



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

## **Medicijnresten en waterkwaliteit: een update**

RIVM-briefrapport 2020-0088  
C.T.A. Moermond et al.





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

## **Medicijnresten en waterkwaliteit: een update**

RIVM-briefrapport 2020-0088  
C.T.A. Moermond et al.

## Colofon

© RIVM 2020

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

DOI 10.21945/RIVM-2020-0088

C.T.A. Moermond (auteur), RIVM  
M.H.M.M. Montforts (auteur), RIVM  
E.W.M. Roex (auteur), Deltares  
B.J. Venhuis (auteur), RIVM

Contact:

Caroline Moermond  
Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten (VSP)  
caroline.moermond@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat in het kader van het project Ketenaanpak Medicijnresten.

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **Medicijnresten en waterkwaliteit: een update**

Medicijnresten komen na gebruik door de patiënt via het riool in het oppervlaktewater terecht. Volgens het RIVM zijn de medicijnresten een risico voor dieren en planten die in het oppervlaktewater leven. Regelmatig gaan concentraties van verschillende soorten medicijnresten over risicogrenzen heen: van pijnstillers en antibiotica tot bloeddrukverlagers, antidepressiva en anti-epileptica.

Dit blijkt uit nieuw onderzoek van het RIVM en Deltares naar medicijnresten in oppervlaktewater. In 2017 en 2018 hebben concentraties van 19 verschillende stoffen een of meerdere keren de risicogrenzen overschreden. Waarschijnlijk gebeurt dit vaker. Veel medicijnresten hebben namelijk een heel lage risicogrenzen. Waterbeheerders zijn niet altijd in staat stoffen op dit lage niveau aan te tonen.

Jaarlijks bereikt minstens 190 ton medicijnresten het oppervlaktewater. Dat is meer dan het RIVM in 2016 schatte (minstens 140 ton). Dat komt omdat er nauwkeurigere gegevens zijn gebruikt over de mate waarin medicijnen in de mens worden afgebroken en de rioolwaterzuivering ze uit het afvalwater haalt. De werkelijke hoeveelheid medicijnresten die in het oppervlaktewater belandt is nog groter, omdat de huidige schatting voornamelijk gaat over receptgeneesmiddelen uit de openbare apotheek. Het gebruik van geneesmiddelen uit de vrije verkoop en de specialistische zorg is niet bekend. Er is ook geen rekening gehouden met afbraakproducten die in het water weer de vorm van de oorspronkelijke werkzame stof kunnen krijgen. Deze terugvorming zorgt mogelijk voor nog eens 50 tot 500 ton extra medicijnresten per jaar.

De huidige analyse laat zien dat medicijnresten een risico vormen voor het watermilieu. Onderzoek naar nog meer stoffen kan het beeld genuanceerder maken, maar verandert de conclusie voor de stofgroep als geheel niet. Deze informatie kan beleidsmakers helpen om te beslissen of en waar maatregelen nodig zijn.

Dit onderzoek is een vervolg op een eerdere studie uit 2016, waarin meetgegevens uit 2014 zijn gebruikt. Het RIVM en Deltares hebben nu nieuwe meetgegevens van waterbeheerders uit 2017 en 2018 gebruikt. Het onderzoek bevestigt de conclusies uit 2016.

**Kernwoorden:** geneesmiddelen, medicijnresten, risicogrenzen, waterkwaliteit, risicobeoordeling, gebruiksgegevens, effecten



## Synopsis

### **Pharmaceutical residues and water quality: an update**

Residues of pharmaceuticals end up in the sewage system after their use, and from there are emitted to surface water. According to RIVM these residues are a risk to animals and plants that live in surface water. Regularly, concentrations of different types of pharmaceuticals exceed risk limits: pain killers and antibiotics as well as blood pressure regulators, antidepressants, and anti-epileptic substances.

RIVM and Deltares have shown this in their new research. In 2017 and 2018, concentrations of 19 different pharmaceuticals exceeded risk limits one or more times. Probably this happens more often. For many pharmaceuticals risk limits are very low. Water managers are not always able to analyze the substances at these low levels.

Yearly, at least 190 tonnes of pharmaceutical residues reach Dutch surface waters. That is more than RIVM estimated in 2016 (at least 140 tonnes), because more precise information is used about the degree at which medicines are metabolised in the human body and the amount which is removed in sewage treatment plants. The real amount of medicinal residues that enters surface waters is larger, because the current estimate concerns primarily medicines that were distributed on prescription only. The use of medicines which are sold over the counter or which are used in specialist care (like hospitals) is unknown. The amount also does not take degradation products into account. Some of these may form back into the original active substance in water. This may add another 50 to 500 tonnes per year.

The current study shows that pharmaceuticals pose a risk to the water system. Researching more individual substances may refine the picture, but will not change the conclusions for the group as a whole. The information provided here may help policy makers to decide whether and where measures should be taken.

This study is a continuation of earlier work, published in 2016, where monitoring data from 2014 were used. RIVM and Deltares now used more recent monitoring data from 2017 and 2018. The results support the conclusions drawn in 2016.

Keywords: pharmaceuticals, residues, risk limits, water quality, risk assessment, use, effects





## Inhoudsopgave

### **Samenvatting — 9**

### **Voorwoord — 11**

## **1 Inleiding en leeswijzer — 13**

## **2 Totale vracht medicijnresten naar oppervlaktewater — 15**

2.1 Algemeen — 15

2.2 Methode — 15

2.2.1 Gebruiksgegevens — 15

2.2.2 Uitscheiding door de patiënt — 16

2.2.3 Zuiveringsrendement — 16

2.3 Resultaten en discussie — 17

2.3.1 Gebruik en uitscheiding — 18

2.3.2 Vrucht op basis van rwzi influent metingen — 20

2.3.3 Metabolieten — 22

2.3.4 Vrucht medicijnresten naar het oppervlaktewater — 24

2.3.5 Vrucht versus risico — 25

## **3 Gemeten medicijnresten in oppervlaktewater en hun risico's — 27**

3.1 Gebruikte gegevens — 27

3.2 Resultaten en discussie — 27

3.2.1 Samenvatting meetgegevens 2017 en 2018 — 27

3.2.2 Risicoquotiënten voor aangetroffen stoffen — 29

3.3 Discussie — 34

3.3.1 Overschrijding van de risicogrens — 34

3.3.2 Toetsbaarheid van de gegevens bij een te hoge rapportagegrens — 34

3.3.3 Onbekende risico's — 35

3.3.4 Opvallende resultaten — 36

## **4 Effecten in veldsituaties — 39**

## **5 Conclusies en aanbevelingen — 41**

5.1 Conclusies — 41

5.2 Aanbevelingen — 42

## **6 Referentielijst — 45**

### **Bijlage A — 47**

### **Bijlage B — 53**

Bijlage B1. Geselecteerde risicogrenzen — 54

Bijlage B2. Resultaten — 65

Bijlage B3. Overzicht resultaten voor de stoffen met minimaal één keer overschrijding van de risicogrens — 78



## Samenvatting

Medicijnresten komen via urine, ontlasting en na het afspoelen na toepassing op de huid in het riool terecht. Vanuit het riool komen ze via de rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) in het oppervlaktewater. In het rapport 'Geneesmiddelen en Waterkwaliteit' (Moermond et al., 2016) is een overzicht gegeven van de problematiek rondom geneesmiddelen in het milieu. Dit was op basis van de destijds bekende informatie. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft het RIVM gevraagd om een beperkte update van een aantal onderdelen van dat rapport. Met de meest recente gegevens over gebruik, uitscheiding door mensen en verwijdering in de rwzi, is een nieuwe, uitgebreidere, schatting gemaakt van de totale vracht aan medicijnresten die in het oppervlaktewater terecht komt. Daarnaast is met actuele meetgegevens (2017 en 2018) en de momenteel beschikbare risicogrenzen een nieuwe inschatting van risico's voor oppervlaktewater gemaakt. Ook is een overzicht gegeven van effecten in veldsituaties.

Uit de gegevens van de Nederlandse openbare apothekers over 2018 blijkt dat 2272 ton aan werkzame stoffen uit geneesmiddelen op recept is verstrekt. Na uitsluiting van bijvoorbeeld plantaardige stoffen en lichaamseigen stoffen, blijft er 1924 ton werkzame stoffen over. Van de stoffen waarvan meer dan 1 ton per jaar gebruikt wordt (in totaal 1860 ton; 97% van 1924 ton) zijn de excretieprofielen opgezocht om de uitgescheiden vracht werkzame stof naar de rwzi te schatten.

Na zuivering door de rioolwaterzuiveringsinstallaties komt naar schatting jaarlijks minimaal 509 ton medicijnresten in oppervlaktewater terecht. De bulk van die vracht bestaat vooral uit enkele laxeermiddelen en het diabetesmedicijn metformine. We verwachten dat de laxeermiddelen macrogol en lactulose beter afbreken dan andere middelen en bovendien niet biologisch actief zijn. Wanneer deze twee middelen niet worden meegenomen in de berekening, is de vracht naar oppervlaktewater nog minimaal 190 ton per jaar. Mogelijk kan daarnaast nog 50-500 ton teruggevormd worden uit metabolieten (conjugaten).

De nu berekende vracht van minimaal 190 ton per jaar is meer dan de eerder gerapporteerde minimaal 140 ton. Het verschil komt door preciezer informatie over de hoeveelheid verstrekte geneesmiddelen en uitgebreidere en nauwkeuriger berekeningen over de uitscheiding door de patiënt en zuivering door de rwzi. In de schatting van minimaal 190 ton is het gebruik van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg (zoals röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen) en de algemene verkoop niet meegenomen. Dit laatste is destijds wel meegenomen in de 140 ton, vanwege andere gegevensbronnen. Sommige werkzame stoffen worden omgezet in conjugaten. Dit zijn metabolieten die terug kunnen vormen naar de werkzame stof. Er is vrijwel geen informatie over de vracht van deze conjugaten naar oppervlaktewater en de mate van terugvorming. Daarom zijn ze niet meegenomen in de berekeningen. De conjugaten zouden ervoor kunnen zorgen dat er nog eens honderden tonnen teruggevormde werkzame stoffen in het oppervlaktewater terechtkomen, bovenop de al geschatte minimaal 190 ton. Om de daadwerkelijke vracht

van medicijnresten naar het oppervlaktewater te bepalen, zijn metingen nodig aan metabolieten en vooral de terugvormbare conjugaten.

De berekeningen geven een beeld van de omvang van de vracht aan medicijnresten naar het watermilieu, maar die vracht is geen maatstaf voor het risico voor oppervlaktewater. Tussen de stoffen die voor de berekening van de vracht niet relevant zijn (gebruik < 1 ton per jaar), zitten werkzame stoffen die al bij zeer lage concentraties een effect hebben. Deze stoffen, zoals hormonen, worden vaak voorgeschreven, maar in zeer lage hoeveelheden. Ondanks dat ze niet in de vracht zijn meegerekend, zijn ze voor de kwaliteit van het oppervlaktewater dus wel degelijk van belang.

Metingen van medicijnresten in oppervlaktewater laten zien dat 19 verschillende stoffen in 2017 of 2018 één of meerdere keren de risicogrens hebben overschreden. Van deze stoffen zijn er 10 waarbij ook de jaargemiddelde concentratie op één of meer locaties boven de risicogrens uitkomt. Dat zijn meer stoffen dan in Moermond et al. (2016) werden gerapporteerd. Dit komt voor een deel doordat er in 2017 en 2018 meer en vaker gemeten is, zowel met betrekking tot stoffen als locaties. Dit vergroot de kans op het vinden van een stof. Hoewel de aanwezigheid van medicijnresten in het milieu beter in beeld is gebracht, is dit beeld waarschijnlijk nog steeds een onderschatting van het werkelijke risico. Dit komt doordat voor meerdere stoffen de analytische methode niet nauwkeurig genoeg was om tot op het niveau van de risicogrens te meten. Daarbij blijkt ook dat van niet alle aangetroffen stoffen een risicogrens beschikbaar is. Daarnaast ontbreken in de huidige analysepakketten veel stoffen waarvan op basis van wetenschappelijke literatuur juist verwacht wordt dat ze een risico vormen voor de waterkwaliteit.

In het veld is hormoonverstorende activiteit aangetoond in effluent van rwzi's. Dit is te relateren aan de aanwezigheid van verschillende soorten stoffen, waaronder medicijnresten. In Nederland is nooit specifiek veldonderzoek gedaan naar effecten van medicijnresten op het waterleven en het ecosysteem. In het buitenland zijn effecten op vissen (geslachtsverandering) en macrofaunagemeenschappen gerelateerd aan de aanwezigheid van effluent met medicijnresten. Gezien de vergelijkbare gehalten van medicijnresten die in het Nederlandse oppervlaktewater worden gevonden, zijn die effecten ook bij ons niet uit te sluiten.

Deze resultaten bevestigen de conclusies die in 2016 zijn getrokken, namelijk dat risico's voor het watermilieu zijn te verwachten als gevolg van de aanwezigheid van medicijnresten, al dan niet in combinatie (mengsels). Het meten van nog meer stoffen kan wel informatie geven over die individuele stoffen, maar verandert niet de conclusie over de stofgroep als geheel. Het feit dat een deel van de medicijnresten een risico vormt voor het watermilieu, is voldoende om te beslissen óf, en zo ja, wáár er maatregelen genomen moeten worden. Welke individuele stoffen het precies zijn, is daarbij minder van belang, omdat de mogelijke maatregelen vaak vergelijkbaar zijn voor verschillende medicijnresten. De huidige resultaten kunnen worden gebruikt om de ketenaanpak Medicijnresten uit Water verder vorm te geven.

## Voorwoord

Sinds 2016 wordt in de Ketenaanpak Medicijnresten *uit* Water gewerkt aan het terugdringen van de hoeveelheid medicijnresten in het watermilieu. De Ketenaanpak Medicijnresten *uit* Water richt zich op de hele geneesmiddelenketen, van de ontwikkeling, de toepassing tot aan de zuivering. De Ketenaanpak wordt getrokken door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, met nauwe betrokkenheid van de Unie van Waterschappen, drinkwaterbedrijven, ministeries van LNV en VWS, het RIVM, de koepelorganisaties van geneesmiddelproducenten en veel partijen uit de zorgsector, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP, apothekers), de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Zie voor meer informatie over het hoe en waarom van deze aanpak ook de website [medicijnresten.org](http://medicijnresten.org).

De partijen die zijn betrokken bij de Ketenaanpak kunnen deze rapportage gebruiken als onderbouwing voor het verder formuleren van beleid om de emissies van medicijnresten naar het milieu terug te dringen.



## 1 Inleiding en leeswijzer

We gebruiken in Nederland steeds meer medicijnen. De belangrijkste route van medicijnresten naar water loopt via het menselijk lichaam. Deze resten komen via urine, ontlasting en na het afspoelen na toepassing op de huid via het riool en de rioolwaterzuiveringsinstallatie (rwzi) in het water terecht. Het merendeel van de geëmitteerde medicijnen is het gevolg van normaal gebruik. De rest wordt bij de arts, ziekenhuis, of thuis als afval door de gootsteen of het toilet weggespoeld. De rwzi is er niet op gebouwd om medicijnresten weg te zuiveren.

In het rapport 'Geneesmiddelen en Waterkwaliteit' (Moermond et al., 2016) is een overzicht gegeven van de problematiek rondom geneesmiddelen in het milieu. Dit was op basis van meetgegevens uit 2014 en de destijds bekende informatie over gebruik en risico's. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft het RIVM gevraagd een beperkte update te maken van een aantal onderdelen van dit rapport:

- Met de meest recente gegevens over gebruik, uitscheiding en verwijdering in de rwzi is een nieuwe, uitgebreidere, schatting gemaakt van de totale vracht aan medicijnresten die in het oppervlaktewater terecht komt (Hoofdstuk 2).
- Met de meest recente meetgegevens (2017 en 2018) en de momenteel beschikbare risicogrenzen is een nieuwe inschatting van risico's gemaakt (Hoofdstuk 3).
- Er wordt een overzicht gegeven van de effecten in veldsituaties (Hoofdstuk 4).

Met betrekking tot diergeneesmiddelen is in 2019 een kennissynthese gepubliceerd (Lahr et al., 2019). Voor de andere onderdelen uit Moermond et al. (2016) is geen update gemaakt.





## 2 Totale vracht medicijnresten naar oppervlaktewater

### 2.1 Algemeen

In 2016 is op een relatief grofmazige manier geschat dat er jaarlijks tenminste 140 ton medicijnresten in oppervlaktewater terecht komt (Moermond et al., 2016). Dit was gebaseerd op een gebruikte hoeveelheid actieve stof van 3,5 miljoen kg en een gemiddelde emissiefractie naar water van 4%. Het gebruik, zoals gerapporteerd door koepelorganisatie BOGIN, geldt voor 2015 en betrof zowel receptplichtige geneesmiddelen, als middelen die via de vrije verkoop verkocht werden bij drogisterijen, supermarkten, etc. De emissiefractie van 4% was gebaseerd op gebruiks- en emissiegegevens voor 14 geneesmiddelen over 2012 en 2013.

Voor het huidige rapport is de emissie van medicijnresten berekend op basis van recente stofspecifieke gebruiksgegevens, kennis over de omzetting en uitscheiding van de werkzame stoffen door mensen en informatie over het zuiveringsrendement in rwzi's. De methode wordt hieronder nader omschreven.

### 2.2 Methode

#### 2.2.1 Gebruiksgegevens

Het gebruik van humane geneesmiddelen is berekend op basis van de verstrekte hoeveelheden zoals bekend bij de GIP Databank<sup>1</sup> over 2018. Dit zijn de hoeveelheden receptgeneesmiddelen verstrekt door de Nederlandse openbare apotheken uitgedrukt in *defined daily dose* (DDD). Een DDD wordt uitgedrukt als gewicht en verschilt per werkzame stof, combinaties van werkzame stoffen en wijze van toediening. De WHO brengt jaarlijks een lijst uit van alle geneesmiddelen met hun vastgestelde DDD in gewicht<sup>2</sup>. Aan de hand van deze lijst en de hoeveelheid verstrekte DDD's in Nederland in 2018 is per geneesmiddel de ingenomen vracht berekend.

In deze getallen uit de GIP Databank zijn de geneesmiddelen uit de medisch specialistische zorg niet opgenomen. Ook zijn de geneesmiddelen die verkocht worden via de algemene verkoop (*over the counter*: OTC) bij onder andere apotheken, drogisterijen en supermarkten niet in deze databank opgenomen. Het is onbekend hoe groot de bijdrage van deze vrachten is.

Geneesmiddelen met een werking gebaseerd op plantendelen, peptiden, eiwitten of lichaamseigen stoffen zijn buiten beschouwing gelaten. Dit zijn vooral stoffen die al van nature voorkomen, of waarvan bekend is dat ze in het lichaam volledig worden omgezet (bijvoorbeeld eiwitten). Ook zijn aardolie-derivaten (zoals vaseline en parafine) buiten beschouwing gelaten.

<sup>1</sup> [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)

<sup>2</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

In Moermond et al. (2016) is voor de vracht aan gebruikte geneesmiddelen gebruik gemaakt van gegevens van koepelorganisatie BOGIN, met een geschat totaal gebruik aan geneesmiddelen van 3,5 miljoen kg in 2015. Dit was inclusief algemene verkoop en medisch specialistische zorg. Het uitgangspunt voor beide berekeningen is dus anders: destijds is uitgegaan van het geschatte totaal aan gebruikte geneesmiddelen. De onderbouwing van die schatting is niet bekend en het totale gebruik geeft geen inzicht in de bijdrage per werkzame stof. Die informatie is nodig om de omzetting en uitscheiding door patiënten en de afbraak in de rwzi mee te kunnen nemen. Daarom is in de huidige berekening uitgegaan van de door de apotheek verstrekte vracht per werkzame stof. Verkochte hoeveelheden werkzame stoffen uit de vrije verkoop zijn onbekend en dus niet meegenomen. Dit betekent dat de resulterende vracht een onderschatting is. Van vijf geneesmiddelen uit de algemene verkoop kon daarnaast nog een vracht worden berekend op basis van meetgegevens (zie paragraaf 2.2.3 en 2.3.2). Hier zit niet-receptgebonden gebruik wel in verwerkt.

### 2.2.2 *Uitscheiding door de patiënt*

Het excretieprofiel is de mate waarin een stof in het lichaam wordt omgezet en daarna wordt uitgescheiden als werkzame stof en/of metabolieten. Dit staat beschreven in de SMPC's (Summary of Product Characteristics; samenvatting van de productkenmerken, te vinden in de geneesmiddeleninformatie van het CBG<sup>3</sup>, EMC<sup>4</sup>, FDA<sup>5</sup>) en daarnaast in wetenschappelijke literatuur. Voor toepassingen op de huid waarvoor geen specifiek excretieprofiel stond vermeld, is aangenomen dat 90% van de dagelijkse dosering via het wassen van handen, lichaam en kleding naar het riool wordt uitgescheiden. Dit is gebaseerd op de sterk beperkte opname van geneesmiddelen door de huid van de middelen waarvoor deze gegevens wel bekend zijn.

Uit praktisch oogpunt is het opzoeken van excretieprofielen beperkt tot de meest gebruikte (kg) werkzame stoffen die samen >95% van de ingenomen hoeveelheid vertegenwoordigen. Alleen voor die werkzame stoffen zijn dus gegevens opgezocht om de vracht naar het riool te schatten.

