



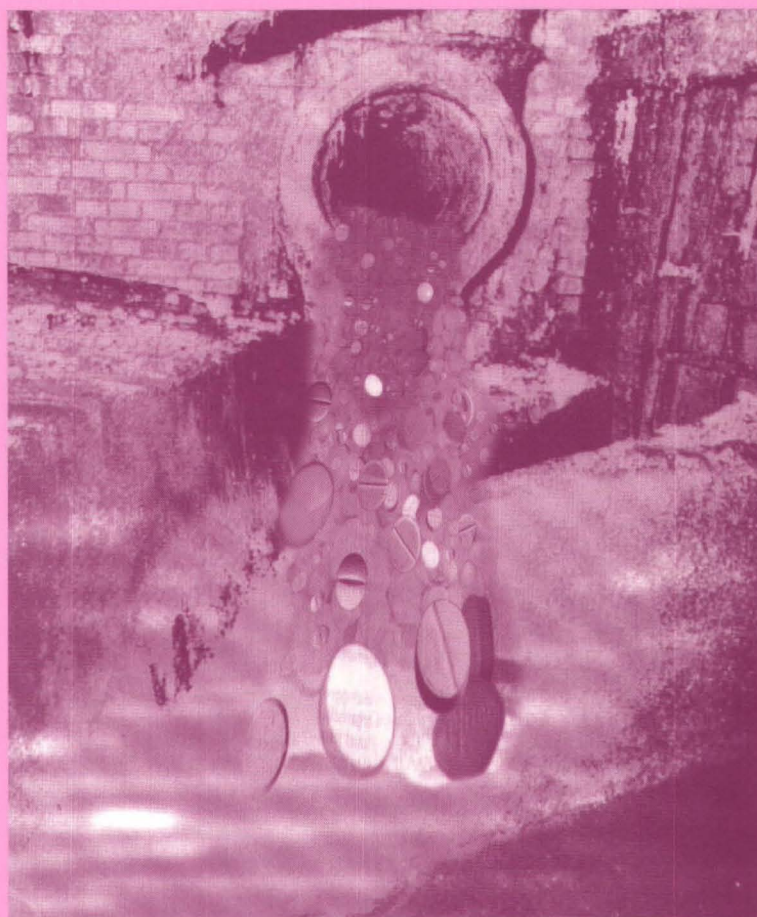
juli 2001

Milieu-effecten van humane geneesmiddelen

Aanwezigheid en risico's



ir. J.G.M. Derksen
ir. G.M. van Eijnatten
dr. ir. J. Lahr
P. van der Linde
drs. ing. A.G.M. Kroon



Milieu-effecten van humane geneesmiddelen Aanwezigheid en risico's

Auteurs

ir. J. G. M. Derksen (AquaSense)
ir. G.M. van Eijnatten (AquaSense)
dr. ir. J. Lahr (AquaSense)
P. van der Linde (AquaSense)
drs. ing. A.G.M. Kroon (AquaSense)

Uitgevers

Vereniging van Rivierwaterbedrijven - RIWA
Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling - RIZA

RIZA rapport: 2001.051

ISBN: 9036953502

Lelystad, juli 2001

Inhoud

Voorwoord	3
Uitgebreide samenvatting	7
Summary	21
1 Inleiding	35
2 Algemene aspecten	39
2.1 Motivatie afperking tot humane geneesmiddelen	39
2.2 Type middelen en gebruik	40
2.3 Bronnen en verspreidingsroutes.....	44
2.3.1 De industriële route	44
2.3.2 De huishoudelijke route.....	46
2.3.3 Niet geconsumeerde geneesmiddelen.....	46
2.4 Wetgeving met betrekking tot milieuaspecten van geneesmiddelen	48
2.4.1 Milieuaspecten bij toelating van geneesmiddelen in de Europese Unie en Nederland	48
2.4.2 Milieuaspecten bij toelating van geneesmiddelen in de Verenigde Staten.....	51
3 Meetgegevens en analysetechnieken	55
3.1 Metingen aan geneesmiddelen.....	55
3.2 Beschikbare meettechnieken	68

