen en residu-problematiek. Zeist.
- Kuiper (1982). Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. In: Syllabus Voedingsmiddelentoxicologie. Vakgroep Toxicologie. Landbouw Universiteit Wageningen.
- Liebmann, H. (1961). Erfahrungen bei der Beseitigung und Reinigung von Krankenhausabwässern, mit besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung der Klärprozesse durch Antibiotika. In: Liebmann, H., red. Die Reinigung von Abwässern aus Schlachthöfen und Krankenhäusern. Verlag R. Oldenburg, München. 163-173.
- Linders, J.B.H.J., J.W. Jansma, B.J.W.G. Mensink & K. Otermann (1994). Pesticides: benefaction of pandora's box? A synopsis of the environmental aspects of 243 pesticides. National Institute of Public Health and Environmental Protection, RIVM, Bilthoven, Holland. Report no. 679101014. 204p.
- Lindner, K., T.P. Knepper, F. Karrenbrock, O. Rörden, H.J. Brauch, F.T. Lange & F. Sacher (1996). Erfassung und Identifizierung von trinkwassergängigen Einzelsubstanzen in Abwässern und im Rhein. Abschlußbericht. ARW/VCI-Forschungsvorhaben. Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet IAWR, Rhein-themen 1. 180p.
- Macri, A. & E. Sbardella (1984). Toxicological evaluation of Nitrofurazone and Furaltadone on *Selenastrum capricornutum*, *Daphnia magna*, and *Musca domestica*. Ecotoxicology and Environmental Safety 8: 101-105.
- Montforts, M.H.M.M. & J.B.H.J. Linders (1997). Ecotoxicologische beoordeling diergeneesmiddelen Fase I. De Nederlandse procedure. A. Verspreiding via bemesting volgens EMEA/CVMP/055/96-final note for guidance. Rijksinstituut voor Volksgezondheid, Centrum voor Stoffen en Risicobeoordeling (RIVM-CSR). 10p.
- Polderman, A.K.S. (1984). Afvalverwerking in de farmaceutische industrie. Pharmaceutisch Weekblad 119: 951-963.
- Richardson, M.L. & J.M. Bowron (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. Journal of Pharmacy and Pharmacology (37): 1-12.

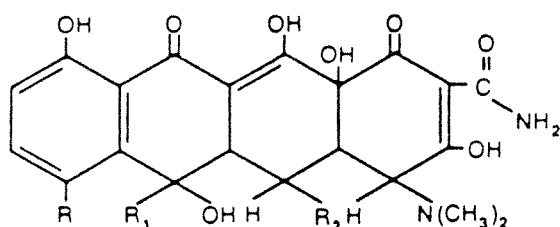
- Roijs, Th.A.J.M. de & P.H.U. de Vries (1982). Milieutoxicologische aspecten van het gebruik van veevoederadditieven en therapeutica. Persistentie in dierlijke excreta en milieu. Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne VROM. Serie Bodembescherming 4: 1-134.
- Römbke, J., Th. Knacker & P. Stahlschmidt-Allner (1996). Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96. Umweltbundesamt, Berlin.
- Samuelsen, O.B. (1989). Degradation of oxytetracycline in seawater at two different temperatures and light intensities and the persistence of oxytetracycline in the sediment from a fish farm. *Aquaculture*, 83(1-2): 7-16.
- Stumpf, M., T.A. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996). Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. *Vom Wasser* 86: 291-303.
- Watts, C.D., M. Craythorne, M. Fielding & C.P. Steel (1983). Identification of non-volatile organics in water using field desorption mass spectrometry and high performance liquid chromatography. In: Angeletti, G. & A. Bjorseth (ed.). *Analysis of organic micropollutants in water*. D.D. Riedel Publishing Co., Dordrecht. 120-131.
- Wienbeck, H. & H. Koop (1990). Untersuchungen zum Formalinabbau in Kreislaufanlagen. *Arch. FischWiss.* 40(1/2): 153-166.
- Wilson, R.C. (1994). Antibiotic residues and the public health. In: Crawford, L.M. & D.A. Franco. *Animal drugs and human health*. Technomic Publishing Company, Lancaster, Pennsylvania: 63-80.
- Wit, de W. (1992). Wikken en Wegen. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 117(6): 169-172.