Er is primair gezocht naar gegevens over de uitscheiding van de onveranderde werkzame stof. Uitgescheiden metabolieten leveren echter ook een grote bijdrage aan de vracht medicijnresten. Deze metabolieten kunnen relevant zijn voor de ecotoxicologie. Er is daarom in de geraadpleegde bronnen ook naar informatie gezocht over de uitscheiding van metabolieten. Hieraan is in dit hoofdstuk een aparte paragraaf (2.3.3) gewijd.

### 2.2.3 *Zuiveringsrendement*

Uitgescheiden medicijnresten komen via het riool bij de rwzi. In de rwzi wordt een deel van de medicijnresten uit het rioolwater verwijderd door afbraak en sorptie aan slib. Het zuiveringsrendement van een stof is het percentage verwijdering uit de waterfractie. Het percentage wordt berekend op basis van de concentratie in de instroom van de rwzi

<sup>3</sup> [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

<sup>4</sup> [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)

<sup>5</sup> <https://www.accessdata.fda.gov>

(influent) en de uitstroom van de rwzi (effluent). Medicijnresten die zich hechten aan slib worden beschouwd als verwijderd, omdat ze niet via het effluent van de rwzi het oppervlaktewater bereiken.

Gegevens over concentraties van stoffen in rwzi-influent en -effluent staan in de Watson database<sup>6</sup>. Van 22 werkzame stoffen zijn voldoende landelijke metingen om een betrouwbaar zuiveringsrendement te berekenen. Hiervoor moeten minstens voor drie verschillende jaren metingen beschikbaar zijn, met zeven metingen aan drie verschillende rwzi's per jaar. Het gemiddelde zuiveringsrendement van deze 22 stoffen (60%) is gebruikt als schatting voor de stoffen waarvan geen zuiveringsrendement bekend is.

De rwzi influent gegevens van deze 22 stoffen kunnen ook worden gebruikt om het gebruik te schatten. Dit heeft als voordeel dat dit inzicht geeft in het totale geneesmiddelengebruik. Het rioolwater bevat namelijk ook de medicijnresten van geneesmiddelen uit de algemene verkoop (apotheek, drogist, supermarkt) en die gebruikt zijn in ziekenhuizen. Een beperking is dat er maar van 22 werkzame stoffen voldoende metingen beschikbaar zijn. In paragraaf 2.3.2 wordt dit verder uitgewerkt.

Bij de zuivering in de rwzi kunnen omzettingsproducten ontstaan. Deze zijn niet meegenomen in de berekeningen, omdat er voor de meeste stoffen geen of onvoldoende informatie is over welke stoffen ontstaan en in welke hoeveelheden. Een uitzondering hierop is metformine. De vracht van metformine is sterk bepalend voor de totale vracht aan medicijnresten naar het oppervlaktewater. Metformine wordt in de rwzi vrijwel volledig omgezet in guanylureum. Guanylureum wordt in water zeer vaak aangetroffen en de concentratie in oppervlaktewater is ongeveer vijf keer zo hoog als die van metformine (zie hoofdstuk 3). Guanylureum breekt in het milieu slechter af dan metformine (Trautwein en Kümmerer, 2011) én heeft een gevoeliger (lagere) risicogrens dan de moederstof (zie hoofdstuk 3). Gezien de omvang van het gebruik van metformine is het relevant om guanylureum wel op te nemen in de vrachtberekeningen. Indicatieve metingen van Deltares geven aan dat 3% van de in het influent aanwezige hoeveelheid metformine het oppervlaktewater bereikt. Daarnaast bereikt circa 21% van het in rwzi influent aanwezige metformine het oppervlaktewater als guanylureum. Ook wordt al 4% in het riool omgezet in guanylureum (Watson database<sup>6</sup>).

## 2.3 Resultaten en discussie

De resultaten zijn in tabelvorm opgenomen in bijlage A1. Hierin staan per stof de gegevens over gebruik, uitscheiding, en verwijdering door de rwzi. Van de 15 werkzame stoffen waarvan het gebruik het hoogst is en de 15 stoffen met de grootste vracht naar oppervlaktewater zijn de resultaten opgenomen in Tabel 1. Het gaat daarbij alleen om de onveranderd uitgescheiden werkzame stof. Zes stoffen staan in beide lijsten. De resultaten worden in de volgende paragrafen verder toegelicht.

<sup>6</sup> <http://www.emissieregistratie.nl/erpubliek/erpub/wsn/default.aspx>

Tabel 1. De 15 werkzame stoffen met het hoogste gebruik en de 15 stoffen met de grootste geschatte vracht naar oppervlaktewater in 2018. De stoffen die in beide lijsten voorkomen zijn vetgedrukt.

<b>Top 15 gebruik</b>	<b>Ton</b>	<b>Aandeel</b>	<b>Top 15 naar oppervlaktewater</b>	<b>Ton</b>	<b>Aandeel</b>
<b>macrogol</b>	668	44,8%	<b>macrogol</b>	267	57,2%
<b>metformine</b>	317	21,3%	<b>metformine</b>	86	18,3%
<b>lactulose</b>	128	8,6%	<b>lactulose</b>	51	10,9%
paracetamol	125	8,4%	<b>amoxicilline</b>	17	3,7%
<b>amoxicilline</b>	61	4,1%	<b>mesalazine</b>	11	2,3%
<b>mesalazine</b>	34	2,3%	polystyreen sulfonaat	5	1,1%
metoprolol	25	1,7%	colestyramine	5	1,0%
valproïnezuur	18	1,2%	gabapentine	4	0,9%
ketoconazol	18	1,2%	<b>levetiracetam</b>	4	0,9%
tolbutamide	17	1,2%	fusidinezuur	4	0,9%
naproxen	17	1,2%	sevelamer	3	0,6%
carbasalate calcium	17	1,1%	sucralfate	3	0,6%
irbesartan	15	1,0%	benzyl benzoaat	3	0,6%
ibuprofen	15	1,0%	pregabaline	2	0,5%
<b>levetiracetam</b>	14	1,0%	sotalol	2	0,4%

### 2.3.1

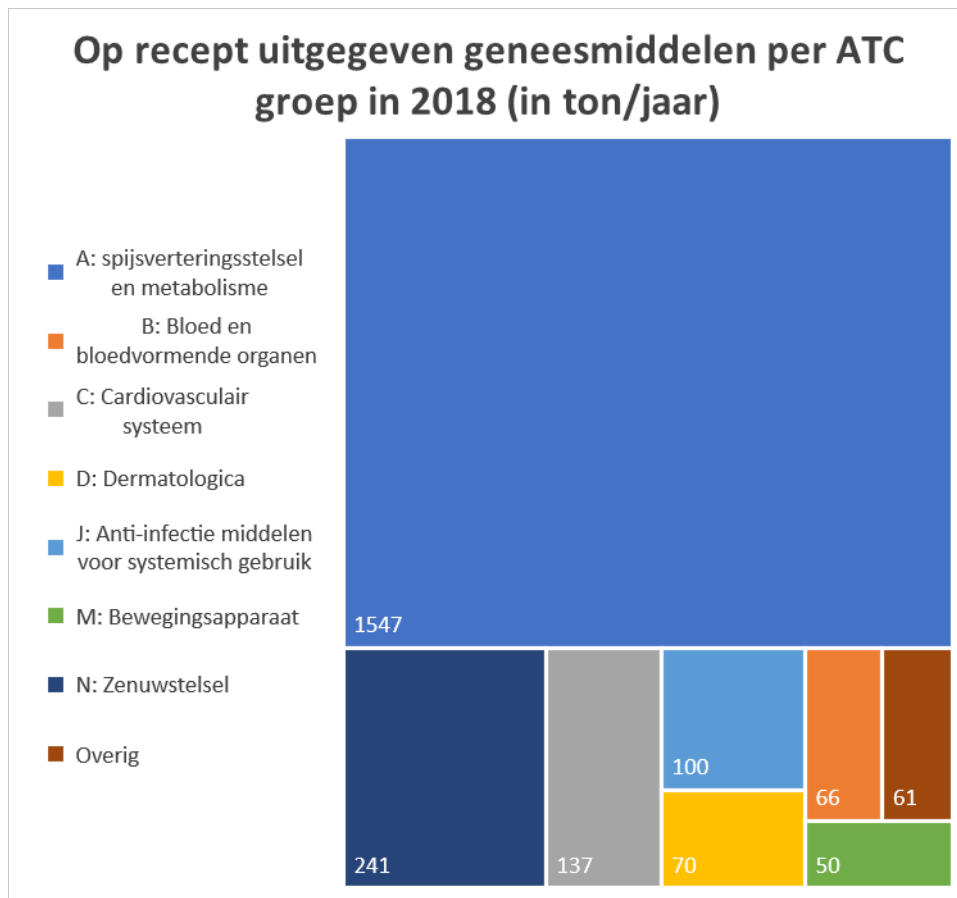
#### *Gebruik en uitscheiding*

Op basis van de gegevens in de GIP Databank is berekend dat in 2018 in totaal 2272 ton werkzame stof op recept is verstrekt. Na aftrek van de vracht van werkzame stoffen die buiten beschouwing worden gelaten (zie 2.2.1), blijft 1924 ton over. Dit is nog zonder de geneesmiddelen die verstrekt worden in de specialistische zorg (zoals röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen) en zonder de middelen die verkocht worden in de algemene verkoop.

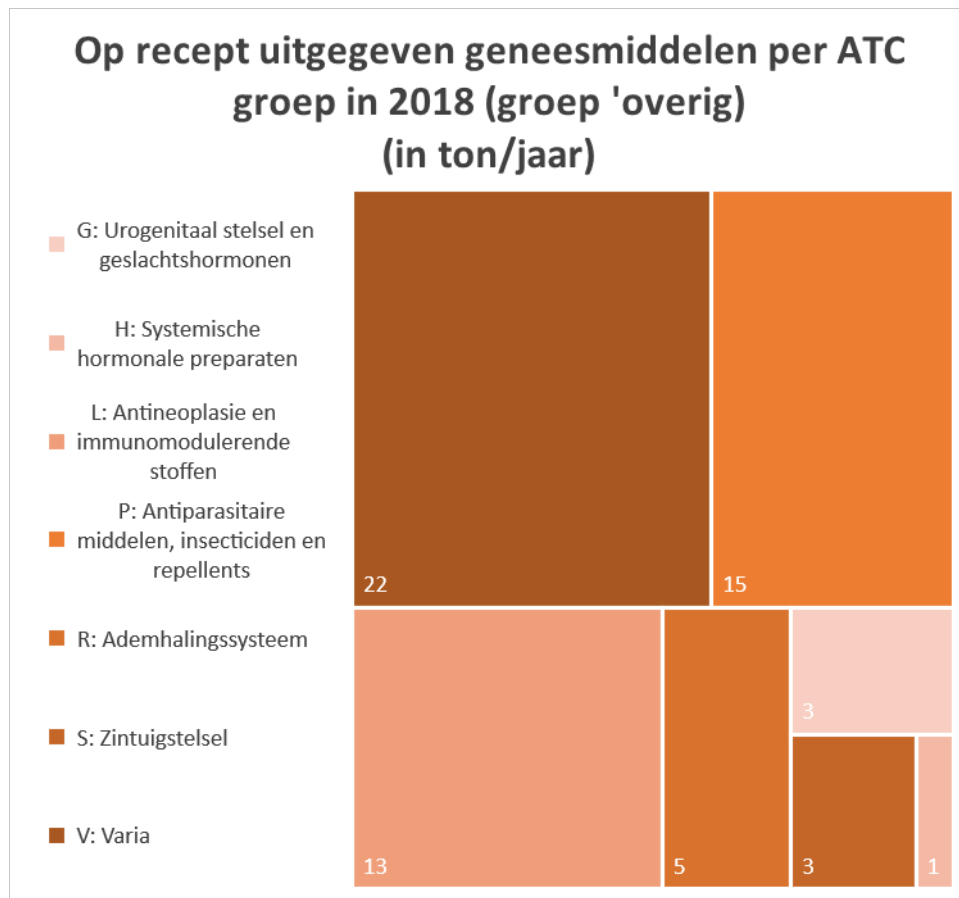
Het gebruik van de 1924 ton werkzame stoffen is verdeeld over 848 zogenoemde ATC-codes<sup>7</sup>. Over het algemeen komt een ATC-code overeen met een unieke werkzame stof. Het kan echter ook zijn dat één ATC-code staat voor een geneesmiddel met meerdere werkzame stoffen. Ook kunnen verschillende ATC-codes betrekking hebben op één werkzame stof wanneer deze verschillende toepassingen heeft. Het aantal van 848 ATC-codes geeft dus een indruk van het aantal werkzame stoffen dat is meegenomen. Het werkelijke aantal werkzame stoffen en de ingenomen hoeveelheid zijn hoger vanwege het ontbreken van gebruiksgegevens uit de medisch specialistische zorg en algemene verkoop.

Figuur 1 en 2 geven een overzicht van het gebruik, verdeeld over de verschillende ATC-hoofdgroepen. Het grootste deel van het gebruik betreft middelen voor het spijsverteringsstelsel en metabolisme, gevolgd door middelen voor aandoeningen aan het zenuwstelsel.

<sup>7</sup> ATC staat voor Anatomisch Therapeutisch Chemisch en de ATC-classificatie is een hiërarchische indeling van geneesmiddelen naar het orgaan of systeem waarop ze werkzaam zijn en/of hun therapeutische of chemische eigenschappen



Figuur 1. Gebruik van op recept uitgegeven geneesmiddelen per ATC-hoofdgroep in 2018. Bron: GIP databank<sup>1</sup>



Figuur 2. Gebruik van op recept uitgegeven geneesmiddelen per ATC groep in 2018, categorie 'overig' (bruin) in Figuur 1. Bron: GIP databank<sup>1</sup>

Uit praktisch oogpunt is het excretieprofiel alleen opgezocht voor de ATC-codes waarvan meer dan 1 ton per jaar aan werkzame stof gebruikt wordt. Dit betreft de werkzame stoffen die horen bij 116 van de 848 ATC-codes. Het totaal gebruik hiervan in 2018 komt overeen met 1860 ton werkzame stof. Dit vertegenwoordigt de bulk van het gebruik (97%). Voor de overige 3% (1924 minus 1860 = 64 ton) zijn dus geen excretieprofielen en zuiveringsgegevens opgezocht.

Op basis van de excretieprofielen wordt geschat dat van de 1860 ton tenminste 1382 ton als onveranderde werkzame stof naar het riool wordt uitgescheiden. De bulk van deze vracht naar het riool komt voor rekening van laxeremiddelen zoals macrogol (668 ton), lactulose (77 ton) en het diabetesmedicijn metformine (317 ton).

### 2.3.2 Vrucht op basis van rwzi influent metingen

Van 22 werkzame stoffen bedoeld in paragraaf 2.2.3 kan de vracht medicijnresten in rioolwater ook geschat worden op basis van actuele meetwaarden in rwzi influent (Roex et al., 2020). In Tabel 2 zijn de resultaten van deze schatting weergegeven. Ter vergelijking geeft deze tabel ook de geschatte vracht voor dezelfde onveranderd uitgescheiden werkzame stoffen op basis van de gegevens uit GIP databank.

Tabel 2. De geschatte vracht onveranderd uitgescheiden op twee manieren berekend. In de linkerkolom de geschatte vracht op basis van metingen in rwzi influent, in de rechterkolom de vracht op basis van gebruiksgegevens en excretieprofielen. Deze vergelijking kan alleen gemaakt worden voor de stoffen waarvoor voldoende influentmetingen beschikbaar waren. Vetgedrukte stoffen zijn ook via de algemene verkoop beschikbaar.

Naam werkzame stof	Geschatte vracht onveranderd uitgescheiden werkzame stof	
	Op basis van rwzi influent metingen	Op basis van gebruiksgegevens
metformine	176	317
<b>paracetamol</b>	<b>86</b>	<b>6,3</b>
<b>ibuprofen</b>	<b>12</b>	<b>4,5</b>
<b>naproxen</b>	<b>9,4</b>	<b>1,7</b>
gabapentine	6,0	8,2
hydrochloorthiazide	4,9	3,0
metoprolol	3,9	1,3
valsartan	3,6	4,9
azithromycine	3,4 <sup>a</sup>	1,6
irbesartan	3,2	0,31
sotalol	2,9	3,1
atenolol	1,6	0,79
carbamazepine	1,0	0,13
clozapine	0,91	0,01
sulfamethoxazol en trimethoprim	0,90	1,24
<b>diclofenac</b>	<b>0,71</b>	<b>0,61</b>
venlafaxine	0,66	0,18
gemfibrozil	0,59	0,21
clarithromycine	0,29	0,54
lidocaine (combinaties)	0,26	3,9
citalopram	0,23	0,23
propranolol	0,17	0,05

<sup>a</sup>De afwijking van azithromycine wordt sterk bepaald door één uitbijter in de metingen.

Verschillen tussen deze schattingen kunnen worden veroorzaakt door (een combinatie van) onderstaande factoren:

- Het rwzi influent weerspiegelt het totale geneesmiddelgebruik, terwijl de verstrekingsgegevens uit de GIP databank alleen de door openbare apotheken op recept verstrekte geneesmiddelen bevatten. Dit maakt vooral verschil bij veelgebruikte geneesmiddelen uit de algemene verkoop en in het ziekenhuis.
- Onvoldoende kennis over afbraak in het rioolsysteem (voordat het water aankomt bij de rwzi). Hierover zijn maar sporadisch studies gepubliceerd. Zo observeren Jelic et al. (2015) voor citalopram en clarithromycine respectievelijk 25% en 26% afbraak in het riool. O'Brien et al. (2017) rapporteren aanzienlijke afbraak van paracetamol, maar dit is afhankelijk van de omstandigheden.
- Onzekerheid in de metingen vanwege het optreden van zogenaamde matrixeffecten, die de chemische analyse verstoren.

Dit kan ervoor zorgen dat schatting op basis van metingen lager uitvalt dan de schatting op basis van verstrekkingen.

- Variatie in metingen, aangezien metingen vaak afkomstig zijn van verschillende laboratoria.
- Gegevens over het excretieprofiel van werkzame stoffen zijn vaak erg summier beschikbaar en zijn vaak gebaseerd op een klinische studie met gezonde mannelijke proefpersonen en niet met de gebruikerspopulatie. Verschillen in het percentage onveranderde uitscheiding kunnen een grote invloed hebben op de verwachte vracht in rwzi influent. Bijvoorbeeld, wanneer een SMPC een onveranderde uitscheiding vermeldt van 1% terwijl de gebruikerspopulatie 2% onveranderd uitscheidt, dan leidt dat tot een verdubbeling van de vracht naar de rwzi. Voor een afname van 2% naar 1% geldt dat de vracht naar de rwzi halveert. Kleine afwijkingen hebben vooral grote consequenties voor de onveranderd uitgescheiden vracht bij stoffen waarvan de onveranderde uitscheiding laag is.

Het gebruik van de vetgedrukte werkzame stoffen in de tabel wordt voor een belangrijk deel bepaald door de algemene verkoop. Dit draagt bij aan de hogere schatting van de vracht paracetamol, ibuprofen, naproxen en diclofenac op basis van rwzi influent. Het verschil is het grootst voor paracetamol en het kleinst voor diclofenac. Het verschil voor diclofenac is zo gering dat andere factoren daar mogelijk een rol in spelen, zoals hierboven benoemd.

Er zijn verschillen van meer dan een factor twee tussen de schattingen voor carbamazepine, clozapine, gemfibrozil, irbesartan, metoprolol, propranolol en venlafaxine. Deze werkzame stoffen hebben gemeen dat hun SMPC een zeer kleine onveranderde uitscheiding (<6%) vermeldt. Voor deze stoffen kan daarom een ander excretieprofiel in de gebruikerspopulatie ten opzichte van de proefpersonen een rol spelen in de verklaring van het verschil. Verder kan ook (bijvoorbeeld voor carbamazepine) het wegspoelen van niet gebruikte vloeibare medicatie door de gootsteen of het toilet een rol spelen.