3.3	Verwijdering van geneesmiddelen bij zuiveringsstappen	69
4	Aandachtsstoffen	71
4.1	Selectie van aandachtstoffen.....	71
4.2	Schattingen van concentraties in het milieu	76
4.3	Risicobeoordeling aandachtstoffen.....	78
4.3.1	Hart- en vaatmiddelen	78
4.3.2	Anti-epileptica	79
4.3.3	Analgetica.....	80
4.3.4	Oncolytica.....	81
4.3.5	Antibiotica	81
4.3.6	Antidepressiva.....	83
4.3.7	Joodhoudende röntgencontrastmiddelen.....	84
4.3.8	Middelen ter behandeling van impotentie.....	84
5	Risico's	87
5.1	Bepalen van de risico's.....	87
5.2	Ecotoxiciteit.....	88
5.3	Genotoxiciteit en carcinogeniteit.....	93
5.4	Antibiotica en resistentieontwikkeling micro-organismen	94
5.5	Allergische reacties bij mensen	95
6	Conclusies en aanbevelingen	97
6.1	Conclusies	97
6.2	Aanbevelingen	100
7	Literatuur	103
	Bijlagen	113
1	Structuurformules van diverse humane geneesmiddelen	
2	Europese concept-richtlijnen voor milieurisicobeoordeling bij toelating van humane geneesmiddelen	
3	Amerikaanse richtlijn voor milieurisicobeoordeling bij toelating van humane geneesmiddelen	
4	Overzicht van meetgegevens van humane geneesmiddelen in het aquatisch milieu	
5	Overzicht van analysemethoden voor humane geneesmiddelen in het aquatisch milieu	
6	Overzicht van ecotoxicologische gegevens voor humane geneesmiddelen	

Voorwoord

De zorg voor een goede kwaliteit van drinkwater en oppervlaktewater, alsmede recente berichten uit het buitenland waaruit bleek dat de geneesmiddelen aantoonbaar zijn in het milieu, vormde voor de projectgroep Stofstudies van de Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA) en het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA) aanleiding om een literatuurstudie te laten uitvoeren naar de aanwezigheid en risico's van geneesmiddelen in het milieu. Vanwege de afwijkende emissieroutes tussen enerzijds de humane geneesmiddelen en anderzijds de diergeneesmiddelen en veevoederadditieven, is gekozen voor het uitbrengen van twee separate rapporten.

In dit rapport zijn de resultaten beschreven van een literatuurstudie, waarin informatie is verkregen over de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater en de mogelijk hieruit ontstane risico's voor de mens en het aquatisch milieu.

De studie is uitgevoerd door het onderzoeks- en adviesbureau AquaSense met mevrouw J.G.M. Derksen als projectleider. Begeleiding heeft plaatsgevonden door een commissie, bestaande uit de heren W.F.B. Jülich en P.G.M. Stoks van RIWA en de heer G.B.J. Rijs van RIZA.

De conceptrapportage is toegestuurd en becommentarieerd door een groot aantal mensen en instituten. Genoemd kunnen worden de heer J.W. Leenen (Farminform, mede namens de branche-organisaties Bogin en Nefofarm), de heer M. van der Graaff (Nefarma), de heer P. Leeuwangh (Ecotox), de heer M.H.M.M. Montforts (RIVM), de heer A. Dam (Pharmachemie) alsmede de projectgroep 'Stofstudies' van het RIWA en de afdeling 'Ecotoxicologie' van het RIZA.

Bovengenoemde personen worden bedankt voor hun kritische blik op het conceptrapport vanuit verschillende invalshoeken. Daarnaast wordt het bedrijf Farminform en de daaraan verbonden producenten van humane geneesmiddelen voor het verstrekken van de gebruiksgegevens in Nederland. Daarnaast ook een woord van dank voor de heer A. Dam,

coördinator Arbo&Milieu van Pharmachemie BV, voor zijn inzet bij het verkrijgen van informatie over de farmaceutische industrie, oncolytica en ecotoxicologische gegevens.

Bovendien worden de heren J. Römbke (ECT Oekotoxikologie), T.A. Ternes (ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie) en T. Heberer (Institut für Lebensmittelchemie, TU Berlin) uit Duitsland en de heer B. Halling-Sørensen (Royal Danish School of Pharmacy, Section of Environmental Chemistry) uit Denemarken bedankt voor hun inspiratie en welwillendheid bij het verstrekken van artikelen en rapporten.