Bijlagen

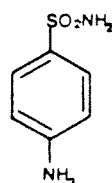
Bijlage 1 Overzicht van structuurformules van humane en veterinaire geneesmiddelen

	R	R ₁	R ₂
Tetracycline	—H	—CH ₃	—H
Chlortetracycline	—Cl	—CH ₃	—H
Oxytetracycline	—H	—CH ₃	—OH
Demeclocycline	—Cl	—H	—H
Methacycline	—H	=CH ₂ *	—OH
Doxycycline	—H	—CH ₃	—OH
Minocycline	—N(CH ₃) ₂	—H	—H

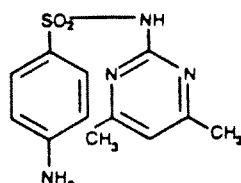
*No hydroxyl at C6.



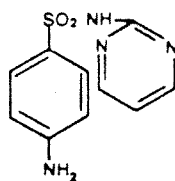
Tetracyclines (van Gool, 1990)



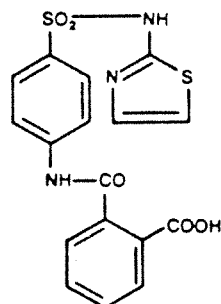
Sulfanilamide



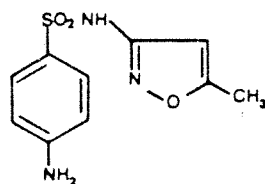
Sulphamethazine



Sulfadiazine

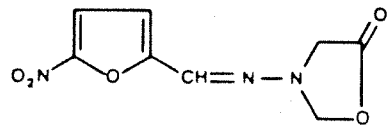


Phthalylsulphathiazole

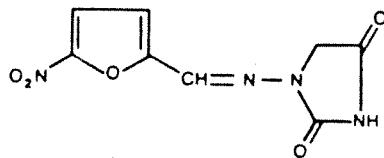


Sulfamethoxazole

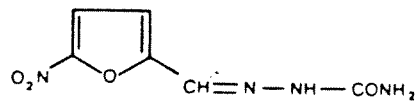
Sulfonamides (van Gool, 1990)