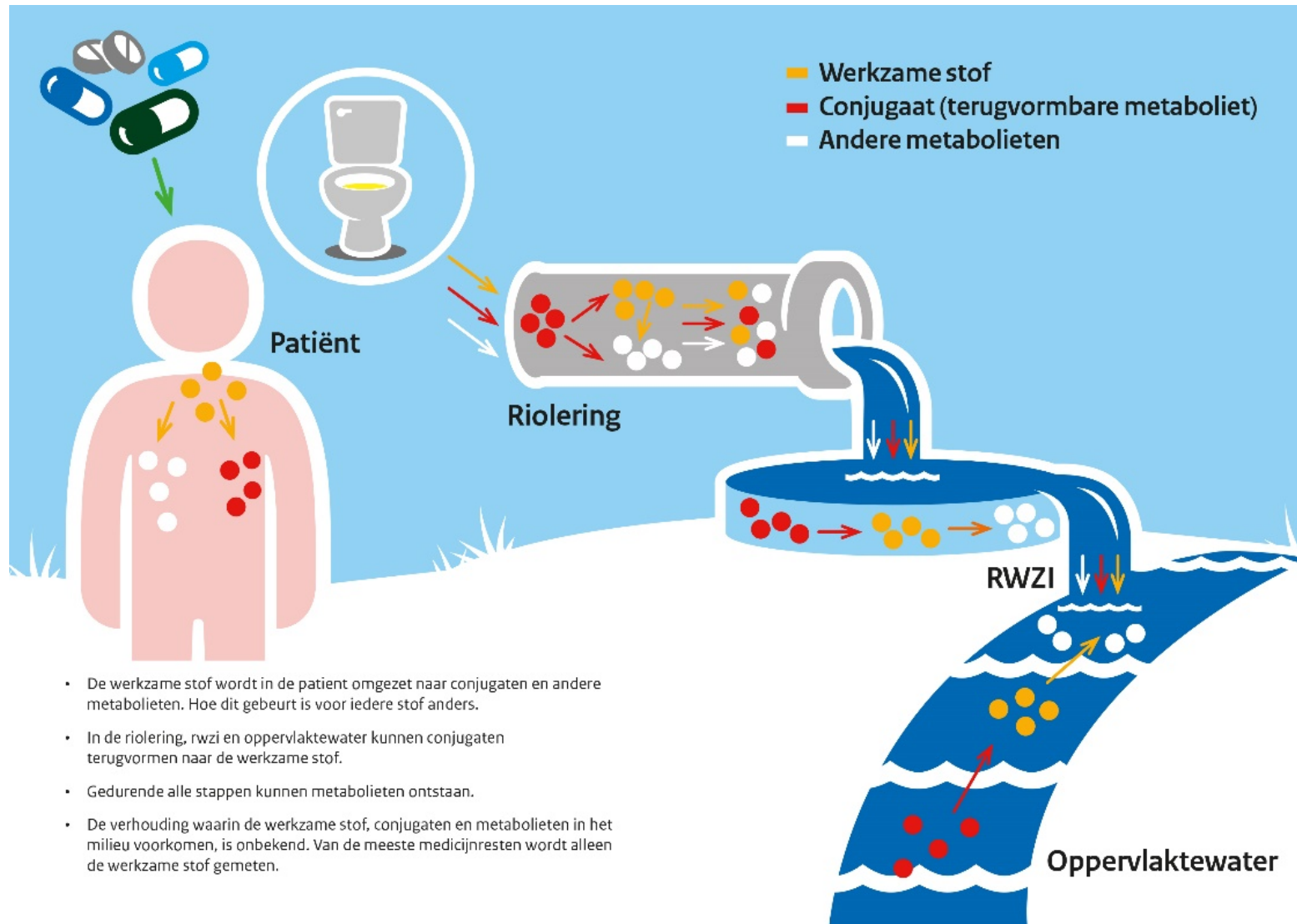
Voor metformine, lidocaïne, sulfamethoxazol liggen de geschatte vrachten op basis van rwzi influent fors lager dan geschat op basis van de verstrekkinggegevens uit GIP databank. Aangezien metformine geen metabolisme kent (guanylureum ontstaat pas ná uitscheiding door de patiënt), moet de verklaring voor het verschil worden gezocht in beperkingen van de analysemethode en de factoren genoemd in het begin van deze paragraaf. Voor lidocaïne en sulfamethoxazol moet de verklaring worden gezocht in een combinatie van de eerder genoemde factoren.

### 2.3.3

#### *Metaboliëten*

Metaboliëten zijn relevant voor de vracht medicijnresten wanneer deze een risico opleveren voor organismen in het oppervlaktewater. Dit verdient de aandacht, omdat de milieueffecten van metaboliëten meestal onbekend zijn. In deze paragraaf wordt specifiek ingegaan op metaboliëten waaruit de oorspronkelijke werkzame stof weer vrij kan komen. Dit proces heet terugvorming van de werkzame stof. Zie Figuur 3 voor een schematische uitleg.





*Figuur 3. Schematische weergave van de vorming van metabolieten, conjugaten, en de mogelijke terugvorming van de werkzame stof.*

Het lichaam metaboliseert werkzame stoffen om deze stoffen beter oplosbaar te maken en daarmee sneller te kunnen uitscheiden. Dit proces betreft meestal de vorming van oxidatieproducten en/of suikerderivaten (conjugaten). Terugvorming van de werkzame stof uit de conjugaten is in principe mogelijk. Hierover is in de literatuur nog niet veel te vinden. Jelic et al. (2015) laat aanzienlijke terugvorming zien van irbesartan (58%) en sulfamethoxazol (66%).

Tabel 3 geeft de geschatte vracht van een aantal werkzame stoffen die ook als terugvormbaar conjugaat worden uitgescheiden. Deze voorbeelden laten zien dat naast de geschatte onveranderde uitscheiding (8,7 ton of 97 ton, geschat op basis van verstrekkingen of rwzi influent, respectievelijk) er ook nog 128, respectievelijk 1450 ton werkzame stof teruggevormd zou kunnen worden uit conjugaten. Het grote verschil tussen beide methodes voor paracetamol komt vooral door gebruik uit de vrije verkoop. Op dit moment worden conjugaten niet bepaald in metingen. Dat betekent dat de mate van terugvorming in het riool, de rwzi of het oppervlaktewater onbekend is.

*Tabel 3. Voorbeelden van de geschatte vracht onveranderde werkzame stof en de hoeveelheid werkzame stof die daarnaast nog teruggevormd zou kunnen worden uit conjugaten in rwzi influent op basis van de verstrekkinggegevens en de excretieprofielen (zie paragraaf 2.2.2). Tussen haakjes de schatting op basis van rwzi influent metingen (voor zover beschikbaar).*

<b>Werkzame stof</b>	<b>Onveranderde uitscheiding (ton)</b>	<b>Terugvormbaar uit conjugaten (ton)</b>
paracetamol	6,3 (86)	100 (1380)
valproïne zuur	0,55	7,2
naproxen	1,7 (9,4)	8,7 (47)
dipyridamol	0,08	7,6
mycofenol zuur	0,06	4,5
Totale vracht	8,7 (97)	128 (1450)

#### 2.3.4

##### *Vracht medicijnresten naar het oppervlaktewater*

Van de geschatte 1382 ton werkzame stoffen die de rioolwaterzuivering bereikt wordt ongeveer 929 ton in de rwzi verwijderd. Dat betekent dat een geschatte vracht van minimaal 509 ton werkzame stoffen in het oppervlaktewater terecht komt. Zonder macrogol en lactulose is dat minimaal 190 ton.

In de schatting is het geneesmiddelgebruik in de medisch specialistische zorg (zoals röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen) en de algemene verkoop niet meegenomen. Verder zijn conjugaten (zie 2.3.3.) en andere metabolieten niet meegenomen. Uitgaande van een terugvormbare hoeveelheid van 128 tot 1450 ton (zie Tabel 3) en het gemiddelde rwzi zuiveringsrendement van 60%, wordt er bovenop de 190 ton nog eens ruim 50 tot 500 ton medicijnresten extra in het oppervlaktewater verwacht. Om deze redenen wordt de geschatte 190 ton als een minimale hoeveelheid gezien. Onderzoek naar de (ecotoxicologische) relevantie van metabolieten en het inzicht krijgen in gegevens uit de vrije verkoop is onmisbaar voor een meer exacte bepaling van de vracht medicijnresten naar het oppervlaktewater.

De nu gerapporteerde vracht (minimaal 190) is hoger dan de vracht die in 2016 is gerapporteerd (minimaal 140 ton). Dit komt omdat er nu uitgebreidere en nauwkeuriger berekeningen gemaakt zijn.

Geregeld wordt ook een kental van 1,5 gram (of vergelijkbaar) per inwoner per jaar gebruikt (totaal ca. 25,5 ton/jaar) als schatting van de emissie van medicijnresten naar water. Dit getal is gebaseerd op een beperkte, specifieke set van geneesmiddelen om scenario's door te rekenen en om maatregelen en locaties te prioriteren. Aangezien het niet gebaseerd is op het gebruik van alle geneesmiddelen maar op deze specifieke sub-set, is dit getal dus niet bruikbaar (en ook niet bedoeld) als absoluut getal voor de totale emissie van medicijnresten. Met het gebruik van dit kental wordt de totale emissie dus te laag ingeschat.

### 2.3.5

#### *Vracht versus risico*

De vracht van medicijnresten van het milieu geeft een beeld van de omvang, maar is geen maatstaf voor het risico voor het waterecosysteem. Tussen de stoffen die voor de berekening van de vracht individueel niet relevant waren (gebruik < 1 ton per jaar) zitten een aantal werkzame stoffen die al bij zeer lage hoeveelheden een effect hebben. Deze stoffen worden vaak voorgeschreven maar in zeer lage hoeveelheden, zoals de hormonen ethinylestradiol, levonorgestrel en corticosteroïden. Ondanks dat ze niet in de vracht zijn meegerekend, kunnen ze voor de kwaliteit van het oppervlaktewater echter wel degelijk van belang zijn. In een uitgebalanceerd meetprogramma in water, is zowel aandacht voor stoffen met een grootschalig gebruik, als voor stoffen met risico's.



## 3 Gemeten medicijnresten in oppervlaktewater en hun risico's

### 3.1 Gebruikte gegevens

Meetgegevens van medicijnresten in oppervlaktewater uit 2017 en 2018 zijn verzameld via het Informatiehuis Water voor de regionale wateren en via Rijkswaterstaat voor de Rijkswateren. Per stof zijn de maximum waarden verzameld en is de jaargemiddelde concentratie berekend. Dit is gedaan voor het totaal van alle metingen. Als er voor een locatie vier of meer metingen per jaar beschikbaar waren, zijn ook het maximum en jaargemiddelde per locatie berekend. Hierbij zijn metingen beneden de rapportagegrens meegenomen als 0,5 x rapportagegrens. Van locaties waar de rapportagegrens nooit is overschreden, zijn geen jaargemiddelde waardes berekend.

De meetgegevens zijn vergeleken met waterkwaliteitsnormen, risicogrenzen of Predicted No Effect Concentrations (PNEC's), voor zover beschikbaar. Deze getallen geven de concentratie in oppervlaktewater waarbij geen negatieve effecten op het ecosysteem te verwachten zijn. In de rest van dit rapport wordt de term 'risicogrenzen' gebruikt als verzamelterm voor de geselecteerde waarde. Zie Moermond et al. (2016; 2019) voor verdere uitleg over de gebruikte methodiek en terminologie. De gebruikte getallen zijn afkomstig uit de openbare literatuur, de fass.se website<sup>8</sup> of zijn door de industrie afgeleid voor de toelatingsbeoordeling. Voorwaarde is dat ze moeten zijn gebaseerd op ecotoxiciteitsstudies met minimaal drie soorten. De betrouwbaarheid van de afleiding en de onderliggende studies is echter niet gecontroleerd. Risicogrenzen die zijn bepaald aan de hand van modelberekeningen zijn niet gebruikt. Voor sommige stoffen zijn meerdere waardes beschikbaar (zie bijlage tabel B1) en is gekozen voor het meest betrouwbare, gedegen afgeleide getal. Dit zijn, bijvoorbeeld, normvoorstellen die zijn gedaan in het kader van prioritering onder de Kaderrichtlijn Water.

### 3.2 Resultaten en discussie

#### 3.2.1 *Samenvatting meetgegevens 2017 en 2018*

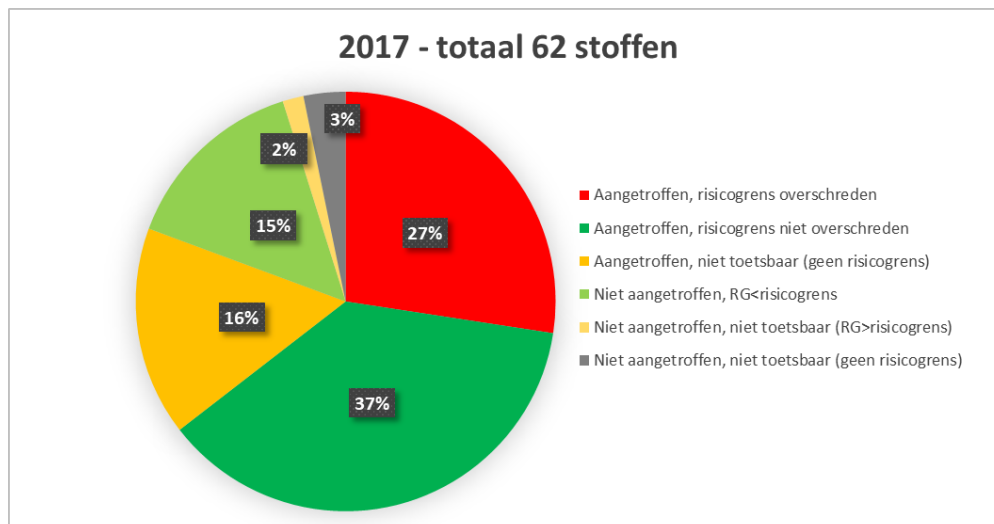
Tabel 4 en Figuur 4 en 5 vatten de belangrijkste resultaten voor beide meetjaren samen. Details per stof zijn te vinden in bijlage B2. Stoffen die in de categorie 'niet toetsbaar' vallen, kunnen dat zijn om twee redenen: (1) er is geen risicogrenzen aanwezig; of (2) de rapportagegrens is bij minimaal één meting te hoog om de stof op het niveau van de risicogrenzen aan te kunnen tonen. De stof is dan niet aangetoond, maar kan nog steeds in een concentratie aanwezig zijn die de risicogrenzen overschrijdt.

<sup>8</sup> [www.fass.se](http://www.fass.se)

Tabel 4. Samenvatting van meetresultaten uit 2017 en 2018.

	2017	%	2018	%
<b>Totaal aantal stoffen geanalyseerd</b>	62		117	
<b>Resultaten analyse</b>				
aangetroffen	50	81	56	48
niet aangetroffen	12	19	61	52
<b>Risicoschatting</b>				
risico (tenminste 1 meting > risicogrens)	17	27	18	15
geen risico (alle metingen < risicogrens)	32	52	51	44
niet toetsbaar (geen risicogrens, of 1 of meer metingen met te hoge rapportagegrens)	13	21	48	41

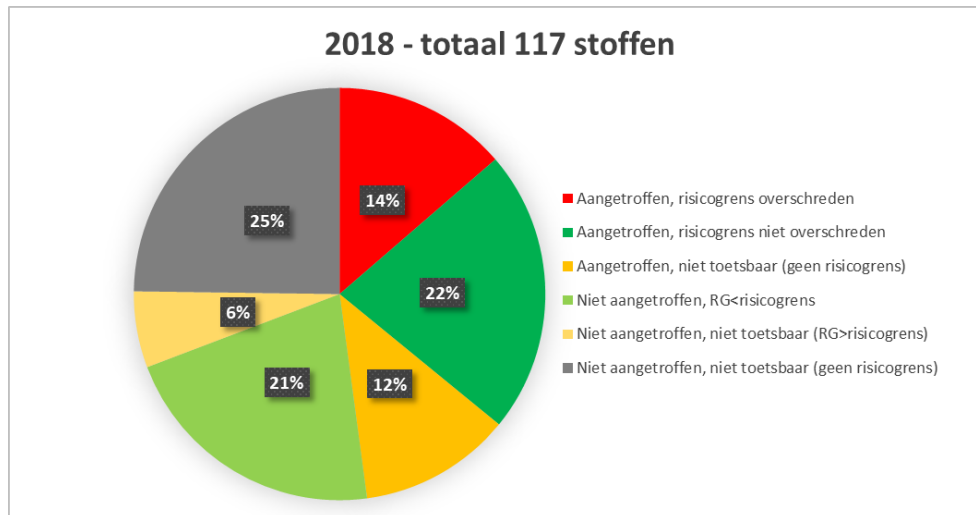
In 2017 zijn er in totaal 62 stoffen geanalyseerd, waaronder een aantal metabolieten. Van het totale aantal stoffen zijn er 50 tenminste één keer aangetroffen (81%), 12 stoffen zijn niet gevonden (19%). Er zijn 17 stoffen (27%) die in tenminste één individuele meting de risicogrens overschrijden. In totaal is er voor 32 van de 62 stoffen (52%) geen overschrijding van de risicogrens. Daarvan zijn er 23 wel aangetroffen (37% van het totaal), maar in concentraties lager dan de risicogrens en 9 stoffen (15%) zijn niet aangetroffen, terwijl ze wel gevoelig genoeg konden worden gemeten. Van 13 stoffen (21%) kan niet worden vastgesteld of ze een risicogrens overschrijden. Dit komt doordat er geen risicogrens bekend is (12 stoffen, waarvan 10 aangetroffen) of omdat de rapportagegrens te hoog is (1 stof). In dat geval geeft niet-aantreffen geen zekerheid dat de concentraties onder de risicogrens zijn geweest.



Figuur 4. Samenvatting van de metingen uit 2017.

In 2018 zijn er 117 stoffen geanalyseerd. Hiervan zijn 56 stoffen tenminste één keer aangetroffen (48%), 61 stoffen zijn niet aangetroffen (52%). Er zijn 16 stoffen (14%) die in tenminste één meting de risicogrens overschrijden. In totaal is er voor 51 van de 117 stoffen (44%) geen overschrijding van de risicogrens waargenomen. Daarvan zijn er 26 wel aangetroffen (22% van het totaal), maar in concentraties lager dan de risicogrens en 25 stoffen (21%) zijn niet aangetroffen, terwijl ze wel gevoelig genoeg konden worden gemeten.

Van 50 stoffen (43%) kan niet worden vastgesteld of ze een risicogrens overschrijden. Dit komt doordat er geen risicogrens is (33 stoffen, waarvan 14 aangetroffen) of omdat de rapportagegrens bij 1 of meer metingen te hoog is (7 stoffen). In dat geval geeft niet-aantreffen geen zekerheid dat de concentraties onder de risicogrens zijn geweest.



Figuur 5. Samenvatting van de metingen uit 2018.

De percentages over 2017 en 2018 kunnen niet zomaar met elkaar worden vergeleken. Het percentage stoffen dat de risicogrens overschrijdt is in 2018 met 16% weliswaar lager dan in 2017, maar dit geldt ook voor het aandeel van de stoffen zonder risico. De relatieve afname lijkt vooral te komen doordat het aandeel niet-toetsbare stoffen is verdubbeld. Dat komt doordat er meer stoffen zonder risicogrens zijn meegenomen en van meer stoffen de rapportagegrens te hoog is. Veel van de stoffen die in 2018 voor het eerst zijn meegenomen, zijn minder dan 10 keer geanalyseerd en niet aangetroffen. Tenminste 16 van de 'extra' stoffen zijn niet (meer) als geneesmiddel toegelaten en daarmee weinig relevant voor het doel van dit rapport.

Er is ook een aantal metabolieten gemeten. De metabolieten van ibuprofen en carbamazepine zijn aangetroffen, maar voor deze stoffen is geen risicogrens beschikbaar. De metaboliet van metformine, guanylureum<sup>9</sup> is in beide jaren geregeld aangetroffen. Voor deze stof is wel een risicogrens beschikbaar. Deze risicogrens wordt niet overschreden, maar meetwaardes komen wel dichterbij de risicogrens dan voor metformine het geval is.

### 3.2.2 Risicoquotiënten voor aangetroffen stoffen

In deze paragraaf gaan we verder in op de aangetroffen toetsbare stoffen. Dit zijn de stoffen waarvoor risicogrenzen beschikbaar zijn en waarvoor de rapportagegrens voldoende laag is. Dit zijn de rode en donkergroene 'taartpunten' in figuren 4 en 5.