Uitgebreide samenvatting

Aanleiding

De zorg voor een goede kwaliteit van drinkwater en oppervlaktewater, alsmede recente berichten uit het buitenland waaruit bleek dat geneesmiddelen aantoonbaar zijn in het milieu, vormde voor de Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA) en het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA) aanleiding om een literatuurstudie te laten uitvoeren. Deze literatuurstudie heeft zich gericht op de aanwezigheid van alléén humane geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater en de mogelijk hieruit voortkomende risico's voor de mens en het aquatisch milieu. Reden om deze studie te beperken tot uitsluitend de humane geneesmiddelen is de verwachting dat de emissieroute voor humane geneesmiddelen naar oppervlaktewater kwantitatief veel belangrijker is dan de andere emissieroutes voor diergeneesmiddelen en veevoederadditieven naar oppervlaktewater.

Doelstelling en vraagstelling

Belangrijkste doel van de literatuurstudie was om meer inzicht te krijgen in de potentiële probleemvelden en mogelijke probleemstoffen binnen de stofgroep 'humane geneesmiddelen' voor drinkwater, oppervlaktewater en grondwater in Nederland. Hierbij zijn de volgende vragen gesteld:

1. Wat is de verspreidingsroute van humane geneesmiddelen in het milieu?
2. Welke gehalten aan humane geneesmiddelen zijn aangetoond in rioolwater, oppervlaktewater, grondwater drinkwater?
3. Wat zijn de potentiële risico's van lage concentraties geneesmiddelen in het watermilieu voor mens en waterorganismen? Wat is bekend over de ecotoxiciteit van humane geneesmiddelen?

4. Wat zijn de mogelijke probleemstoffen die prioritair aandacht behoeven en welke selectiecriteria liggen hieraan ten grondslag?
5. Hoe is de wet- en regelgeving ten aanzien van ecotoxicologische aspecten bij toelating van humane geneesmiddelen in de Europese Unie en de Verenigde Staten geregeld, en hoe wordt hier in Nederland mee om gegaan ?

Emissieroutes

Humane geneesmiddelen kunnen via 3 bronnen en emissieroutes in het milieu terecht komen: de industriële route na productie, huishoudelijke route na gebruik, en de niet geconsumeerde geneesmiddelen.

In de huishoudelijke route worden de geneesmiddelen en hun metabolieten na gebruik uitgescheiden via urine en feces, en worden vervolgens via het afvalwater uit huishoudens, zieken- en verpleeghuizen geloosd op de riolering en behandeld in een rioolwaterzuiveringsinrichting (rwzi). Kwantitatief gezien is deze diffuse emissieroute veel belangrijker dan de industriële route. Bij de industriële route komt afhankelijk van de milieuschadelijkheid van de werkzame stof en het gebruikte spoelproces, een klein percentage van het geproduceerde geneesmiddel in het afvalwater terecht. Wordt dit bedrijfsafvalwater geloosd op de riolering dan zal evenals bij de huishoudelijke route biologische afbraak en adsorptie aan het slib in een rwzi plaatsvinden. Het resterende deel wordt met het effluent van de rwzi geloosd op oppervlaktewater.

Van de receptplichtige geneesmiddelen wordt in Nederland 8,3 % niet geconsumeerd. Slechts 3 % van de niet geconsumeerde geneesmiddelen komt via de consument in het riool terecht. Het grootste deel van de niet gebruikte middelen wordt echter apart ingezameld door deze af te geven aan apotheken. Van de bij apotheken afgeleverde vloeibare geneesmiddelen belandt eenderde echter alsnog in het riool.

Diversiteit aan stofgroepen en aanwezigheid in watermilieu

Humane geneesmiddelen betreffen een hele diverse groep van stoffen. De in de literatuur beschreven belangrijkste groepen van onderzochte stoffen zijn:

- Fibraten en β -blokkers (middelen gebruikt bij hart- en vaatziekten en tegen hoge bloeddruk).
- Anti-epileptica (middelen tegen epileptie);
- Analgetica (pijnstillende middelen);
- Oncolytica (middelen tegen kanker);
- Antibiotica;
- Anti-depressiva (middelen tegen depressies)
- Bronchospasmolytica (middelen tegen astma en soortgelijke aandoeningen);
- Joodhoudende röntgencontrastmiddelen

Ook wordt de groep 'hormonale stoffen' in de literatuur vaak beschreven. Omdat deze groep stoffen in andere kaders aandacht krijgt is deze in deze studie niet meegenomen.