Furazolidone

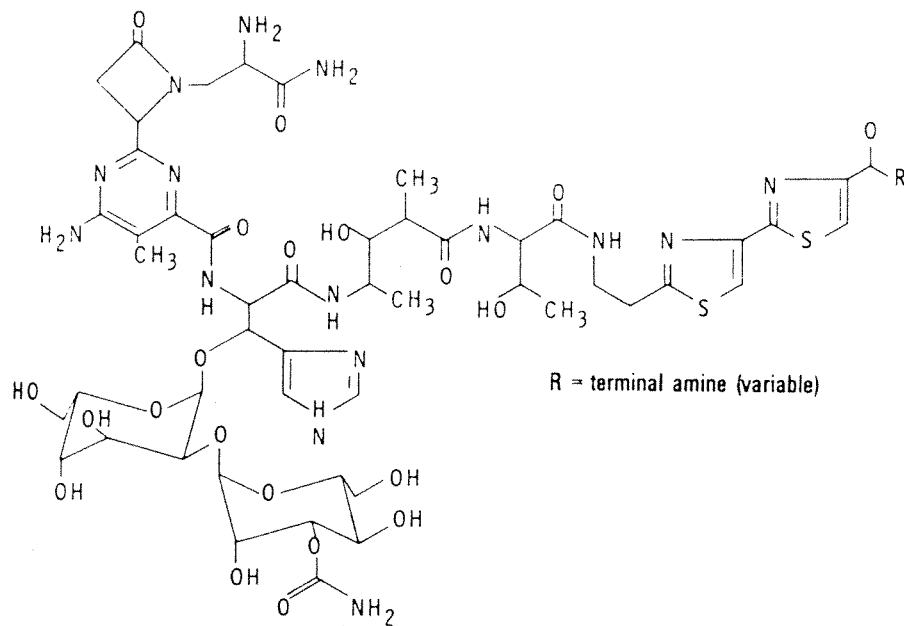


Nitrofurantoin



Nitrofurazone

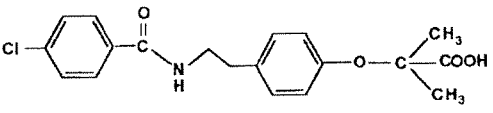
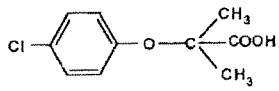
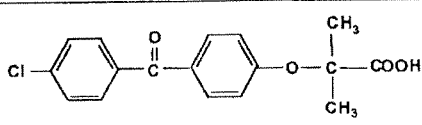
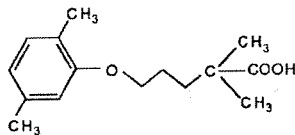
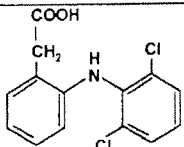
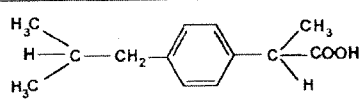
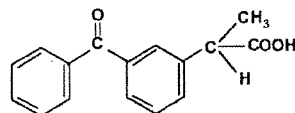
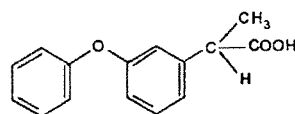
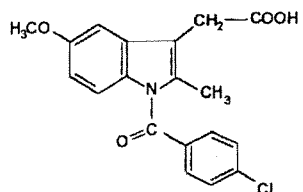
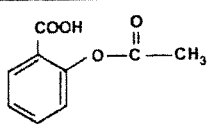
Nitrofuranen (van Gool, 1990)



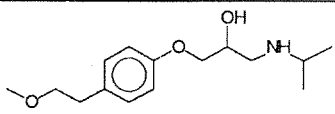
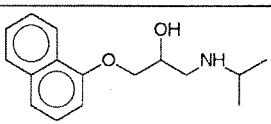
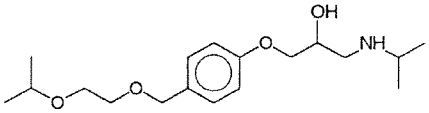
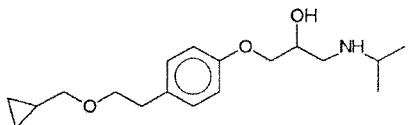
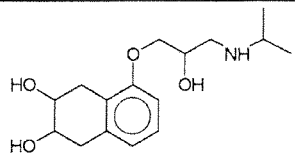
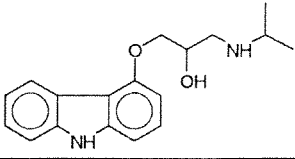
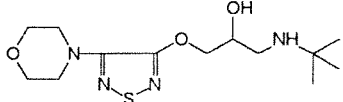
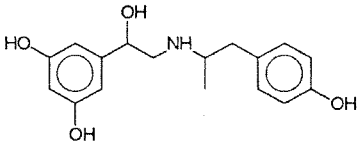
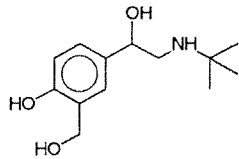
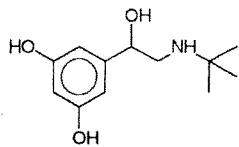
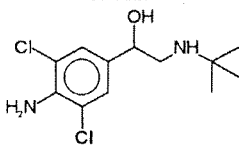
R = terminal amine (variable)

Bleomycin (Grahame-Smith & Aronson, 1992)

Fibraten, antirheumatica en acetylsalicylzuur (Stumph *et al.*, 1996)

Trivialname	CAS-Nummer	Chemische Struktur	Verwendung
Bezafibrat	41859-67-0		Lipidsenker
Clofibrinsäure	882-09-7		Metabolit der Lipidsenker Clofibrat, Etofibrat, Etofillinclofibrat
Fenofibrinsäure	42017-89-0		Metabolit des Lipidsenkers Fenofibrat
Gemfibrozil	25812-30-0		Lipidsenker
Diclofenac	15307-86-5		Nichtsteroidales Antirheumatikum
Ibuprofen	15687-27-1		Nichtsteroidales Antirheumatikum
Ketoprofen	22071-15-4		Nichtsteroidales Antirheumatikum
Fenoprofen	53746-45-5		Nichtsteroidales Antirheumatikum
Indometacin	53-86-1		Nichtsteroidales Antirheumatikum
Acetylsalicylsäure	50-78-2		Analgetikum