Figuur 6 geeft de risicoquotiënten op basis van de hoogst gemeten concentraties. Als dit eenmalige kortdurende pieken zouden zijn, levert

<sup>9</sup> in de water-databases aangeduid als diaminomethylideenureum

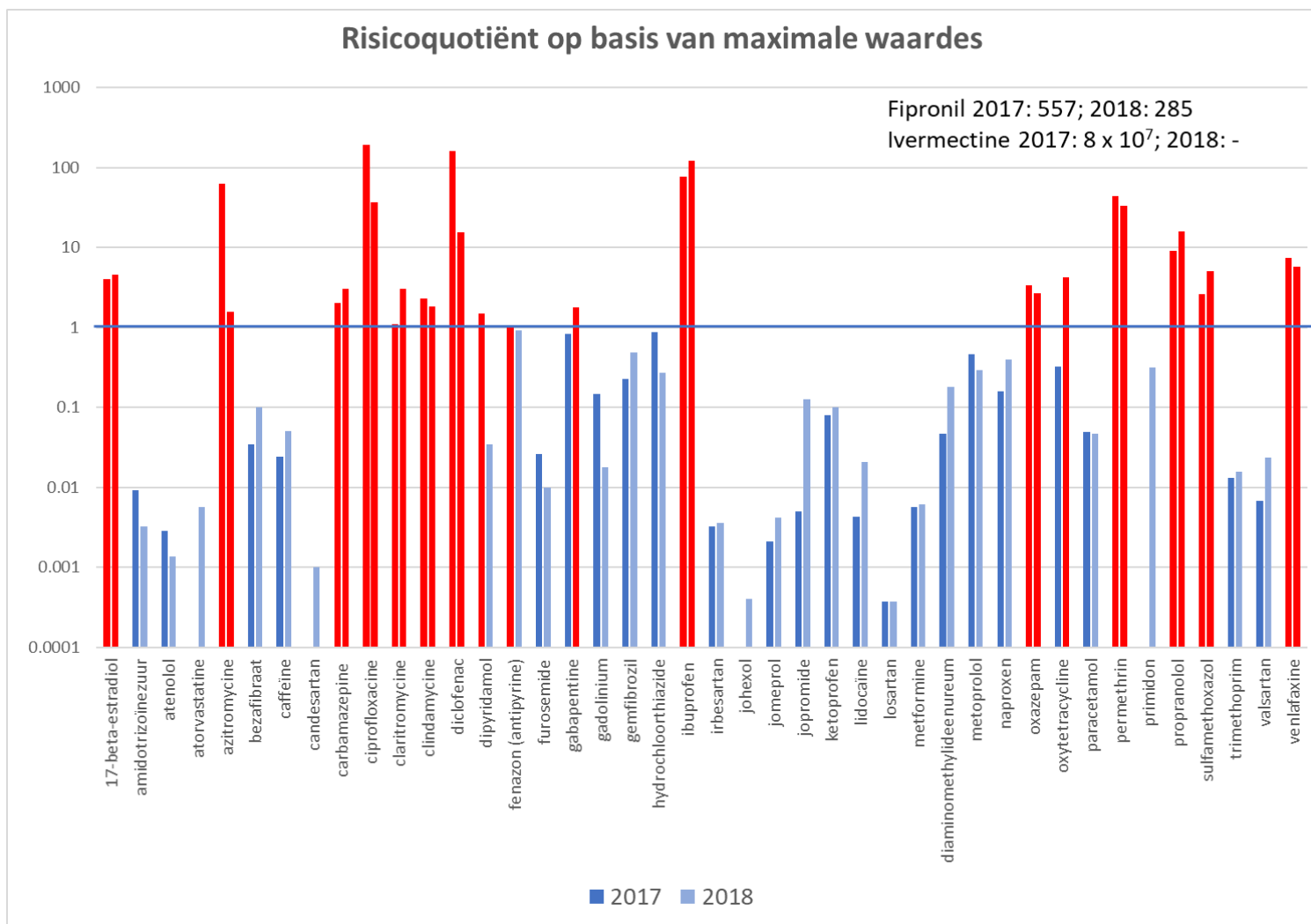
deze vergelijking een overschatting van het risico tijdens de rest van de tijd. Medicijnresten zijn echter continu in watersystemen aanwezig en over het algemeen is een individuele meting een goede indicatie van de aanwezigheid gedurende een periode die relevant is voor de risicogrens (dagen/weken). Als de hoogst gemeten concentratie de risicogrens niet overschrijdt, geeft dit een redelijke mate van zekerheid dat er daadwerkelijk geen risico is (mits er voldoende metingen zijn). In Bijlage B2 staan details op stofniveau.

In de waterkwaliteitstoetsing is het gebruikelijk om een vergelijking te maken tussen jaargemiddelde concentraties en risicogrenzen. Deze resultaten worden gegeven in Figuur 7. Bij de huidige dataset levert dat problemen op. Een jaargemiddelde concentratie over alle locaties is weinig betekenisvol als de locaties veel van elkaar verschillen. Locaties met relatief lage concentraties maskeren de langdurige blootstelling aan hogere concentraties op zogenoemde 'hotspots' en het meenemen van 'hotspots' zorgt voor een overschatting van het risico op niet-beïnvloede locaties. Daarbij komt dat er een grote variatie in rapportagegrenzen is. Metingen beneden de rapportagegrens worden meegenomen als 0,5 x rapportagegrens. (Te) hoge rapportagegrenzen trekken het gemiddelde dan dus omhoog. De berekende jaargemiddelde concentratie over alle metingen kan op deze manier hoger uitvallen dan wanneer alleen metingen boven de rapportagegrens meegenomen worden. De huidige dataset met zeer wisselende rapportagegrenzen is niet geschikt om jaargemiddelde waarden over heel Nederland en over alle data uit te rekenen.

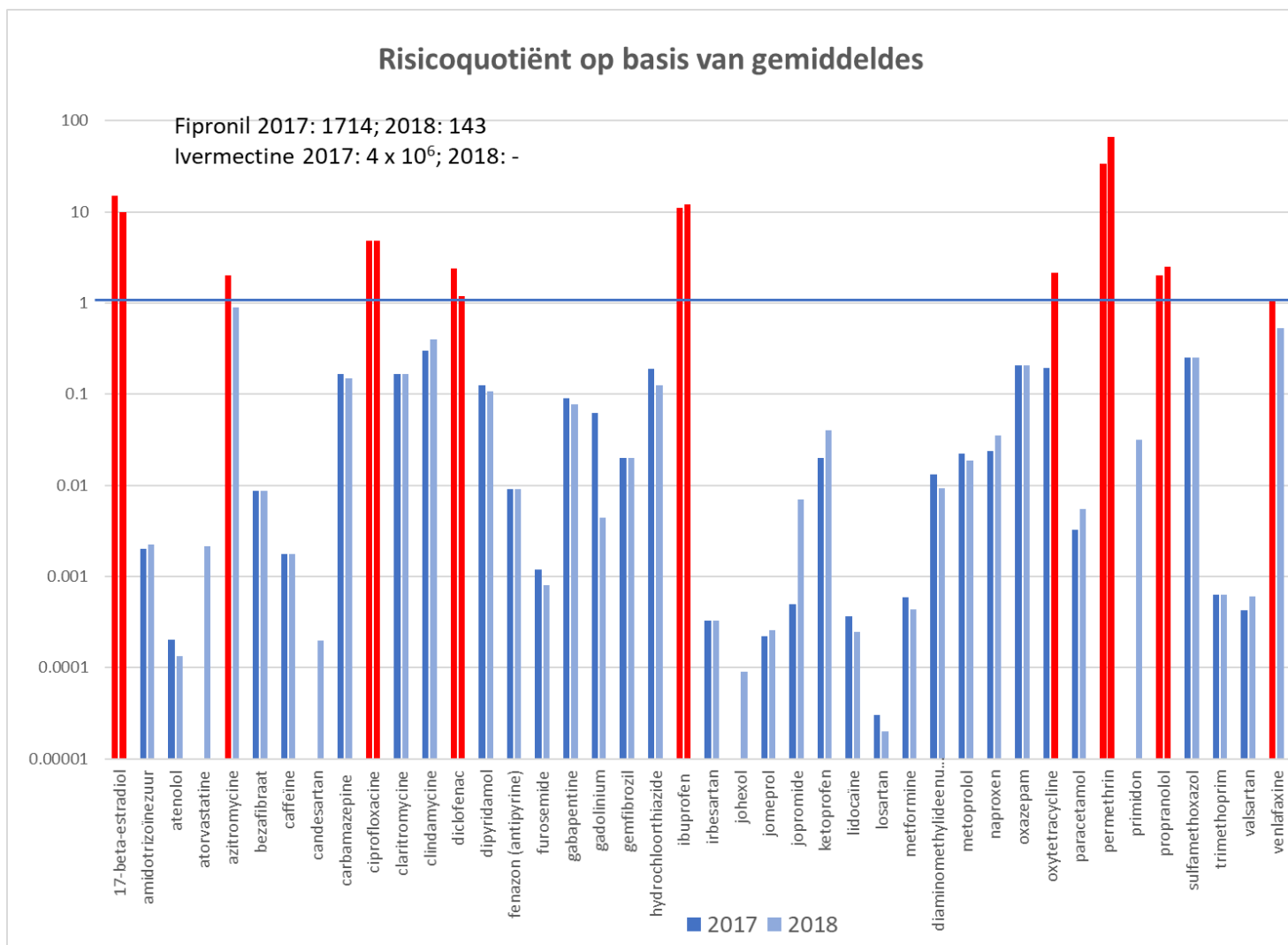
De jaargemiddelde waarde wordt beïnvloed door de hoogte van de rapportagegrens, omdat dit gemiddelde wordt berekend door de helft van de rapportagegrens mee te nemen bij monsters beneden de rapportagegrens. Dit betekent dat het berekende gemiddelde op die locaties wellicht hoger is dan in werkelijkheid. Daarom zijn de gemiddeldes van locaties waarbij de metingen nooit boven de rapportagegrens kwamen, ook als 'niet toetsbaar' meegenomen als de rapportagegrens hoger is dan de risicogrens.

Figuur 8 en 9 zoomen in op de stoffen waarvan in Figuur 6 de maximale concentraties de risicogrens overschrijden. Voor deze stoffen is een jaargemiddelde concentratie berekend per locatie, als er 4 of meer metingen per jaar beschikbaar waren. De figuren laten zien dat voor een aantal stoffen ook het locatiespecifieke jaargemiddelde één of meerdere jaren boven de risicogrens ligt. Voor andere stoffen wordt de risicogrens wel overschreden door maximum waarden wordt gekeken (Figuur 6), maar niet door de jaargemiddelde waarden per locatie. Voor een groot deel van de locaties is zijn de metingen niet toetsbaar, doordat de rapportagegrens hoger is dan de risicogrens. Op deze locaties kunnen metingen beneden de rapportagegrens toch nog de risicogrens overschrijden en is onbekend wat het risico is.

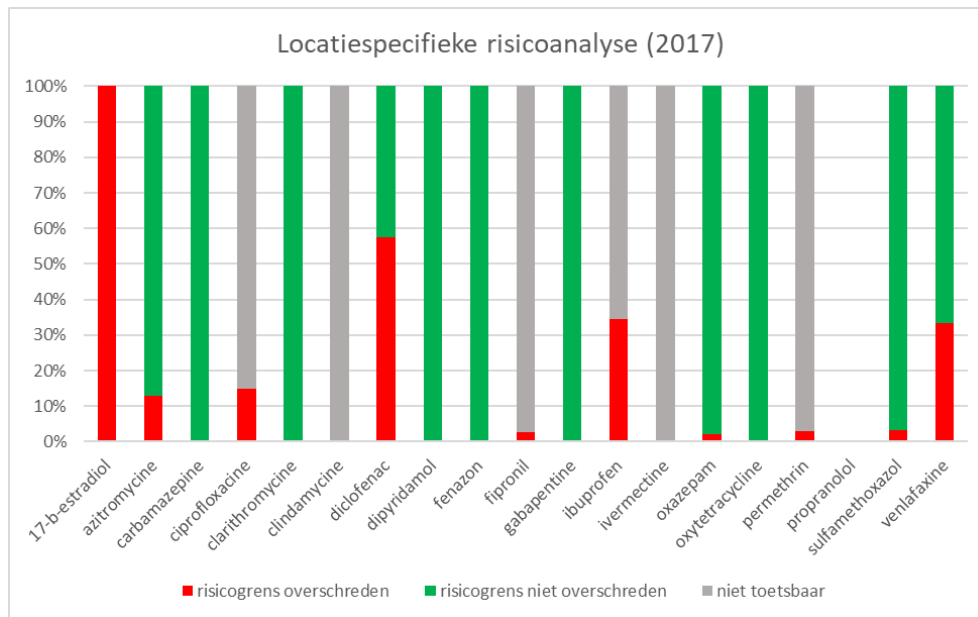




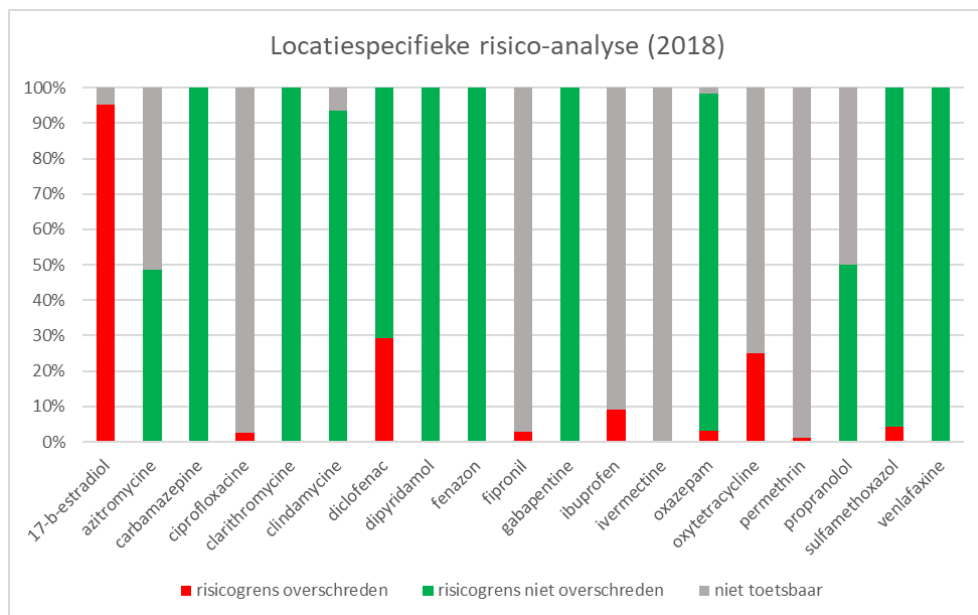
Figuur 6. Risikoquotiënten op basis van maximaal gemeten concentraties in oppervlaktewater. Blauw = risicoquotiënt < 1, dus concentratie beneden de risicogrens. Rood = risicoquotiënt > 1, dus concentratie hoger dan risicogrens. Resultaten voor fipronil en ivermectine in Figuur 6 en 7 in tekstblok aangegeven vanwege de hoogte van de getallen.



Figuur 7. Risikoquotiënten op basis van jaargemiddelde concentraties in oppervlaktewater. Blauw = risicoquotiënt < 1, dus concentratie beneden de risicogrens. Rood = risicoquotiënt > 1, dus concentratie hoger dan risicogrens. Resultaten voor fipronil en ivermectine in figuur 6 en 7 in tekstblok aangegeven vanwege de hoogte van de getallen.



*Figuur 8. Locatiespecifieke risico-analyse, op basis van jaargemiddeldes uit 2017. Dit is alleen gedaan voor de stoffen die minimaal één keer op basis van maximale meetwaarden de risicogrens overschrijden (Figuur 6).*



*Figuur 9. Locatiespecifieke risico-analyse, op basis van jaargemiddeldes uit 2018. Dit is alleen gedaan voor de stoffen die minimaal één keer op basis van maximale meetwaarden de risicogrens overschrijden (Figuur 6).*

In 2017 hebben de jaargemiddelde waarden van 10 van deze stoffen op één of meer locaties een overschrijding van de risicogrens laten zien. In 2018 was dat voor 9 stoffen het geval. Voor een aantal stoffen is bij een relatief groot aantal locaties de jaargemiddelde concentratie hoger dan de risicogrens. Dat geldt voor 17-beta-estradiol (100% van de locaties in 2017 en 95% in 2018), diclofenac (58 en 29%) en ibuprofen (34 en 9%). Dit zijn alledrie stoffen die ook in Europees kader aandacht krijgen.

### 3.3 Discussie

#### 3.3.1 *Overschrijding van de risicogrens*

Uit de meetgegevens blijkt dat 19 stoffen in 2017 of 2018 één of meerdere keren de geselecteerde risicogrens hebben overschreden. Het betreft in beide jaren grotendeels dezelfde stoffen. Het aantal stoffen dat de risicogrens overschrijdt is groter dan in Moermond et al. (2016) werden gerapporteerd. De monitoringsgegevens laten zien dat er in 2017 en 2018 meer en vaker gemeten is, zowel met betrekking tot stoffen als locaties. Daardoor zijn er in 2017 en 2018 ook vaker medicijnresten aangetroffen in concentraties boven de risicogrens. Dat betekent echter niét dat er nu meer stoffen met een risico zijn, maar vooral dat er nu meer gegevens beschikbaar zijn over meer stoffen én op meer locaties. Bij de bemonsterde locaties zitten enkele 'hotspots' (beïnvloed door het effluent van rioolwaterzuiveringsinstallaties), maar ook locaties die niet direct onder invloed staan van medicijnresten.

De stoffen waarvan de risicogrens is overschreden zijn (in alfabetische volgorde): 17-beta-estradiol, azitromycine, carbamazepine, ciprofloxacin, clarithromycine, clindamycine, diclofenac, dipyridamol, fenazon, fipronil, gabapentine, ibuprofen, ivermectine, oxazepam, oxytetracycline, permethrin, propranolol, sulfamethoxazol, venlafaxine. Dit zijn veel verschillende soorten geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen, van pijnstillers en antibiotica tot bloeddrukverlagende middelen, antidepressiva en anti-epileptica. Een deel van deze stoffen is in 2015 of 2018 op de watchlist van de Kaderrichtlijn Water opgenomen<sup>10</sup> (17-beta-estradiol, azitromycine, ciprofloxacin, clarithromycine, diclofenac). Op de nieuwe watchlist zijn recent onder andere amoxicilline, ciprofloxacin, sulfamethoxazol, trimethoprim, venlafaxine, clotrimazol, fluconazol en miconazol opgenomen<sup>10</sup>. Het proces van herziening van de prioritaire stoffenlijst, waar mogelijk ook medicijnresten op komen, is gaande.

Van de 15 stoffen met het grootste gebruik en/of de grootste vracht naar oppervlaktewater (Tabel 1), zijn alleen overschrijdingen van de risicogrens geobserveerd voor gabapentine en ibuprofen. Dat dit voor andere stoffen met een grote vracht niet het geval is, heeft verschillende redenen. Voor sommige stoffen zijn geen metingen of risicogrenzen beschikbaar. Er zijn waarschijnlijk ook stoffen die toch zeer goed verwijderd worden in de rwzi en er zijn stoffen die weliswaar in hoge hoeveelheden in het oppervlaktewater terecht komen, maar die ook een relatief hoge risicogrens hebben (bijvoorbeeld metformine).

#### 3.3.2 *Toetsbaarheid van de gegevens bij een te hoge rapportagegrens*

Voor het merendeel van de stoffen waarvan de risicogrens wordt overschreden, blijkt de analytische methode niet (altijd) toereikend om de stof tot op het niveau van de risicogrens aan te tonen: in 2017 was dat bij 8 van de 17 stoffen het geval en in 2018 was dat bij 11 van de 16 stoffen het geval. Wanneer de rapportagegrens hoger is dan de risicogrens, wordt de risicogrens automatisch overschreden wanneer een stof wordt aangetroffen. Wanneer een stof niet wordt aangetroffen, kan deze nog steeds in concentraties aanwezig zijn die hoger zijn dan de risicogrens. Dat betekent dat het aantal overschrijdingen van de

<sup>10</sup> [https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/index.htm#surface\\_water\\_watch\\_list](https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/index.htm#surface_water_watch_list)

risicogrens, gebaseerd op individuele metingen, mogelijk een onderschatting is van het werkelijke aantal overschrijdingen. Wanneer alle metingen onder de rapportagegrens waren, is geen gemiddelde uitgerekend. Ook niet als die rapportagegrens boven de risicogrens lag.

Voor een aantal stoffen zijn verschillende rapportagegrenzen beschikbaar. Dit beïnvloedt het gemiddelde en het aantal overschrijdingen. Het is zaak voor regionale waterbeheerders om hier rekening mee te houden. Bij de samenstelling van het analysepakket kan gekeken worden of de rapportagegrenzen laag genoeg zijn. Ook moet men er bij het vergelijken van gegevens per locatie rekening mee houden dat de rapportagegrenzen daar anders geweest kunnen zijn.

Het aantal keren dat de risicogrens van medicijnresten is overschreden is te vinden tabel B2 in de bijlage. Voor de stoffen waarbij dat minimaal één keer is gebeurd, zijn de gegevens verder uitgewerkt in bijlage B3.

### 3.3.3 *Onbekende risico's*

Naast stoffen waarvan de meetgegevens niet toetsbaar zijn omdat de rapportagegrens te hoog is, zijn er ook stoffen waarvoor geen betrouwbare risicogrens beschikbaar is. Ook van deze stoffen zijn de meetgegevens niet te toetsen. Dit betreft amisulpride, bisoprolol, chloorxylenol, citalopram, clozapine, jopamidol, levetiracetam, pipamperon, sotalol, sulfapyridine en metabolieten van carbamazepine en ibuprofen.

Het totaal van de gemeten stoffen is een klein deel van de stoffen die verkocht worden. Het valt te verwachten dat er ook bij deze 'onbekende', tot nu toe niet gemeten, nog stoffen met een risico zullen zijn. In Gunnarsson et al. (2019) wordt voorspeld dat iets minder dan 5% van alle medicijnresten een risico vormt voor het milieu. Welke stoffen dit zijn, verschilt per land en/of locatie. De stof die op deze Europese lijst het hoogst scoort is levonorgestrel. Dit hormoon zit momenteel niet in de analysepakketten, net zoals veel andere hormonen.

De stoffen met de grootste vracht naar het oppervlaktewater (zie Tabel 1) zijn voor een groot gedeelte niet toetsbaar omdat meetgegevens en/of risicogrenzen ontbreken. Echter, zoals het voorbeeld van levonorgestrel hierboven ook laat zien, betekent een grote vracht niet automatisch dat de stof ook een risico vormt. Wanneer een stof vaak wordt voorgeschreven, maar al werkzaam is in zeer lage doseringen, is de totale vracht van de stof laag. Als de risicogrens ook laag is, kan zo'n stof desondanks een risico opleveren.

Er zijn dus, behalve de stoffen in de tabel, nog meer stoffen waarvan het vermoeden bestaat dat ze een risico vormen voor het milieu. Het meten van alle 2000 toegelaten stoffen (en hun metabolieten) is echter onmogelijk. Ook is maar voor een klein deel van deze stoffen een risicogrens beschikbaar. Het meten van nog meer stoffen kan dus wel informatie geven over die individuele stoffen, maar levert niet meer informatie over de stofgroep als geheel. Het feit dat een deel van de medicijnresten een risico vormt voor het watermilieu, is genoeg informatie om te beslissen óf en wáár er maatregelen genomen moeten

worden. Welke stoffen dat precies zijn is daarbij vaak minder van belang, omdat een groot deel van de te nemen maatregelen vergelijkbaar zijn voor de verschillende medicijnresten.

#### 3.3.4 *Opvallende resultaten*

Een aantal (groepen van) stoffen vallen op. Deze worden hieronder besproken.

Permethrin, ivermectine en fipronil, drie antiparasitaire middelen, laten geregeld overschrijdingen van de risicogrenzen zien. Voor ivermectine was dat éénmaal, voor de andere twee stoffen vaker. Voor al deze stoffen geldt dat ze een lage risicogrenzen hebben en dat analytische methodes vaak niet toereikend zijn om de stoffen tot op dat niveau aan te tonen.

Fipronil wordt als diergeneesmiddel gebruikt, en in lokmiddelen (gel) voor kakkerlakken en mieren (toelatingen als biocide). Het is dus geen humaan geneesmiddel. Omdat in dit rapport meetgegevens van alle geneesmiddelen worden gerapporteerd, is fipronil toch in de resultaten opgenomen. Voor meer informatie over fipronil zie Lahr et al (2019).

Ivermectine en permethrin zijn als diergeneesmiddel in gebruik, maar worden ook als humaan geneesmiddel in aanzienlijke hoeveelheden voorgeschreven. In 2018 werd 0,2 ton ivermectine en 3,3 ton permethrin verstrekt voor de behandeling van huidaandoeningen zoals schurft. Ivermectine wordt niet in effluent aangetroffen, permethrin wel. Naast deze stoffen zijn er nog andere stoffen die zowel als humaan en als diergeneesmiddel zijn toegelaten. Zo laat sulfamethoxazol overschrijdingen van de risicogrenzen zien. De locatie waar de stof wordt aangetroffen (in het landelijk gebied of juist vlakbij een rioolwaterzuivering) kan een indicatie geven of de stof afkomstig was van gebruik als humaan geneesmiddel of als diergeneesmiddel. In Lahr et al. (2019) wordt gesteld dat de oorsprong van het in oppervlaktewater aangetroffen sulfamethoxazol waarschijnlijk het gebruik als humaan geneesmiddel is. Dit wordt bevestigd door het feit dat de stof zeer geregeld (in 80% van de metingen) in effluent wordt aangetroffen, waarvan ongeveer de helft van de keren boven de risicogrenzen (Lahr et al., 2019). Dit aspect wordt in het project diergeneesmiddelen van de Kennisimpuls Waterkwaliteit verder onderzocht.

De pijnstillers diclofenac en ibuprofen laten geregeld overschrijdingen van de risicogrenzen zien. De risicogrenzen van beide stoffen worden in Europees kader door de industrie ter discussie gesteld. Mogelijk worden deze risicogrenzen in de nabije toekomst nog bijgesteld. De risicogrenzen van naproxen, vaak genoemd als vervanging van diclofenac, is hoger dan die van diclofenac en ibuprofen. Ten dele kan dit ook veroorzaakt worden doordat de studies die voor diclofenac en ibuprofen ter discussie staan, voor naproxen niet zijn uitgevoerd. De huidige gegevens geven dus geen aanleiding om diclofenac en ibuprofen door naproxen te vervangen. Van een aantal stoffen zijn ook metabolieten aangetroffen. Voor de belangrijkste metaboliet van metformine, guanylureum, is ook een risicogrenzen beschikbaar. Deze is lager dan de risicogrenzen voor metformine. Voor metformine is de afgelopen jaren een aantal nieuwe studies verschenen, waardoor de risicogrenzen bij een herziening mogelijk lager uit

zou vallen. Voor de metabolieten van ibuprofen en carbamazepine zijn geen risicogrenzen beschikbaar.

Van een aantal medicijnresten kan de aanwezigheid in het Nederlandse oppervlaktewater niet zonder meer door normaal gebruik in Nederland verklaard worden. In Tabel 5 staat een aantal voorbeelden. Deze geneesmiddelen hebben met elkaar gemeen dat zij een kleine gebruikerspopulatie kennen. De gegevens in de tabel zijn ontleend aan de GIP databank en het Farmacotherapeutisch Kompas en hebben betrekking op 2018.

*Tabel 5. Voorbeelden van stoffen waar de aangetroffen hoeveelheid in oppervlaktewater niet verklaard kan worden door het gebruik.*

	<b>Aantal gebruikers in 2018</b>	<b>Aantal verstrekte DDD</b>	<b>DDD (mg)</b>	<b>Inname (kg)</b>	<b>Onveranderde uitscheiding bij normaal gebruik (kg)</b>
Bezafibraat	3221	639798	600	384	190
Carbamazepine	36335	6359320	1000	6359	127
Pipamperon	14187	814258	200	160	gering
Fenazon	Geen	0	3000	-	-

Ondanks de relatief kleine gebruikerspopulatie neemt carbamazepine op basis van het aantal gebruikte kilogrammen de 33<sup>e</sup> plek in van de ranglijst van meest gebruikte werkzame stoffen in 2018. Dit is het gevolg van de relatief hoge dagdosering. Carbamazepine staat daarmee hoger op deze ranglijst dan meer algemene geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld valsartan en atorvastatine. Desondanks lijkt de aanwezigheid van carbamazepine in oppervlaktewater niet te verklaren aan de hand van het excretieprofiel bij normaal gebruik. Dat geldt ook voor pipamperon. Dit kan betekenen dat het excretieprofiel anders is dan in de SMPC staat beschreven. Tevens zijn er aanwijzingen dat medicatie ongebruikt wordt weggespoeld in het riool. De beschikbaarheid van deze beide geneesmiddelen in de vorm van een drankje geeft aanleiding om dit laatste na te gaan.

Nederlandse huisartsen schrijven bezafibraat niet of nauwelijks voor. Fenazon kent in Nederland zelfs helemaal geen gebruikspopulatie, omdat het al langere tijd niet meer wordt toegepast. Deze geneesmiddelen kennen hier ook geen toepassing als diergeneesmiddel. Toch worden deze stoffen in oppervlaktewater aangetroffen. Dit duidt op een andere bron, waarbij de aanwezigheid in influent en effluent van rwzi's erop duidt dat bezafibraat een route kent via huishoudelijk afvalwater. Beide stoffen worden in Duitsland wel als geneesmiddel toegepast. Of dit (mede) een verklaring kan zijn, hangt af van het type water waar de stoffen worden aangetroffen. Vanuit het buitenland worden vooral onze grote rivieren beïnvloed. Alleen in de grensstreken staan ook kleinere wateren onder invloed van buitenlandse bronnen.

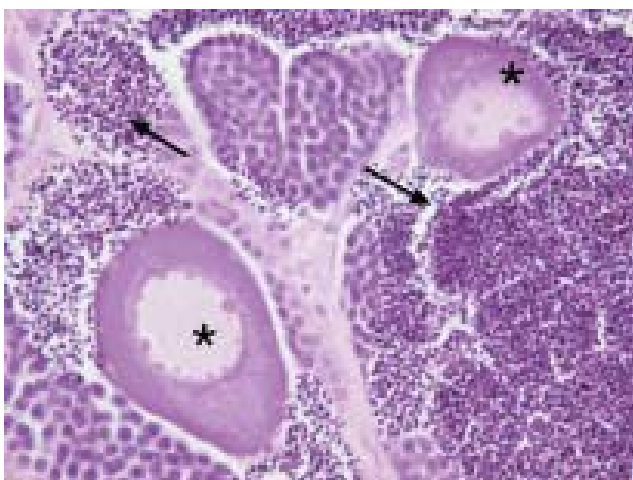




## 4 Effecten in veldsituaties

Delen van deze tekst zijn ook gepubliceerd in Van Gaalen et al. (2020).

Naast risico's voor individuele stoffen, zijn er ook effecten in het veld aangetoond van het mengsel aan medicijnresten en andere microverontreinigingen dat via rwzi's geloosd wordt. In Nederland is hormoonverstoring aangetoond bij vissen in kleine regionale oppervlaktewateren, waarbij het effluent van rwzi's een substantieel deel vormt van het oppervlaktewater (het LOES onderzoek uit 2002: Vethaak et al., 2002 en Gerritsen et al., 2003). Overigens gaat het hier om het totaal aan hormoonverstorende stoffen. Naast industriële stoffen en natuurlijke hormonen maken sommige medicijnresten hier deel van uit, zoals ethinylestradiol, een bestanddeel van de anticonceptiepil. Bij mannelijke brasems werden verhoogde gehalten vitellogenine (voorloper van dooiereiwit) en vorming van eicellen in testes aangetoond (zie Figuur 10). Dit zijn beide kenmerken van hormoonontregeling. In een onderzoek in sloten in het landelijk gebied werd een verhoging van vitellogenine niet waargenomen (Montforts et al., 2007), wat duidt op minder bronnen in dat gebied.



*Figuur 10. Vorming van vrouwelijke eicellen (sterretjes) in testisweefsel met spermatozoïden (pijltjes) van mannelijke brasems (Vethaak et al., 2002).*

Ook in met Nederland vergelijkbare landen is aangetoond dat hormoonverstoring in het veld voorkomt. Zo is in Engeland aangetoond dat bij rwzi's 25% van alle blankvoorns tekenen van vervrouwelijking lieten zien, zoals vorming van eicellen in testes (Tyler en Jobling, 2008). De oestrogene activiteit in deze monsters werd voor 80% veroorzaakt door drie hormonen die zowel een natuurlijke, als een synthetische herkomst kunnen hebben, namelijk oestron, oestradiol en ethinylestradiol, waarvan de laatste twee ook als geneesmiddel worden gebruikt. Daarnaast is in Duitsland recent aangetoond dat in de buurt van een rwzi, mosselen en kreeftjes effecten van hormoonverstoring lieten zien, zoals een verminderde reproductie, een andere man/vrouw ratio en een veranderde soortsaamenstelling. Toen deze zuivering tijdelijk buiten gebruik was, verdwenen deze effecten weer (Harth et al., 2019).

In Nederland heeft nooit specifiek onderzoek plaatsgevonden naar effecten van medicijnresten op het waterleven en het ecosysteem in het veld. Gezien de effecten die bij buitenlands onderzoek zijn gevonden, en de gehalten van medicijnresten die in het Nederlandse oppervlaktewater worden gevonden, zijn die effecten niet uit te sluiten en zelfs waarschijnlijk. Het LOES-onderzoek, hoewel niet specifiek op medicijnresten gericht, bevestigt dit.

Het feit dat specifieke, aan medicijnresten toe te schrijven, effecten in Nederland nooit zijn aangetoond, betekent niet dat ze er niet zijn. Er is namelijk nog nooit op die manier naar gezocht. Het is niet eenvoudig om te onderzoeken of een specifiek geneesmiddel de oorzaak is van een veranderd ecosysteem, of van het ontbreken van een specifieke vissoort. Komt dat door medicijnresten (en welke dan?), komt dat door andere stoffen, komt dat door andere ecologische factoren, heeft die vis daar eigenlijk ooit wel geleefd, etc.

Door hun gemeenschappelijke emissiebron komen medicijnresten in het milieu altijd als mengsels voor. Er is altijd sprake van honderden, zo niet duizenden, verschillende stoffen die gelijktijdig door de rwzi geloosd worden en in het oppervlaktewater terechtkomen. Een groot deel van die stoffen, zeker van de stoffen die biologisch actief zijn, zijn medicijnresten. Met methodes zoals de bepaling van de zogenoemde toxische druk van stoffen en mengsels van stoffen (De Zwart en Posthuma, 2005; Posthuma, 2019) kan wel inzicht worden gekregen in de stressoren die de meeste druk in het veld geven. Dat mengsels van stoffen aantoonbare effecten kunnen hebben op de ecologische toestand van oppervlaktewateren in Europa is beschreven in verschillende artikelen (o.a. Birk et al., 2020; Posthuma et al., 2020 in press). Ook kunnen modellen uit emissies de toxische druk van mengsels, waaronder medicijnresten, afleiden (Van de Meent et al., 2020). Hieruit blijkt vaak de lokale risico's meestal bepaald worden door maar enkele dominante stoffen. Deze stoffen kunnen per locatie anders zijn.

Met effectmetingen wordt momenteel steeds meer ervaring opgedaan. Ze worden momenteel vooral gebruikt om locaties met elkaar te vergelijken en om effecten van aangepaste zuivering aan te tonen. Zo laten bijvoorbeeld effectmetingen in het beheergebied van Rijn-Oost zien dat er op verschillende locaties een verhoogd risico op toxiciteit effecten is (Derksen, 2018). Dit kan worden veroorzaakt door zowel medicijnresten als bestrijdingsmiddelen en andere (nog onbekende) stoffen. Volgens Derksen (2018) zijn rwzi's hierbij een belangrijke bron.

Een beknopte literatuurstudie naar bevindingen in Duitsland en Zwitserland laat een positief beeld zien over de te verwachten ontwikkelingen bij de implementatie van verbeterde zuivering op Nederlandse rwzi's (Postma, 2019). Concreet wordt verwacht dat door vergaande zuivering van rwzi-effluenten in het ontvangend oppervlaktewater niet alleen de concentraties van milieuverontreinigingen (medicijnresten en andere stoffen) zullen dalen, maar ook de toxiciteit zal afnemen en het ecosysteem in het water zal herstellen. Dit geldt met name voor de populaties van gevoelige macrofauna soorten als haften en kokerjuffers en voor de gezondheidstoestand van vissen. De mate waarin dit gebeurt verschilt per rwzi en is afhankelijk van de locatiespecifieke omstandigheden van de rwzi-effluent lozing.

## 5 Conclusies en aanbevelingen

### 5.1 Conclusies

Uit de gegevens van de Nederlandse openbare apothekers over 2018 blijkt dat 2272 ton aan werkzame stoffen uit geneesmiddelen op recept is verstrekt. Na uitsluiting van bijvoorbeeld plantaardige stoffen en lichaamseigen stoffen, blijft er 1924 ton werkzame stoffen over. Van de stoffen waarvan meer dan 1 ton per jaar gebruikt wordt (in totaal 1860 ton; 97% van 1924 ton) zijn de excretieprofielen opgezocht om de uitgescheiden vracht werkzame stof naar de rwzi te schatten.

Na zuivering door de rioolwaterzuiveringsinstallaties komt naar schatting jaarlijks minimaal 509 ton medicijnresten in oppervlaktewater terecht. De bulk van die vracht bestaat vooral uit enkele laxeermiddelen en het diabetesmedicijn metformine. We verwachten dat de laxeermiddelen macrogol en lactulose beter afbreken dan andere middelen en bovendien niet biologisch actief zijn. Wanneer deze twee middelen niet worden meegenomen in de berekening, is de vracht naar oppervlaktewater nog minimaal 190 ton per jaar. Mogelijk kan daarnaast nog 50-500 ton teruggevormd worden uit metabolieten (conjugaten).

De nu berekende vracht van minimaal 190 ton per jaar is meer dan de eerder gerapporteerde minimaal 140 ton. Het verschil komt door preciezere informatie over de hoeveelheid verstrekte geneesmiddelen en uitgebreidere en nauwkeuriger berekeningen over de uitscheiding door de patiënt en zuivering door de rwzi. In de schatting van minimaal 190 ton is het gebruik van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg (zoals röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen) en de algemene verkoop niet meegenomen. Dit laatste is destijds wel meegenomen in de 140 ton, vanwege andere gegevensbronnen. Sommige werkzame stoffen worden omgezet in conjugaten. Dit zijn metabolieten die terug kunnen vormen naar de werkzame stof. Er is vrijwel geen informatie over de vracht van deze conjugaten naar oppervlaktewater en de mate van terugvorming. Daarom zijn ze niet meegenomen in de berekeningen. De conjugaten zouden ervoor kunnen zorgen dat er nog eens honderden tonnen teruggevormde werkzame stoffen in het oppervlaktewater terechtkomen, bovenop de al geschatte minimaal 190 ton. Om de daadwerkelijke vracht van medicijnresten naar het oppervlaktewater te bepalen, zijn metingen nodig aan metabolieten en vooral de terugvormbare conjugaten.

De berekeningen geven een beeld van de omvang van de vracht aan medicijnresten naar het watermilieu, maar die vracht is geen maatstaf voor het risico voor oppervlaktewater. Tussen de stoffen die voor de berekening van de vracht niet relevant zijn (gebruik < 1 ton per jaar), zitten werkzame stoffen die al bij zeer lage concentraties een effect hebben. Deze stoffen, zoals hormonen, worden vaak voorgeschreven, maar in zeer lage hoeveelheden. Ondanks dat ze niet in de vracht zijn meegerekend, zijn ze voor de kwaliteit van het oppervlaktewater dus wel degelijk van belang.

Metingen van medicijnresten in oppervlaktewater laten zien dat 19 verschillende stoffen in 2017 of 2018 één of meerdere keren de risicogrens hebben overschreden. Van deze stoffen zijn er 10 waarbij ook de jaargemiddelde concentratie op één of meer locaties boven de risicogrens uitkomt. Dat zijn meer stoffen dan in Moermond et al. (2016) werden gerapporteerd. Dit komt voor een deel doordat er in 2017 en 2018 meer en vaker gemeten is, zowel met betrekking tot stoffen als locaties. Dit vergroot de kans op het vinden van een stof. Hoewel de aanwezigheid van medicijnresten in het milieu beter in beeld is gebracht, is dit beeld waarschijnlijk nog steeds een onderschatting van het werkelijke risico. Dit komt doordat voor meerdere stoffen de analytische methode niet nauwkeurig genoeg was om tot op het niveau van de risicogrens te meten. Daarbij blijkt ook dat van niet alle aangetroffen stoffen een risicogrens beschikbaar is. Daarnaast ontbreken in de huidige analysepakketten veel stoffen waarvan op basis van wetenschappelijke literatuur juist verwacht wordt dat ze een risico vormen voor de waterkwaliteit.

In het veld is hormoonverstorende activiteit aangetoond in effluent van rwzi's. Dit is te relateren aan de aanwezigheid van verschillende soorten stoffen, waaronder medicijnresten. In Nederland is nooit specifiek veldonderzoek gedaan naar effecten van medicijnresten op het waterleven en het ecosysteem. In het buitenland zijn effecten op vissen (geslachtsverandering) en macrofaunagemeenschappen gerelateerd aan de aanwezigheid van effluent met medicijnresten. Gezien de vergelijkbare gehalten van medicijnresten die in het Nederlandse oppervlaktewater worden gevonden, zijn die effecten ook bij ons niet uit te sluiten.

Deze resultaten bevestigen de conclusies die in 2016 zijn getrokken, namelijk dat risico's voor het watermilieu zijn te verwachten als gevolg van de aanwezigheid van medicijnresten, al dan niet in combinatie (mengsels). Het meten van nog meer stoffen kan wel informatie geven over die individuele stoffen, maar verandert niet de conclusie over de stofgroep als geheel. Het feit dat een deel van de medicijnresten een risico vormt voor het watermilieu, is voldoende om te beslissen óf, en zo ja, wáár er maatregelen genomen moeten worden. Welke individuele stoffen het precies zijn, is daarbij minder van belang, omdat de mogelijke maatregelen vaak vergelijkbaar zijn voor verschillende medicijnresten. De huidige resultaten kunnen worden gebruikt om de ketenaanpak Medicijnresten uit Water verder vorm te geven.

## 5.2 Aanbevelingen

- Een completer beeld kan worden verkregen als ook verkoopgegevens van geneesmiddelen uit de algemene verkoop en uit de medisch specialistische zorg (ziekenhuizen) beschikbaar zouden komen.
- Zowel rondom de hoeveelheid die door de patiënt wordt uitgescheiden, afbraak in het rioolsysteem, en verwijderingspercentages in de rwzi bestaan veel onzekerheden. Meer informatie op stofniveau over deze processen kan helpen om een betere schatting te maken. Zeker voor stoffen die veel bijdragen aan de vracht is dit relevant.