Betablockers en bronchospasmolytica (Hirsch *et al.*, 1996)

Substanz	CAS-Nummer	Strukturformel	Verwendung
Metoprolol	56392-17-7		Betablocker
Propranolol	3506-09-0		Betablocker
Bisoprolol	66722-44-9		Betablocker
Betaxolol	63659-18-7		Betablocker
Nadolol	42200-33-9		Betablocker
Carazolol	57775-28-8		Betablocker
Timolol	26921-17-5		Betablocker
Fenoterol	1944-12-3		Bronchospasmolytikum
Salbutamol	35763-26-9		Bronchospasmolytikum
Terbutalin	23031-32-5		Bronchospasmolytikum
Clenbuterol	37148-27-9		Bronchospasmolytikum

Bijlage 2 Overzicht van meetgegevens van humane geneesmiddelen in Duitsland

	Effluent rwzi (ng/l)		Rivierwater (ng/l)		Drinkwater (ng/l)	
	gemiddeld	maximaal	gemiddeld	maximaal	gemiddeld	maximaal
Analgeticum						
Acetylsalicylzuur	130	1510	<10	<10	<10	<10
Fibraten						
Bezafibraat	2610	4560	161	380	<25	27
Clofibrinezuur	270	1560	56	180	1	70
Fenofibrinezuur	270	1190	25	172	<5	<5
Gemfibrozil	300	1460	37	190	<5	<5
Antirheumatica						
Diclofenac	750	1590	129	489	<1	6
Ibuprofen	260	3350	48	139	<1	3
Ketoprofen	180	280	<5	<5	<5	<5
Fenoprofen	<50	<50	<5	<5	<5	<5
Indometacin	270	520	28	121	<5	<5
Betablokker						
Metoprolol	732	2200	31	1540	<3	<3
Propranolol	166	286	7	98	<3	<3
Bisoprolol	57	370	6	124	<3	<3
Betaxolol	63	188	6	28	<3	<3
Nadolol	26	57	<5	9	<5	<5
Carazolol	<25	117	<3	124	<3	<3
Timolol	<25	69	6	10	<3	<3
Bronchospasmolytica						
Fenoterol	<25	67	<3	8	<3	<3
Salbutamol	48	174	<5	<5	<5	<5
Terbutalin	65	115	<3	9	<3	<3
Clenbuterol	<25	181	<5	<5	<5	<5

Bronnen: Stumpf *et al.*, 1996; Hirsch *et al.*, 1996.

Bijlage 3 Lijst van toegestane en voorlopig verboden veevoederadditieven in de Europese Unie

Lijst van toegestane middelen (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995):

Groep	Stof	E-nummer
A. Antibiotica	Ardacin	-
	Avilamycine	E717
	Avoparcine	E715
	Efrotomycine	-
	Flavofosfolipol	E712
	Monensin Natrium	E714
	Salinomycine Natrium	E716
	Spiramycine	E710
	Tylosinefosfaat	E713
	Virginiamycine	E711
	Zinkbacitracine	E700
D. Coccidiostatica	Amprolium	E750
	Amprolium-Ethopabaat	E751
	Arprinocide	E762
	Decoquinaat	E756
	Diclazuril	E771
	Dinitolmide (DOT)	E752
	Halofuginon	E764
	Lasalocide Natrium	E763
	Maduramicine Ammonium	E770
	Metrichlorpindol	E755
	Metichlorindol methylbenzoquaet	E761
	Monensin Natrium	E757
	Narasin	E765
	Narasin-Nicarbazine	E772
	Nicarbazine	E768
	Robenidine	E758
	Salinomycine Natrium	E766
K. Groeibevorderaars	Carbadox	E850
	Olaquinox	E851

Bijlage 3 (vervolg)

Lijst van voorlopig verboden veevoederadditieven (Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995):

- tetracyclines
- penicilines en cefalosporines
- aminoglycosides
- sulfonamides en trimethoprim
- nitrofuranen (behalve nitrovin)
- arseniden
- hormonen en antihormonen