- Een aantal stoffen wordt in belangrijke mate uitgescheiden als conjugaat van de werkzame stof. Een conjugaat is een metaboliet die in de rwzi en het milieu kan terugvormen in de moederstof. Aanbevolen wordt te onderzoeken in welke mate terugvorming plaatsvindt en om de aanwezigheid van conjugaten in het watersysteem te monitoren.
- Een database waarin alle betrouwbare risicogrenzen en andere milieugegevens zijn opgenomen, maakt het eenvoudiger om een risicoschatting te maken.
- Rapportagegrenzen zijn voor een groot deel van de stoffen niet laag genoeg. Voor sommige stoffen is de variatie tussen rapportagegrenzen van verschillende monstercampagnes heel groot. Wanneer de analysemethode niet gevoelig genoeg is om een stof op het niveau van de risicogrens aan te tonen, kan niets over risico's van de stof gezegd worden. Dat betekent dat voor veel stoffen een groot deel van de locaties 'niet toetsbaar is'. Ook kunnen locaties met verschillende rapportagegrenzen lastig met elkaar worden vergeleken. Hier moeten regionale waterbeheerders rekening mee houden wanneer ze hun meetgegevens interpreteren. Analysemethoden zouden gevoelig genoeg moeten zijn om stoffen op het niveau van de risicogrens te kunnen meten. Als de gebruikte rapportagegrenzen overal hetzelfde zijn, kunnen locaties beter onderling worden vergeleken.
- Het risico van een mengsel is vrijwel altijd groter is dan het risico van de afzonderlijke stoffen. Effect-gebaseerde methodes en component-gebaseerde modellen kunnen beide een schatting van de risico's van mengsels geven. Dit wordt momenteel uitgewerkt in de Kennis Impuls Waterkwaliteit.
- Voor de markttoelating van (nieuwe) geneesmiddelen wordt een milieubeoordeling uitgevoerd. Op basis van het verwachte gebruik en ecotoxiciteitstesten wordt het risico voor het milieu ingeschat. Ook wanneer een risico wordt berekend, is dit voor humane geneesmiddelen geen reden om toelating tot de markt te weigeren. Echter, potentiële risico's die bij de toelating worden bepaald worden niet gelinkt aan de milieuwetgeving zoals de Kaderrichtlijn Water. Het verdient aanbeveling om te onderzoeken in welke mate de milieuwetgeving gekoppeld kan worden aan het toelatingskader.



## 6 Referentielijst

Birk S and many co-authors. 2020. Impacts of multiple stressors on freshwater biota across spatial scales and ecosystems. *Nature Ecology & Evolution* 4: 1060–1068.

De Zwart D, Posthuma L. 2005. Complex mixture toxicity for single and multiple species: Proposed methodologies. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(10): 2665-2676.

Derksen, A. 2018. Effectonderzoek gericht op microverontreinigingen in het oppervlaktewater in het beheergebied van Rijn-Oost. AD eco advies, Wageningen.

Gerritsen AAM, Rijs GBJ, Klein Breteler JGP, Lahr J. 2003. Oestrogene effecten in vissen in regionale wateren. RIZA rapport 2003.019. RIZA, Lelystad.

Harth FUR, Arras C, Brettschneider DJ, Misovic A, Oelmann J, Schulte-Oehlmann U, Oetken M. 2019. *Journal Of Environmental Science and Health (Part A)*: 1-12.

Jelic A, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D, Gutierrez O. 2015. Impact of in-sewer transformation on 43 pharmaceuticals in a pressurized sewer under anaerobic conditions. *Water Research* 68: 98-108.

Lahr, J, Moermond C, Montforts M, Derksen A, Bondt N, Puister-Jansen L, de Koeijer T, Hoeksma P. 2019. Diergeneesmiddelen in het milieu. Een synthese van de huidige kennis. STOWA rapport 2019-26. STOWA, Amersfoort.

Moermond CTA, Smit CE, van Leerdam RC, van der Aa NGFM, Montforts MHMM. 2016. Geneesmiddelen en Waterkwaliteit. RIVM rapportnummer 2016-0111. RIVM, Bilthoven.

Moermond C, Montforts M, Smit E. 2019. Informatieblad nut en noodzaak van normen voor medicijnresten in oppervlaktewater. RIVM, Bilthoven.

Montforts MHMM, Rijs GBJ, Staeb JA, Schmitt H. 2007. Diergeneesmiddelen en natuurlijke hormonen in oppervlaktewater van gebieden met intensieve veehouderij. RIVM rapport 601500004/2007. RIVM, Bilthoven.

O'Brien JW, Banks APW, Novic AJ, Mueller JF, Jiang G, Ort C, Eaglesham G, Yuan Z, Thai PK. 2017. Impact of in-sewer degradation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) population markers on a population model. *Environmental Science and Technology* 51: 3816-3823.

Postma J, 2019. Ecologische effecten van vergaande zuiveringen van rzwi-effluent. Ecofide-rapport. Ecofide, Weesp.

Posthuma L, van Gils J, Zijp MC, van de Meent D, de Zwart D. 2019. Species sensitivity distributions for use in environmental protection, assessment and management of aquatic ecosystems for 12,386 chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 38(4): 905-917.

Posthuma L, Zijp MC, de Zwart D, van de Meent D, Globovnik L, Koprivsek M, Focks A, van Gils J, Birk S. 2020. Chemical pollution imposes limitations to the ecological status of European surface waters. *Scientific Reports*, in press.

Roex E, van Duijnhoven N, van den Meijracker R, van Gils J, Derksen A. 2020. De Watson database brengt emissieroutes van microverontreinigingen in water beter in beeld. *H2O Water matters juni 2020*: 16-19.

Tisler S en Zwiener C. 2019. Aerobic and anaerobic formation and biodegradation of gualyl urea and other transformation products of metformin. *Water Research* 149: 130-135.

Trautwein C en Kümmerer K. 2011. Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product guanlylurea. *Chemosphere* 85 (5): 765-773.

Tyler CR, Jobling S. 2008. Roach, sex, and gender-bending chemicals: the feminization of wild fish in English rivers. *BioScience* 58 (11): 1051-1059.

Van de Meent D, de Zwart D, Posthuma L. 2020. Screening-level estimates of environmental release rates, predicted exposures and toxic pressures of currently used chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, in press. <https://doi.org/10.1002/etc.4801>.

Van Gaalen F, Osté L, van Boekel E. 2020. Nationale analyse waterkwaliteit. Onderdeel van de Delta-aanpak Waterkwaliteit. Planbureau voor de Leefomgeving, Den Haag.

Vethaak AD, Rijs GBJ, Schrap SM, Ruiters H, Gerritsen A, Lahr J. 2002. Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands: occurrence, potency and biological effects. RIZA/RIKZ rapport 2002.001. RIZA/RIKZ, Lelystad.



## Bijlage A.

Gegevens over gebruik, uitscheiding, totale vracht naar het riool, zuiveringsrendement en vracht naar oppervlaktewater.

naam	inname	uitscheiding (%)	totale uitscheiding naar riool (ton)	zuiveringsrendement (%) <sup>a</sup>	RWZI verwijdering (ton)	Emissie naar oppervlaktewater (ton)
macrogol	668,34	100%	668,34	60%	401,00	267,34
metformin	317,37	100%	317,37	73%	231,68	85,69 <sup>b</sup>
lactulose	127,76	100%	127,76	60%	76,65	51,10
paracetamol	125,13	5%	6,26	99%	6,19	0,06
amoxicillin	60,95	70%	42,67	60%	25,60	17,07
mesalazine	34,11	79%	26,95	60%	16,17	10,78
metoprolol	25,22	5%	1,26	32%	0,40	0,86
valproic acid	18,18	3%	0,55	60%	0,33	0,22
ketoconazole	17,96	4%	0,72	60%	0,43	0,29
tolbutamide	17,46	15%	2,62	60%	1,57	1,05
naproxen	17,27	10%	1,73	95%	1,64	0,09
carbasalate calcium	16,93	10%	1,69	60%	1,02	0,68
irbesartan	15,48	2%	0,31	23%	0,07	0,24
ibuprofen	15,00	30%	4,50	98%	4,41	0,09
levetiracetam	14,27	75%	10,70	60%	6,42	4,28
polystyrene sulfonate	13,17	100%	13,17	60%	7,90	5,27
fusidic acid dermatologie	11,47	90%	10,32	60%	6,19	4,13
colestyramine	11,32	100%	11,32	60%	6,79	4,53
acetylsalicylic acid	11,15	10%	1,11	60%	0,67	0,45
tramadol and paracetamol	11,12	10%	1,11	60%	0,67	0,44

<b>naam</b>	<b>inname</b>	<b>uitscheiding (%)</b>	<b>totale uitscheiding naar riool (ton)</b>	<b>zuiveringsrendement (%)<sup>a</sup></b>	<b>RWZI verwijdering (ton)</b>	<b>Emissie naar oppervlaktewater (ton)</b>
lactitol	10,98	1%	0,11	60%	0,07	0,04
simvastatin	10,55	1%	0,11	60%	0,06	0,04
allopurinol	8,79	10%	0,88	60%	0,53	0,35
dipyridamole	8,28	1%	0,08	99%	0,08	0,00
omeprazole	8,75	1%	0,09	60%	0,05	0,03
gabapentin	8,20	100%	8,20	46%	3,77	4,43
sulfasalazine	7,66	15%	1,15	60%	0,69	0,46
sevelamer	7,31	100%	7,31	60%	4,39	2,93
benzyl benzoate	7,30	90%	6,57	60%	3,94	2,63
levodopa and decarboxylase inhibitor	7,01	25%	1,75	60%	1,05	0,70
sucralfate	6,59	100%	6,59	60%	3,95	2,63
gliclazide	6,40	1%	0,06	60%	0,04	0,03
carbamazepine	6,36	2%	0,13	25%	0,03	0,10
valsartan	6,15	80%	4,92	73%	3,59	1,33
losartan	5,94	4%	0,24	60%	0,14	0,09
mycophenolic acid	5,85	1%	0,06	60%	0,04	0,02
flucloxacillin	5,80	55%	3,19	60%	1,91	1,28
pregabalin	5,71	100%	5,71	60%	3,42	2,28
imidazoles/triazoles in combination with corticosteroids	5,67	90%	5,10	60%	3,06	2,04
atorvastatin	5,22	2%	0,10	60%	0,06	0,04
hydrocortisone	5,13	95%	4,87	60%	2,92	1,95
pantoprazole	4,98	1%	0,05	60%	0,03	0,02

<b>naam</b>	<b>inname</b>	<b>uitscheiding (%)</b>	<b>totale uitscheiding naar riool (ton)</b>	<b>zuiveringsrendement (%)<sup>a</sup></b>	<b>RWZI verwijdering (ton)</b>	<b>Emissie naar oppervlaktewater (ton)</b>
mebeverine	4,98	1%	0,05	60%	0,03	0,02
fluorouracil	4,89	90%	4,40	60%	2,64	1,76
lidocaine (combinations)	4,28	90%	3,85	60%	2,31	1,54
diclofenac	3,79	16%	0,61	34%	0,21	0,40
valaciclovir	3,67	80% <sup>c</sup>	2,94	60%	1,76	1,18
venlafaxine	3,67	5%	0,18	22%	0,04	0,14
ciprofloxacin	3,55	90%	3,20	60%	1,92	1,28
quetiapine	3,54	1%	0,04	60%	0,02	0,01
gemfibrozil	3,52	6%	0,21	76%	0,16	0,05
tramadol	3,51	30%	1,05	60%	0,63	0,42
valsartan and diuretics	3,47	80%	2,78	73%	2,03	0,75
sulfamethoxazole and trimethoprim	3,43	36% <sup>d</sup>	1,24	71%	0,88	0,36
sotalol	3,40	90%	3,06	32%	0,98	2,08
permethrin	3,33	95%	3,16	60%	1,90	1,26
ursodeoxycholic acid	3,26	1%	0,03	60%	0,02	0,01
verapamil	3,25	4%	0,13	60%	0,08	0,05
furosemide	3,23	95%	3,07	60%	1,84	1,23
hydrochlorothiazide	3,16	95%	3,00	38%	1,14	1,86
hydroxychloroquine	2,97	25%	0,74	60%	0,45	0,30
fosfomycin	2,81	100%	2,81	60%	1,68	1,12
erythromycin	2,75	95%	2,62	60%	1,57	1,05
sterculia	2,74	100%	2,74	60%	1,64	1,09
diltiazem	2,63	5%	0,13	60%	0,08	0,05

<b>naam</b>	<b>inname</b>	<b>uitscheiding (%)</b>	<b>totale uitscheiding naar riool (ton)</b>	<b>zuiveringsrendement (%)<sup>a</sup></b>	<b>RWZI verwijdering (ton)</b>	<b>Emissie naar oppervlaktewater (ton)</b>
azithromycin	2,58	60%	1,55	43%	0,67	0,88
clindamycin	2,45	14%	0,34	60%	0,21	0,14
esomeprazole	2,34	1%	0,02	60%	0,01	0,01
salicylic acid	2,21	75%	1,66	60%	1,00	0,66
betamethasone	2,19	95%	2,08	60%	1,25	0,83
fexofenadine	2,17	95%	2,06	60%	1,24	0,82
folic acid	2,06	1%	0,02	60%	0,01	0,01
isosorbide mononitrate	2,03	25%	0,51	60%	0,30	0,20
resorcinol	1,97	95%	1,87	60%	1,12	0,75
nifedipine	1,95	1%	0,02	60%	0,01	0,01
timolol, combinations	1,93	50%	0,97	60%	0,58	0,39
sertraline	1,90	14%	0,27	60%	0,16	0,11
losartan and diuretics	1,81	4%	0,07	60%	0,04	0,03
clarithromycin	1,78	30%	0,54	51%	0,27	0,26
clindamycin, combinations	1,74	95%	1,66	60%	0,99	0,66
flecainide	1,67	30%	0,50	60%	0,30	0,20
lamotrigine	1,67	10%	0,17	60%	0,10	0,07
nitrofurantoin	1,62	25%	0,41	60%	0,24	0,16
oxcarbazepine	1,61	1%	0,02	60%	0,01	0,01
atenolol	1,58	50%	0,79	68%	0,54	0,25
methylphenidate	1,54	1%	0,02	60%	0,01	0,01
silver sulfadiazine	1,54	90%	1,39	60%	0,83	0,55
celecoxib	1,52	3%	0,05	60%	0,03	0,02
amiodarone	1,44	1%	0,01	60%	0,01	0,01

<b>naam</b>	<b>inname</b>	<b>uitscheiding (%)</b>	<b>totale uitscheiding naar riool (ton)</b>	<b>zuiveringsrendement (%)<sup>a</sup></b>	<b>RWZI verwijdering (ton)</b>	<b>Emissie naar oppervlaktewater (ton)</b>
amitriptyline	1,40	2%	0,03	60%	0,02	0,01
bupropion	1,39	1%	0,01	60%	0,01	0,01
ticagrelor	1,39	1%	0,01	60%	0,01	0,01
terbinafine	1,36	95%	1,29	60%	0,77	0,52
levocarnitine	1,34	1%	0,01	60%	0,01	0,01
enalapril	1,33	20% <sup>e</sup>	0,27	60%	0,16	0,11
pravastatin	1,31	1%	0,01	60%	0,01	0,01
ciclopirox	1,26	98%	1,24	60%	0,74	0,49
propranolol	1,26	4%	0,05	46%	0,02	0,03
labetalol	1,23	5%	0,06	60%	0,04	0,02
rosuvastatin	1,21	90%	1,09	60%	0,65	0,44
amlodipine	1,25	10%	0,12	60%	0,07	0,05
lamivudine, abacavir and dolutegravir	1,13	50%	0,57	60%	0,34	0,23
lisinopril	1,13	100%	1,13	60%	0,68	0,45
lanthanum carbonate	1,11	100%	1,11	60%	0,67	0,44
clindamycin	1,08	98%	1,06	60%	0,63	0,42
metronidazole	1,08	95%	1,02	60%	0,61	0,41
tranexamic acid	1,07	95%	1,02	60%	0,61	0,41
piracetam	1,07	100%	1,07	60%	0,64	0,43
clozapine	1,05	1%	0,01	49%	0,01	0,01
procainamide	1,03	60%	0,62	60%	0,37	0,25
citalopram	1,02	23%	0,23	60%	0,14	0,09
doxycycline	1,01	80%	0,81	60%	0,49	0,32

<b>naam</b>	<b>inname</b>	<b>uitscheiding (%)</b>	<b>totale uitscheiding naar riool (ton)</b>	<b>zuiveringsrendement (%)<sup>a</sup></b>	<b>RWZI verwijdering (ton)</b>	<b>Emissie naar oppervlaktewater (ton)</b>
spironolactone	1,01	1%	0,01	60%	0,01	0,00
paroxetine	1,01	2%	0,02	60%	0,01	0,01
desoximetasone	1,01	95%	0,96	60%	0,57	0,38
einde tabel						
	1859,92		1380,55		871,88	508,67
					394,23 <sup>f</sup>	190,23

<sup>a</sup> indien onbekend werd gerekend met het gemiddelde zuiveringsrendement van 60%

<sup>b</sup> emissie als guanylureum

<sup>c</sup> als aciclovir

<sup>d</sup> gewogen gemiddelden voor de combinatie sulfamethoxazole en trimethoprim

<sup>e</sup> als aprilaat

<sup>f</sup> zonder macrogol en lactulose

## Bijlage B

B1. Geselecteerde risicogrenzen

B2. Meetgegevens per stof

B3. Resultaten voor de stoffen met minimaal één keer overschrijding van de risicogrens.

### **Bijlage B1. Geselecteerde risicogrenzen.**

Zie Moermond et al., 2016, Moermond et al., 2019 en de hoofdtekst voor uitleg over de betekenis van PNECs, risicogrenzen, normen en hoe deze getallen opgezocht/geselecteerd zijn.

Fass.se is alleen (opnieuw) doorzocht wanneer er geen andere gegevens beschikbaar waren. Binnen deze database zijn verschillende producten met dezelfde actieve ingrediënt opgenomen. De resultaten van de milieubeoordeling zijn niet bij alle producten vindbaar. Daarom is bij deze bron de productnaam aangegeven waarbij de milieubeoordeling is gevonden.

De toelatingsstatus is alleen opgezocht voor stoffen waar verder geen gegevens van beschikbaar waren.



PNECs (ug/L)	Bron													
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselecteerd	bron geselecteerde waarde	Opmerking
<b>17-beta-estradiol</b>	0,143				0,00087	0,0004		0,0003		2,00E-05	0,0004	0,0004	[6], [11]	A
<b>amidotrizoïnezuur</b>		130										130	[2]	
<b>amiodarone</b>				0,24 (cordarone)								0,24	[4]	
<b>aminofenazon (=pyramidon; dimethylaminofenazon)</b>												n.a.		C, D
<b>amisulpride</b>												n.a.		
<b>aspirine</b>				28,3 (aspirin)								28,3	[4]	
<b>atenolol</b>		148			148			148		100	150	148	[2], [5], [8]	
<b>atorvastatine</b>					14			14				14	[5], [8]	
<b>azitromycine</b>		0,09			0,019	0,019	0,02				0,019	0,019	[5], [6], [11]	E
<b>benzocaïne</b>												n.a.		C
<b>bezafibraat</b>		1000	2,3		1000			1000			2,3	2,3	[3], [11]	F
<b>bisoprolol</b>												n.a.		
<b>caffeine</b>		40										40	[2]	
<b>candesartan</b>					100			100				100	[5], [8]	
<b>capecitabine</b>					280							280	[5]	G
<b>carbadox</b>												n.a.		C
<b>carbamazepine</b>	0,5	0,5	0,5	2,5 (tegretol)				2,5			2	0,5	[1], [2], [3]	
<b>5H-dibenz[b,f]azepine</b>												n.a.		H

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselec- teerd	bron geselec- teerde waarde	Opmer- king	
<b>trans-10,11-dihydroxy- 10,11-dihydrocarbazepine</b>											100	100	[11]	H	
<b>cefuroxim</b>							0,84					0,84	[7]		
<b>chlooramfenicol</b>										0,0187		1,9	[22]	I	
<b>chloorxylenol</b>												n.a.		J	
<b>ciprofloxacine</b>						0,089	0,45			0,089	0,089	0,089	[6], [10], [11]	K	
<b>citalopram</b>												n.a.			
<b>clarithromycine</b>		0,04	0,13			0,12	0,08				0,12	0,12	[6], [11]		
<b>clindamycine</b>							0,1					0,1	[7]		
<b>clofibrinezuur</b>	29									24,6		24,6	[10]	A	
<b>clofibraat</b>												n.a.		C	
<b>clotrimazol</b>	0,0187											0,8	[23]	A	
<b>cloxacilline</b>												n.a.		B	
<b>clozapine</b>												n.a.			
<b>cortison</b>												n.a.			
<b>cyclofosfamide</b>										19700		19700	[10]		
<b>dapson</b>												4,4	[15]		
<b>dexamethason</b>												n.a.			
<b>diazepam = valium</b>					27,3			27,3				27,3	[5], [8]		
<b>diclofenac</b>		0,1	0,05		32	0,05		32			0,05	0,05	[3], [6], [11]	L	

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselec- teerd	bron geselec- teerde waarde	Opmer- king	
dicloxacilline												n.a.		C	
dipyridamol		2,4										2,4	[2]		
emamectin												0,00076		C, M	
emamectin-benzoaat												0,00087	[16]	C, N	
erytromycine			0,2			0,2	0,5				0,3	0,2	[3], [6]	B	
fenazon (antipyrine)										1,1		1,1	[10]		
fenofibraat										1,6		1,6	[10]		
fenoprofen												n.a.		C	
fenoterol												n.a.		C	
fipronil	0,00007									0,00007		7,00E-05	[1], [9]	A	
fipronil-sulfon												n.a.		O	
florfenicol										4,81		4,81	[8]		
flumequine												n.a.		B	
fluoxetine								0,11		0,012		0,11	[8]		
furazolidon												n.a.		C	
furosemide				100 (Lasix retard)								100	[4]		
gabapentine		5								≥10		5	[2]		
gadolinium	6,8											6,8	[1]		
gemfibrozil		1,5										1,5	[2]		
hydrochloorthiazide		6,3			200			1000				6,3	[2]	P	
ibuprofen								68		0,011	0,011	0,01	[10], [11]	Q	

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselec- teerd	bron geselec- teerde waarde	Opmer- king	
2-hydroxyibuprofen												n.a.		R	
ifosfamide										2000		2000	[10]		
indometacine												n.a.			
irbesartan		704			704			704			700	704	[2], [5], [8]		
ivermectine	2,50E- 05								3,00E- 08			3,00E-08	[9]	A	
johexol				1000								1000	[4]	C	
jomeprol		1000										1000	[2], [4]		
jopamidol												n.a.			
jopanoïnezuur												n.a.		C	
jopromide				20 (ultravist)						6800		20	[4]		
jotalaminezuur												n.a.		C, S	
joxaglinezuur												n.a.		C	
joxitalaminezuur												n.a.			
ketoprofen		0,5										0,5	[2]		
levetiracetam												n.a.			
lidocaïne		81,7										81,7	[2]		
lincomycine							1,8			0,07		1,8	[7]	B	
losartan				1000 (cozaar)				1000				1000	[4], [8]		
mebendazol									0,088			0,088	[9]		
mestranol												n.a.		C	

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselecteerd	bron geselecteerde waarde	Opmerking	
metformine	780	780			1030			100			160	780	[2]	T	
diaminomethylideenureum												160	[18]	U	
metronidazol										36		36	[10]		
metoprolol	62	62								43	8,6	8,6	[11]	V	
nafciline												n.a.		B	
naproxen		0,64						15		3,3	1,7	1,7	[11], [14]	W	
oleandomycin												n.a.		C	
oxacilline												n.a.		C	
oxazepam												0,481	[12]	X	
oxytetracycline							18		0,31	1,1		0,31	[9], [8]		
paracetamol		9,2		zie opm								9,2	[2]	Y	
pentoxyfilline												n.a.			
permethrin	0,0003									0,0003		0,0003	[1]		
pipamperon												n.a.		Z	
primidon										0,32		0,32	[10]		
progesteron												n.a.			
propranolol			0,1	0,23 (inderal)	0,02			0,2			0,16	0,02	[5]		
quetiapine					10			10				10	[5], [8]		
ronidazol												n.a.		B	
roxitromycine										0,047		0,047	[10]		
salbutamol												n.a.			

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselec- teerd	bron geselec- teerde waarde	Opmer- king	
salicylzuur										200		200	[10]		
simvastatine				0,2 (inegy)								0,2	[4]		
sotalol												n.a.		Z	
sulfachloorpyridazine												n.a.		B	
sulfadiazine							720		50	1,35		50	[9]		
sulfadimidine												n.a.		B	
sulfadimethoxine							50					50	[7]		
sulfamerazin												n.a.		C	
sulfamethoxazol		0,118	0,6	0,6 (bactrim)	0,2		0,6		0,118		0,6	0,118	[2]	AA	
acetylsulfamethoxazol												n.a.		AB	
sulfapyridine												n.a.		AC	
sulfaquinoxaline												2	[19]		
tamoxifen					0,49			0,077				0,077	[8]		
terbutaline				240 (bricanyl)								240	[4]		
tiamuline										3,00E-03		2	[20]	B	
trimethoprim		16		100 (bactrim)	120		100		16	20	120	16	[2]	AD	
tolfenaminezuur												n.a.		B	
tramadol										0,32		0,32	[10]		
tylosine							0,82			0,34		0,82	[7]		
valium												zie diazepam			

PNECs (ug/L)	Bron														
stof	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	Geselecteerd	bron geselecteerde waarde	Opmerking	
valsartan		560		560				560			560	560	[2], [4], [11], [8]		
venlafaxine						0,038						0,038	[6]		
warfarin				11 (Waran)								1,2	[21]	C, AE	

## Opmerkingen:

- A Indicatief MTR. Wordt alleen gebruikt als er geen alternatief is dat op een meer gedegen manier is afgeleid.
- B Niet als humaan geneesmiddel toegelaten, wel als diergeneesmiddel
- C Niet (meer) toegelaten in NL
- D Aminophenazon is de actieve stof van dimethylaminophenazon (DMAA)
- E Lagere/recentere risicogrens dan in [2]. [7] rapporteert waarschijnlijk hetzelfde getal, maar afgerond.
- F Lagere/recentere risicogrens dan in [2].
- G Prodrug van 5-fluorouracil.
- H Metaboliet van carbamazepine.
- I [10] gebruikt te hoge AF.
- J Ook als biocide toegelaten. Dettol.
- K [4] rapporteert een lagere risicogrens (0,005) op basis van acute data (ciprofloxacine villerton en andere producten) en hoge AF. Omdat de risicogrens van [6] gebaseerd is op chronische data, daar een voorkeur voor. [7] rapporteert 0,45 ug/L. De risicogrens voor ontstaan van AMR is kritischer 0,6ug/L volgens [7] en 0,06 ug/L volgens [24]
- L Voorheen 0,1 ug/L gebruikt in [2], gebaseerd op het vorige voorstel bij [6]. Waarde is door [6] herzien.
- M Omgerekend vanuit emamectin benzoaat, molgewicht 886.1 resp 1008,26 g/mol
- N Zoutwater EQS aangepast naar zoetwater (AF10 ipv 20).
- O metaboliet van fipronil

- P [5] rapporteert 200 ug/L. [4] niet geheel doorzocht; teveel producten
- Q Gebaseerd op factsheet van Umwelt Bundes Amt (gedegen afleiding). Wordt door industrie ter discussie gesteld. Nagevraagd bij UBA; ze blijven dit getal gebruiken.
- R Metaboliet van ibuprofen
- S Analytisch niet te onderscheiden van amidotrizoïnezuur?
- T [2] gebaseerd op gedegen RIVM normaflading. [4] en [5] rapporteren 1030 ug/L. AstraZeneca rapporteert 10 ug/L. Dat blijkt bij navragen foutief, zou 100 ug/L moeten zijn (net als Gunnarsson), maar is gebaseerd op poster met discutabele kwaliteit. In wetenschappelijke literatuur een aantal studies van twijfelachtige betrouwbaarheid gepubliceerd met zeer lage effectwaardes. Industrie voert nieuwe studies uit. Besloten RIVM gedegen normaflading te laten staan.
- U Guanylureum, metaboliet van metformine
- V Zwitserland gebruikt een studie uit 1998 van de UBA als meest gevoelige eindpunt, wel beoordeeld volgens CRED (beoordeling in 2016). [4] rapporteert 7,3 ug/L, net als AstraZeneca op hun website. Dat getal is gebaseerd op acute data met hoge AF.
- W [2] rapporteert 0,64 ug/L. Sindsdien is deze risicogrens van 1,7 ug/L afgeleid door Zwitserland. Oorspronkelijke getal uit [2] kwam uit [4], maar is niet meer terug te vinden. [4] rapporteert nu 15 ug/L.
- X In [2] was 215,3 ug/L gerapporteerd, maar dit was gebaseerd op een QSAR en daar al als niet betrouwbaar aangegeven. Het geselecteerde getal is gebaseerd op een acute studie met AF 1000. RIVM studie [13] over drugs geeft aan dat gedragsverandering bij 1,8 ug/L is geobserveerd. Gebaseerd op QSARs rapporteert [13] 0,81 ug/L. Ordegrootte van risicogrens lijkt dus wel in orde.
- Y [4] rapporteert foutief 0,036 ug/L; moet volgens hun gegevens 46 ug/L zijn.
- Z Risicogrens uit [2] gebaseerd op QSAR, niet betrouwbaar. Niet meer gebruiken.
- AA Zwitserse waarde is in 2011 afgeleid, dus ruim voor onze afleiding.
- AB metaboliet van sulfamethoxazol
- AC Sulfasalazine is pro-drug van sulfapyridine
- AD Voor ontstaan AMR rapporteert [7] 0,5 ug/L, dus veel lager.
- AE Tot 1999 ook als biocide toegelaten.

### Bronnen risicogrenzen

- [1] Beleidsmatig vastgesteld; rvs.rivm.nl. Bekeken op 1 april 2020.
- [2] Moermond CTA, Smit CE, van Leerdam RC, van der Aa NGFM, Montforts MHMM. 2016. Geneesmiddelen en Waterkwaliteit. RIVM rapportnummer 2016-0111. RIVM, Bilthoven.
- [3] UBA. Website:  
<https://webetox.uba.de/webETOX/public/search/ziel/open.do>.  
Bekeken op 2 april 2020.
- [4] Fass.se; overgenomen uit [2], verder alleen in gezocht wanneer er geen andere risicogrenzen beschikbaar waren. Bekeken op verschillende data eind 2019 en begin 2020.
- [5] Vestel J, Caldwell DJ, Constantine, L, D'aco VJ, Davidson T, Dolan DG, Miljard SP, Murray-Smit R, Parke NJ, Ryan JJ, Straub JO, Wilson P. 2016. Use of acute and chronic ecotoxicity data in



- environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem* 35 (5): 1201-1212.
- [6] Loos R, Marinov D, Sanseverino I, Npapierska D, Lettieri T. 2018. Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. JRC Technical Reports, JRC, Italy.  
[https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl\\_report\\_jrc\\_2018\\_04\\_26\\_final\\_online.pdf](https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl_report_jrc_2018_04_26_final_online.pdf)
- [7] AMR industry alliance. 2018. AMR Industry alliance antibiotic discharge targets. List of predicted no-effect concentrations (PNECs). [https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/AMR\\_Industry\\_Alliance\\_List-of-Predicted-No-Effect-Concentrations-PNECs.pdf](https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2018/09/AMR_Industry_Alliance_List-of-Predicted-No-Effect-Concentrations-PNECs.pdf)
- [8] Gunnarsson L, Snape JR, Verbruggen B, Owen SF, Kristianson E, Margiotta-Casaluci L, Österlund T, Hutchinson K, Leverett D, Marks B, Tyler CR. 2019. Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs. *Env Int* 129: 320-332.
- [9] Lahr, J, Moermond C, Montforts M, Derksen A, Bondt N, Puister-Jansen L, de Koeijer T, Hoeksma P. 2019. Diergeneesmiddelen in het milieu. Een synthese van de huidige kennis. STOWA rapport 2019-26. STOWA, Amersfoort.
- [10] Bergmann A, Fohrmann R, Weber F-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. 66/2011. UBA, Duitsland  
<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>
- [11] Zwitserland website: [https://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/?\\_ga=2.43408098.611490433.1585559203-253627066.1585040747](https://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/?_ga=2.43408098.611490433.1585559203-253627066.1585040747). Bekeken op 1 april 2020.
- [12] Bouissou-Schurtz C, Houeto P, Guerbet M, Bachelot M, Casellas C, Mauclair C, Panetier P, Dival C, Masset D. 2014. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regul Toxicol Pharmacol* 69 (3): 296-303.
- [13] Smit CE. 2015. Effecten van drugs op het watersysteem. RIVM rapport 2015-0129. RIVM, Bilthoven.  
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0129.pdf>
- [14] Van der Grinten E, van der Maaden T, van Vlaardingen PLA, Venhuis BJ, Moermond CTA. 2017. Milieufwegingen in de geneesmiddelvoorziening. RIVM rapport 2016-0207. RIVM, Bilthoven.
- [15] ECHA, 2020. Dapsone Briefprofile. <https://echa.europa.eu/nl/brief-profile/-/briefprofile/100.001.136>. Bekeken op 14 april 2020.
- [16] Scottish Environment Protection Agency, 2017. Review of Environmental Quality Standard for Emamectin Benzoate. <https://www.sepa.org.uk/.../wrc-uc12191-03-review-of-environmental-quality-standard-for-emamectin-benzoate.pdf>
- [17] ICBR, 2011. Evaluatierapport Röntgencontrastmiddelen. ICBR rapport nummer 187. ICBR, Duitsland.
- [18] Caldwell DJ, D'Aco V, Davidson T, Kappler K, Murray-Smit RJ, Owen SF, Robinson PF, Simon-Hettich B, Straub JO, Tell J. 2019. Environmental risk assessment of metformin and its transformation product guanylurea: II. Occurrence in surface

- waters of Europe and the United States and derivation of predicted no-effect concentrations. *Chemosphere* 216: 855-865.
- [19] De Liguoro M, Di Leva V, Gallina G, Faccio E, Pinto G, Pollio A. 2010. Evaluation of the aquatic toxicity of two veterinary sulfonamides using five test organisms. *Chemosphere* 81: 788-793.
- [20] Dossier data
- [21] European Commission, 2009. Assessment report Warfarin. <https://echa.europa.eu/documents/10162/a784d421-f35c-f804-575f-ebace22aee5c>
- [22] Montforts MHMM. 2004. Methodological aspects concerning the environmental risk assessment for medicinal products; research challenges. Chapter 32 In: K. Kümmerer (Eds.) *Pharmaceuticals in the environment*. Second enlarged edition, Springer Verlag
- [23] Ospar Commission. 2013. Background document on clotrimazole (2013 update). Via <https://www.ospar.org/work-areas/hasec/chemicals/priority-action>
- [24] Tell J, Caldwell, D, Häner A, Hellstern J, Hoege, B, Journal R, Mastrocco F, Ryan JJ, Snape J, Straub JO, Vestel J (2019), Science - based Targets for Antibiotics in Receiving Waters from Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Integr Environ Assess Manag*, 15: 312-319.

### **Bijlage B2. Resultaten.**

Voor uitleg van de kolommen, zie hoofdtekst. Een overzicht van de resultaten voor de stoffen waarvan de risicogrens één of meer keer wordt overschreden, wordt gegeven in bijlage B3.

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)				Risikoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)	Aantal metin- gen ≥ PNEC	
<b>17-beta-estradiol</b>	2017	40	4	0,006	0,0016	0,01	0,05	4,00E-04	altijd	15,0	4,00	4	
	2018	143	4	0,004	0,0018	onbekend	0,1	4,00E-04	altijd	10,0	4,50	4	
<b>amidotrizoïnezuur</b>	2017	288	67	0,26	1,2	0,01	0	130		0,002	0,009	0	
	2018	317	34	0,29	0,42	0,01	1	130		0,002	0,003	0	
<b>amiodarone</b>	2017	106	0			0,01	0,01	0,24				0	
	2018	88	0			0,01	0,02	0,24				0	
<b>aminofenazon (=pyramidon)</b>	2017	niet gemeten						n.a.					aminofenazon is de actieve stof van dimethylaminofenazon. DMAA. Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>amisulpride</b>	2017	42	0			0,01	0,01	n.a.					
	2018	61	2	0,01	0,29	0,01	0,01	n.a.					
<b>aspirine</b>	2017	niet gemeten						28,3					
	2018	90	0			0,02	0,02	28,3				0	
<b>atenolol</b>	2017	106	44	0,03	0,42	0,01	0,01	148		0,000	0,003	0	
	2018	97	21	0,02	0,2	0,01	0,1	148		0,000	0,001	0	
<b>atorvastatine</b>	2017	niet gemeten						14					
	2018	99	3	0,03	0,08	0,01	1	14		0,002	0,006	0	
<b>azitromycine</b>	2017	139	23	0,038	1,2	0,01	0,05	0,019	soms	2,00	63,2	18	
	2018	183	5	0,017	0,03	0,01	0,1	0,019	soms	0,895	1,58	4	
<b>benzocaine</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>bezafibraat</b>	2017	329	13	0,02	0,08	0,01	0,05	2,3		0,009	0,035	0	

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
<b>bisoprolol</b>	2018	320	15	0,02	0,23	0,01	0,1	2,3		0,009	0,100	0	
	2017	niet gemeten						n.a.					
<b>caffeïne</b>	2018	5	5	0,14	0,23	onbekend	onbekend	n.a.					
	2017	248	51	0,07	0,97	0,025	0,1	40		0,002	0,024	0	
<b>candesartan</b>	2018	204	8	0,07	2	0,025	0,5	40		0,002	0,050	0	
	2017	niet gemeten						100					
<b>capecitabine</b>	2018	60	25	0,02	0,1	0,01	0,02	100		0,000	0,001	0	
	2017	106	0			0,01	0,05	280				0	Prodrug van 5-fluorouracil.
	2018	88	0			0,01	0,05	280				0	
<b>carbadox</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>carbamazepine</b>	2017	421	300	0,083	1	0,005	0,02	0,5		0,166	2,00	4	
	2018	588	400	0,075	1,5	0,005	0,1	0,5		0,150	3,00	5	
<b>5H-dibenz[b,f]azepine</b>	2017	3	3	0,02	0,03	onbekend	onbekend						Metaboliet van carbamazepine
	2018	niet gemeten											
<b>trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbazepine</b>	2017	niet gemeten											Metaboliet van carbamazepine
	2018	42	34	0,17	1,2	0,01	0,1						
<b>cefuroxim</b>	2017	niet gemeten						0,84		0,000	0,000		
	2018	5	0			1	1	0,84	altijd	0,000	0,000	0	
<b>chlooramfenicol</b>	2017	niet gemeten						1,9					
	2018	9	0			0,01	0,1	1,9				0	

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
chloorxylenol	2017	95	3	0,01	0,01	0,01	0,01	n.a.				Ook als biocide toegelaten. Dettol.	
	2018	16	0			0,01	0,02	n.a.					
ciprofloxacin	2017	235	6	0,43	17	0,2	1	0,089	altijd	4,83	191	6	
	2018	250	1	0,43	3,3	0,2	1	0,089	altijd	4,83	37,1	1	
citalopram	2017	42	7	0,01	0,05	0,01	0,01	n.a.					
	2018	61	4	0,01	0,03	0,01	0,01	n.a.					
claritromycine	2017	273	92	0,02	0,13	0,01	0,1	0,12		0,167	1,08	1	
	2018	450	89	0,02	0,36	0,01	0,1	0,12		0,167	3,00	7	
clindamycine	2017	330	65	0,03	0,23	0,005	0,1	0,1		0,300	2,30	9	
	2018	410	79	0,04	0,18	0,005	1	0,1	soms	0,400	1,80	6	
clofibrinezuur	2017	niet gemeten						29					
	2018	5	0			1	1	29				0	
clofibraat	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	62	0			0,1	0,1	n.a.					
clotrimazol	2017	473	7	0,03	0,04	0,02	2	0,8	soms			0	
	2018	266	0			0,02	0,4	0,8				0	
cloxacilline	2017	niet gemeten						n.a.					Niet in NL toegelaten als humaan geneesmiddel, wel als dgm
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
clozapine	2017	270	48	0,01	0,24	0,01	0,05	n.a.					
	2018	259	22	0,01	0,06	0,01	1	n.a.					
cortison	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)	
<b>cyclofosfamide</b>	2017	106	0			0,05	0,05	19700			0	
	2018	97	0			0,05	1	19700			0	
<b>dapson</b>	2017	niet gemeten						4,4				
	2018	9	0			0,1	1	4,4			0	
<b>dexamethason</b>	2017	niet gemeten						n.a.				
	2018	9	0			0,1	1	n.a.				
<b>diazepam</b>	2017	niet gemeten						27,3				Valium is merknaam van diazepam. Resultaten in water- database gerapporteerd als valium.
	2018	9	0			0,1	1	27,3			0	
<b>diclofenac</b>	2017	308	203	0,12	8	0,01	0,03	0,05		2	160	98
	2018	495	279	0,06	0,77	0,01	0,1	0,05	soms	1	15	138
<b>dicloxacilline</b>	2017	niet gemeten						n.a.				Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.				
<b>dipyridamol</b>	2017	252	19	0,3	3,6	0,02	1	2,4		0,125	1,50	1
	2018	359	7	0,26	0,083	0,03	1	2,4		0,108	0,035	0
<b>emamectin- benzoaat</b>	2017	niet gemeten						0,00087				
	2018	47	0			0,02	0,5	0,00087			0	
<b>emamectin</b>	2017	188	0			0,01	0,01	0,00076			0	
	2018	174	0			0,01	0,01	0,00076			0	
<b>erytromycine</b>	2017	33	0			0,1	0,1	0,2			0	
	2018	178	6	0,05	0,05	0,01	1	0,2	soms	0,250	0,250	0

Actieve stof		Metingen ( $\mu\text{g/L}$ )				Rapportagegrens (rg)			Risikoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen $\geq$ PNEC
<b>fenazon (antipyrine)</b>	2017	330	39	0,01	1,1	0,01	0,05	1,1		0,009	1,00	1	
	2018	410	60	0,01	1	0,01	0,1	1,1		0,009	0,909	0	
<b>fenofibraat</b>	2017	niet gemeten						1,6					
	2018	9	0			0,01	0,1	1,6				0	
<b>fenoprofen</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	5	0			1	1	n.a.					
<b>fenoterol</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>fipronil</b>	2017	2445	23	0,02	0,039	0,001	1	7,00E-05	altijd	286	557	23	
	2018	2884	21	0,01	0,12	0,006	1	7,00E-05	altijd	143	1714	21	
<b>fipronil-sulfon</b>	2017	188	0			0,01	0,01	n.a.					
	2018	niet gemeten						n.a.					
<b>florfenicol</b>	2017	niet gemeten						4,81					
	2018	9	0			0,1	1	4,81				0	Niet in NL toegelaten als humaan geneesmiddel, wel als dgm
<b>flumequine</b>	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	30	0			0,1	0,1	n.a.					
<b>fluoxetine</b>	2017	niet gemeten				0,01	1	0,11	soms				
	2018	160	0					0,11					
<b>furazolidon</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>furosemide</b>	2017	106	35	0,12	2,6	0,05	0,05	100		0,001	0,026	0	



Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
<b>gabapentine</b>	2018	183	22	0,08	1	0,05	1	100		0,001	0,010	0	
	2017	329	267	0,45	4,1	0,01	0,5	5		0,090	0,820	0	
<b>gadolinium</b>	2018	409	311	0,39	8,8	0,01	1	5		0,078	1,76	1	
	2017	86	76	0,42	1	0,03	0,03	6,8		0,062	0,147	0	
<b>gemfibrozil</b>	2018	66	65	0,03	0,12	0,001	0,001	6,8		0,004	0,018	0	
	2017	139	48	0,03	0,34	0,01	0,05	1,5		0,020	0,227	0	
<b>Hydrochloor- thiazide</b>	2018	182	59	0,03	0,73	0,01	0,1	1,5		0,020	0,487	0	
	2017	288	63	1,19	5,5	0,1	25	6,3		0,189	0,873	0	
<b>ibuprofen</b>	2018	406	77	0,78	1,7	0,1	25	6,3		0,124	0,270	0	
	2017	241	26	0,11	0,76	0,02	0,5	0,01	altijd	11	76	26	
<b>2-hydroxy- ibuprofen</b>	2018	271	7	0,12	1,2	0,01	0,5	0,01	soms	12	120	7	
	2017	niet gemeten											
<b>ifosfamide</b>	2018	61	31	0,05	0,44	0,01	0,01						
	2017	106	0			0,01	0,01	2000				0	
<b>indometacine</b>	2018	97	0			0,01	1	2000					
	2017	niet gemeten							n.a.				
<b>irbesartan</b>	2018	9	0			0,1	1						
	2017	330	276	0,23	2,3	0,01	0,01	704		0,000	0,003	0	
<b>ivermectine</b>	2018	320	230	0,23	2,5	0,01	1	704		0,000	0,004	0	
	2017	106	1	0,12	2,5	0,05	2,5	3E-08	altijd	4000000	83333333	1	
<b>johexol</b>	2018	88	0			0,05	0,5	3E-08	altijd			0	
	2017	niet gemeten						1000					
	2018	13	3	0,09	0,4	0,01	0,5	1000		0,000	0,000	0	

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
<b>jomeprol</b>	2017	106	37	0,22	2,1	0,1	1	1000		0,000	0,002	0	
	2018	155	42	0,26	4,2	0,01	0,5	1000		0,000	0,004	0	
<b>jopamidol</b>	2017	288	13	2,31	2,3	0,01	1	n.a.					
	2018	407	39	2,15	0,83	0,01	1	n.a.					
<b>jopanoïnezuur</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	8	0			0,01	0,01	n.a.					
<b>jopromide</b>	2017	33	4	0,01	0,1	0,01	0,01	20		0,001	0,005	0	
	2018	75	27	0,14	2,5	0,05	0,05	20		0,007	0,125	0	
<b>jotalaminezuur</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL. Analytisch niet te onderscheiden van amidotrizoïnezuur
	2018	13	0			0,01	0,01	n.a.					
<b>joxaglinezuur</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	8	0			0,1	0,1	n.a.					
<b>joxitalaminezuur</b>	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	75	25	0,1	1,6	0,01	0,5	n.a.					
<b>ketoprofen</b>	2017	328	2	0,01	0,04	0,01	0,05	0,5		0,020	0,080	0	
	2018	320	3	0,02	0,05	0,01	1	0,5 soms		0,040	0,100	0	
<b>levetiracetam</b>	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	71	10	0,05	0,09	0,01	1	n.a.					
<b>lidocaïne</b>	2017	330	186	0,03	0,35	0,005	0,01	81,7		0,000	0,004	0	
	2018	410	171	0,02	1,7	0,005	0,1	81,7		0,000	0,021	0	
<b>lincomycine</b>	2017	106	0			0,1	0,1	1,8					Niet als humaan geneesmiddel

Actieve stof	Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).		
	Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC	
												toegelaten, wel als diergeneesmiddel	
<b>losartan</b>	2018	97	0			0,1	1	1,8					
	2017	106	53	0,03	0,37	0,01	0,01	1000		0,000	0,000	0	
<b>mebendazol</b>	2018	88	34	0,02	0,37	0,01	0,01	1000		0,000	0,000	0	
	2017	niet gemeten						0,088					
	2018	9	0			0,1	1	0,088	altijd			0	
<b>mestranol</b>	2017	32	0			0,05	0,05	n.a.				Niet (meer) toegelaten in NL.	
	2018	10	0			0,05	0,05	n.a.					
<b>metformine</b>	2017	268	204	0,46	4,4	0,05	0,5	780		0,001	0,006	0	
	2018	389	197	0,34	4,7	0,05	0,5	780		0,000	0,006	0	
<b>Diaminomethy- lideenureum</b>	2017	129	15	2,11	7,5	1	10	160		0,013	0,047	0	
	2018	178	8	1,48	29	1	10	160		0,009	0,181	0	
<b>metronidazol</b>	2017	niet gemeten						36					=guanylureum, metaboliët van metformine
	2018	9	0			0,1	1	36				0	
<b>metoprolol</b>	2017	478	291	0,19	4	0,005	0,1	8,6		0,022	0,465	0	
	2018	572	302	0,16	2,5	0,005	0,1	8,6		0,019	0,291	0	
<b>nafciline</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet als humaan geneesmiddel toegelaten, wel als diergeneesmiddel
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>naproxen</b>	2017	106	13	0,04	0,27	0,05	0,05	1,7		0,024	0,159	0	
	2018	241	21	0,06	0,67	0,02	0,3	1,7		0,035	0,394	0	

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
oxacilline	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
oleandomycin	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL.
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
oxazepam	2017	330	247	0,1	1,6	0,01	0,03	0,481		0,208	3,33	8	
	2018	410	282	0,1	1,3	0,01	1	0,481	soms	0,208	2,70	14	
oxytetracycline	2017	56	9	0,06	0,1	0,1	0,2	0,31		0,194	0,323	0	
	2018	42	2	0,67	1,3	0,1	5	0,31	soms	2,16	4,19	2	
paracetamol	2017	139	50	0,03	0,45	0,01	0,02	9,2		0,003	0,049	0	
	2018	151	49	0,05	0,43	0,01	0,1	9,2		0,005	0,047	0	
pentoxifylline	2017	330	2	0,01	0,028	0,01	0,04	n.a.					
	2018	320	0			0,01	0,1	n.a.					
permethrin	2017	737	3	0,01	0,013	0,005	0,05	0,0003	altijd	33,3	43,3	3	
	2018	696	1	0,02	0,01	0,005	1	0,0003	altijd	66,7	33,3	1	
pipamperon	2017	277	6	0,02	0,18	0,01	0,05	n.a.					
	2018	259	1	0,03	0,56	0,01	1	n.a.					
primidon	2017	niet gemeten						0,32					
	2018	71	18	0,01	0,1	0,01	0,1	0,32		0,031	0,313	0	
progesteron	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
propranolol	2017	33	7	0,04	0,18	0,05	0,05	0,02	altijd	2,0	9,0	7	
	2018	125	8	0,05	0,32	0,01	1	0,02	soms	2,5	16,0	4	
quetiapine	2017	niet gemeten						10					
	2018	70	0			0,01	1	10				0	

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
<b>ronidazol</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet als humaan geneesmiddel toegelaten, wel als diergeneesmiddel
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>roxitromycine</b>	2017	niet gemeten						0,047					
	2018	99	0			0,1	1	0,047	altijd		0		
<b>salbutamol</b>	2017	niet gemeten						n.a.					
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>salicylzuur</b>	2017	niet gemeten						200					
	2018	5	0			1	1	200			0		
<b>simvastatine</b>	2017	106	0			0,1	0,1	0,2			0		
	2018	88	0			0,1	0,5	0,2	soms		0		
<b>sotalol</b>	2017	329	186	0,13	1,9	0,01	0,05	n.a.					
	2018	320	138	0,08	0,84	0,01	0,1	n.a.					
<b>Sulfachloor- pyridazine</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet als humaan geneesmiddel toegelaten, wel als diergeneesmiddel
	2018	9	0			0,1	1	n.a.					
<b>sulfadiazine</b>	2017	niet gemeten						50					
	2018	9	0			0,1	1	50			0		
<b>sulfadimidine</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet als humaan geneesmiddel toegelaten, wel als diergeneesmiddel
	2018	9	0			0,01	0,1	n.a.					

Actieve stof		Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
		Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
<b>sulfadimethoxine</b>	2017	niet gemeten						50					
	2018	9	0			0,01	0,1	50			0		
<b>sulfamerazin</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet (meer) toegelaten in NL
	2018	9	0			0,01	0,1	n.a.					
<b>sulfamethoxazol</b>	2017	273	130	0,03	0,31	0,01	0,05	0,118		0,254	2,63	7	
	2018	468	183	0,03	0,59	0,01	0,1	0,118		0,254	5,00	14	
<b>Acetylsulfa- methoxazol</b>	2017	106	5	0,005	0,02	0,01	0,01	n.a.					metaboliet van sulfamethoxazol
	2018	88	0			0,01	0,01	n.a.					
<b>sulfapyridine</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Sulfasalazine is pro-drug van sulfapyridine; toelating als sulfasalazine
	2018	95	26	0,04	0,44	0,03	0,05	n.a.					
<b>sulfaquinoxaline</b>	2017	niet gemeten						2					
	2018	9	0			0,1	1	2			0		
<b>tamoxifen</b>	2017	niet gemeten						0,077					
	2018	9	0			0,05	1	0,077	soms		0		
<b>terbutaline</b>	2017	niet gemeten						240					
	2018	9	0			0,1	1	240			0		
<b>tiamuline</b>	2017	niet gemeten						2					
	2018	39	0			0,1	1	2			0		
<b>trimethoprim</b>	2017	330	52	0,01	0,21	0,005	0,05	16		0,001	0,013	0	
	2018	345	66	0,01	0,25	0,005	0,1	16		0,001	0,016	0	
<b>tolfenaminezuur</b>	2017	niet gemeten						n.a.					Niet als humaan geneesmiddel

Actieve stof	Metingen (µg/L)				Rapportagegrens (rg)			Risicoquotiënt (RQ)			Opmerkingen (toelating alleen opgezocht voor stoffen waarvan geen PNEC was te vinden).	
	Aantal metingen	Aantal metin- gen > rg	Gemiddeld	Maximum	laagste	hoogste	PNEC	PNEC < rg?	RQ (gemiddeld)	RQ (max)		Aantal metin- gen ≥ PNEC
												toegelaten, wel als diergeneesmiddel
<b>tramadol</b>	2018	5	0		1	1	n.a.					
	2017	niet gemeten					0,32					
<b>tylosine</b>	2018	9	0		0,1	1	0,32	soms			0	
	2017	niet gemeten					0,82					
<b>valium</b>	2018	34	0		0,1	0,1	0,82				0	
	2017											= merknaam van diazepam. Voor resultaten zie diazepam
<b>valsartan</b>	2017	329	210	0,24	3,8	0,01	0,05	560	0,000	0,007	0	
	2018	401	179	0,34	13	0,01	0,2	560	0,001	0,023	0	
<b>venlafaxine</b>	2017	42	24	0,04	0,28	0,01	0,01	0,038	1,05	7,37	11	
	2018	61	18	0,02	0,22	0,01	0,01	0,038	0,526	5,79	7	
<b>warfarin</b>	2017	niet gemeten						1,2				Niet (meer) toegelaten in NL.Tot 1999 ook als biocide toegelaten.
	2018	4	0		0,1	0,1		1,2			0	

### Bijlage B3. Overzicht resultaten voor de stoffen met minimaal één keer overschrijding van de risicogrens.

Tabel B3.1. Metingen van 17-beta-estradiol in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	40	143
Aantal metingen boven rapportagegrens	4	4
% metingen boven rapportagegrens	10	3
Aantal metingen op of boven risicogrens ( $4 \times 10^{-4}$ µg/L)	≥4	≥4
% metingen op of boven risicogrens	≥10	≥2,8
Maximum waarde (µg/L)	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-3}$
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de $r_g$ meegeteld als $0,5 \times r_g$ (µg/L)	$6,2 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	4	4,5
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	15,5	9,9
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	3	21
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	0	5
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	100	95

Rapportagegrens altijd hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.2. Metingen van azitromycine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	139	143
Aantal metingen boven rapportagegrens	23	4
% metingen boven rapportagegrens	17	97
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,019 µg/L)	≥18	≥4
% metingen op of boven risicogrens	≥13	≥3
Maximum waarde (µg/L)	1,2	0,03
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de $r_g$ meegeteld als $0,5 \times r_g$ (µg/L)	0,038	0,017
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	63	1,6
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	2,0	0,90
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	23	37
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	70	92
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	13	0

Rapportagegrens soms hoger dan de risicogrens.



Tabel B3.3. Metingen van carbamazepine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	421	588
Aantal metingen boven rapportagegrens	300	400
% metingen boven rapportagegrens	72	68
Aantal metingen op of boven risicogrens (0.5 µg/L)	4	5
% metingen op of boven risicogrens	1	0,9
Maximum waarde (µg/L)	1	1,5
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de $r_g$ meegeteld als $0,5 \times r_g$ (µg/L)	0,083	0,075
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	2	3
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,17	0,15
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	56	92
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	16	20
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.4. Metingen van ciprofloxacin in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	235	250
Aantal metingen boven rapportagegrens	6	1
% metingen boven rapportagegrens	3	0,4
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,089 µg/L)	≥6	≥1
% metingen op of boven risicogrens	≥3	≥0,4
Maximum waarde (µg/L)	17	3,3
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de $r_g$ meegeteld als $0,5 \times r_g$ (µg/L)	0,43	0,43
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	191	37
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	4,8	4,8
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	40	39
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	85	97
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	15	3

Rapportagegrens altijd hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.5. Metingen van clarithromycine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	273	92
Aantal metingen boven rapportagegrens	450	89
% metingen boven rapportagegrens	34	20
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,12 µg/L)	1	7
% metingen op of boven risicogrens	0,4	8
Maximum waarde (µg/L)	0,13	0,36
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,02	0,02
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	1,1	3
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,17	0,17
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	30	69
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	20	64
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.6. Metingen van clindamycine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	330	410
Aantal metingen boven rapportagegrens	65	79
% metingen boven rapportagegrens	20	19
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,1 µg/L)	9	≥6
% metingen op of boven risicogrens	3	≥1
Maximum waarde (µg/L)	0,23	0,18
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,03	0,04
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	2,3	1,8
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,3	0,4
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	46	61
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	59	62
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Rapportagegrens soms hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.7. Metingen van diclofenac in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	308	495
Aantal metingen boven rapportagegrens	203	279
% metingen boven rapportagegrens	66	56
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,05 µg/L)	98	138
% metingen op of boven risicogrens	32	28
Maximum waarde (µg/L)	8	0,77
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,12	0,06
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	160	15
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	2,4	1,2
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	33	72
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	3	26
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	58	29

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.8. Metingen van dipyridamol in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	252	359
Aantal metingen boven rapportagegrens	19	7
% metingen boven rapportagegrens	8	2
Aantal metingen op of boven risicogrens (2,4 µg/L)	1	0
% metingen op of boven risicogrens	0,4	0
Maximum waarde (µg/L)	3,6	0,083
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,3	0,26
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	1,5	0,03
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,13	0,11
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	26	47
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	85	100
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.9. Metingen van fenazon in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	330	410
Aantal metingen boven rapportagegrens	39	60
% metingen boven rapportagegrens	12	15
Aantal metingen op of boven risicogrens (1,1 µg/L)	1	0
% metingen op of boven risicogrens	0,3	0
Maximum waarde (µg/L)	1,1	1
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,01	0,01
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	1	0,9
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,01	0,01
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	36	61
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	74	80
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.10. Metingen van fipronil in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	2445	2884
Aantal metingen boven rapportagegrens	23	21
% metingen boven rapportagegrens	0,9	0,7
Aantal metingen op of boven risicogrens ( $7 \times 10^{-5}$ µg/L)	≥23	≥21
% metingen op of boven risicogrens	≥0,9	≥0,7
Maximum waarde (µg/L)	0,039	0,12
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,02	0,01
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	557	1714
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	286	143
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	307	373
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	97	97
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	3	3

Rapportagegrens altijd ruim hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.11. Metingen van gabapentine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	329	409
Aantal metingen boven rapportagegrens	267	311
% metingen boven rapportagegrens	81	76
Aantal metingen op of boven risicogrens (5 µg/L)	0	1
% metingen op of boven risicogrens	0	0,2
Maximum waarde (µg/L)	4,1	8,8
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,45	0,39
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	0,82	1,76
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,09	0,08
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	46	60
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	0	0
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

Tabel B3.12. Metingen van ibuprofen in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	241	271
Aantal metingen boven rapportagegrens	26	7
% metingen boven rapportagegrens	11	3
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,01 µg/L)	≥26	≥7
% metingen op of boven risicogrens	≥11	≥3
Maximum waarde (µg/L)	0,76	1,2
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,11	0,12
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	76	120
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	11	12
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	32	44
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	66	91
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	34	9

Rapportagegrens soms hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.13. Metingen van ivermectine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	106	88
Aantal metingen boven rapportagegrens	1	0
% metingen boven rapportagegrens	1	0
Aantal metingen op of boven risicogrens ( $3 \times 10^{-8}$ µg/L)	≥1	≥0
% metingen op of boven risicogrens	≥1	≥0
Maximum waarde (µg/L)	2,5	0
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waarden onder de rg meegeteld als $0,5 \times rg$ (µg/L)	0,12	Nvt
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	$8 \times 10^7$	Nvt
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	$4 \times 10^6$	Nvt
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	23	18
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	100	100
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	0

Rapportagegrens altijd ruim hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.14. Metingen van oxazepam in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	330	410
Aantal metingen boven rapportagegrens	247	282
% metingen boven rapportagegrens	75	69
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,481 µg/L)	8	≥14
% metingen op of boven risicogrens	2	≥3
Maximum waarde (µg/L)	1,6	1,3
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waarden onder de rg meegeteld als $0,5 \times rg$ (µg/L)	0,1	0,1
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	3,3	2,7
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,2	0,2
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	46	61
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	11	16
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	2	3

Rapportagegrens soms hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.15. Metingen van oxytetracycline in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	56	42
Aantal metingen boven rapportagegrens	9	2
% metingen boven rapportagegrens	16	5
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,31 µg/L)	0	≥2
% metingen op of boven risicogrens	0	≥5
Maximum waarde (µg/L)	0,1	1,3
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,06	0,67
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	0,3	4,2
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,2	2,2
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	3	4
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	100	75
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	0	25

Rapportagegrens soms hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.16. Metingen van permethrin in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	737	696
Aantal metingen boven rapportagegrens	3	1
% metingen boven rapportagegrens	0,4	0,1
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,0003 µg/L)	≥3	≥1
% metingen op of boven risicogrens	≥0,4	≥0,1
Maximum waarde (µg/L)	0,013	0,01
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,01	0,02
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	43	33
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	33	66
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	105	97
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	97	99
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	3	1

Rapportagegrens altijd ruim hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.17. Metingen van propranolol in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	33	125
Aantal metingen boven rapportagegrens	7	8
% metingen boven rapportagegrens	21	6,4
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,02 µg/L)	≥7	≥4
% metingen op of boven risicogrens	≥21	≥3
Maximum waarde (µg/L)	0,18	0,32
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waarden onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,04	0,05
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	9	16
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	2	2,5
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	0	2
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	Nvt	100
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	nvt	0

Rapportagegrens meestal hoger dan de risicogrens.

Tabel B3.18. Metingen van sulfamethoxazol in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	273	468
Aantal metingen boven rapportagegrens	130	183
% metingen boven rapportagegrens	48	39
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,118 µg/L)	7	14
% metingen op of boven risicogrens	3	3
Maximum waarde (µg/L)	0,31	0,59
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waarden onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,03	0,03
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	2,6	5,0
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	0,3	0,3
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	30	72
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	23	36
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	3	4

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens



Tabel B3.19. Metingen van venlafaxine in Nederlandse watersystemen en risico-inventarisatie.

Jaartal	2017	2018
<b>Individuele metingen</b>		
Aantal metingen	42	61
Aantal metingen boven rapportagegrens	24	18
% metingen boven rapportagegrens	57	30
Aantal metingen op of boven risicogrens (0,038 µg/L)	11	7
% metingen op of boven risicogrens	26	11
Maximum waarde (µg/L)	0,28	0,22
Gemiddelde waarde van alle metingen, met waardes onder de rg meegeteld als 0,5 x rg (µg/L)	0,04	0,02
Risicoquotiënt gebaseerd op maximum waarde (maximum waarde/risicogrens)	7,4	5,8
Risicoquotiënt gebaseerd op gemiddelde waarde (gemiddelde waarde/risicogrens)	1,1	0,5
<b>Jaargemiddelde concentraties per locatie</b>		
Aantal locaties waarbij een jaargemiddelde concentratie kan worden berekend (4 of meer metingen)	6	1
% van deze locaties waar de metingen altijd beneden de rapportagegrens waren	33	0
% van deze locaties waar de jaargemiddelde concentratie hoger is dan de risicogrens	33	0

Geen problemen met rapportagegrens in verhouding tot risicogrens

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*