Meetgegevens in de openbare literatuur betreffen in de meeste gevallen metingen in oppervlaktewater en rwzi-effluenten. In beide matrices zijn bijna alle onderzochte geneesmiddelen aangetroffen. In totaal zijn in de geraadpleegde literatuur meetgegevens van 85 verschillende geneesmiddelen en 10 verschillende metaboliëten gerapporteerd. Dit is slechts een uiterst gering percentage van de duizenden toegelaten werkzame stoffen, die in humane geneesmiddelen worden toegepast.

Zoals verwacht nemen de concentraties af gaandeweg de emissieroute afvalwater uit huishoudens, bedrijven en ziekenhuizen, rioolwater, rwzi-effluenten, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater. In oppervlaktewater liggen de concentraties van de meeste humane geneesmiddelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l, met uitschieters van enkele stoffen tot boven de µg/l. Deze concentraties in het oppervlaktewater zijn in dezelfde ordegrötte als in de literatuur beschreven concentraties van pesticiden. Echter, omdat geneesmiddelen het hele jaar door gebruikt worden, zullen de jaarlijkse vrachten aan geneesmiddelen hoger zijn dan die van pesticiden. De aangetoonde gehalten geneesmiddelen in rivieren hangen in sterke mate samen met het aandeel rwzi-effluent of ongezuiverd stedelijk afvalwater dat in de rivier wordt geloosd. In influënten en effluenten van rwzi's liggen de concentraties hoger. In drinkwater worden niet of nauwelijks (enkele ng/l) humane geneesmiddelen aangetoond. In Nederland zijn tot nu toe geen geneesmiddelen in drinkwater aangetoond.

In tabel 0.1 worden de meetgegevens samengevat. In deze tabel is per matrix aangegeven in welke concentratieklasse de maximaal gemeten concentratie van een geneesmiddel zich bevindt. Metaboliëten zijn cursief weergegeven.

Potentiële risico's voor de mens

Op basis van de incidenteel zeer lage concentraties aan humane geneesmiddelen in drinkwater en de bekende eventueel nadelige bijwerkingen voor de mens bij gebruik mag verwacht worden dat er geen gezondheidkundige effecten bij de mens zullen optreden bij inname van drinkwater. De marge tussen de maximaal therapeutische dosis en de sporadisch aangetoonde concentraties in drinkwater is zeer groot (faktor 10^6).

Potentiële risico's en ecotoxiciteit

Door de continue blootstelling aan lage concentraties geneesmiddelen in oppervlaktewater zijn *theoretisch* de volgende negatieve effecten voor de in het water levende organismen mogelijk:

- ecotoxicologische effecten, die inzichtelijk kunnen worden gemaakt door beschikbare biologische testen zoals acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit;

- effecten, die een gevolg zijn van de farmacologische werking van het type geneesmiddel op niet-doel organismen (zoals beïnvloeding van het hormoon- en immuunsysteem);
- resistentie-ontwikkeling van micro-organismen.

In de literatuur zijn 456 ecotoxicologische gegevens voor 76 stoffen en 6 metabolieten gevonden. Deze gegevens hebben met name betrekking op acute toxiciteitstesten met een aantal standaardorganismen (bacterie, alg en watervlo). Chronische ecotoxiciteitsgegevens werden slechts beperkt gevonden. In de praktijk moet echter rekening worden gehouden met langdurige, mogelijk zelfs levenslange blootstelling van waterorganismen aan meerdere geneesmiddelen. Deze gecombineerde beïnvloeding door meerdere stoffen tegelijkertijd is zeer moeilijk in te schatten. Het kan zijn dat de effecten bij elkaar op te tellen zijn, maar ook dat middelen elkaars werking versterken of juist verzwakken.

Door hun vaak specifieke werkingsmechanismen is het tevens aannemelijk dat - evenals bij hormoonontregelende stoffen - geneesmiddelen ook niet-doel (water)organismen farmacologisch kunnen beïnvloeden overeenkomstig de therapeutische werking bij de mens. Biologische testmethoden, die specifiek ontwikkeld zijn voor het aantonen van dergelijke effecten zijn, met uitzondering van die voor hormoonontregelende werking, momenteel niet beschikbaar.

Vrij toegankelijke informatie over negatieve neveneffecten van geneesmiddelen voor bijvoorbeeld waterorganismen is zeer beperkt beschikbaar en betreft met name acute ecotoxiciteitsgegevens. Er kan geconcludeerd worden dat, op basis van deze gegevens, het momenteel niet mogelijk is om een verantwoorde ecotoxicologische risicoschatting van geneesmiddelen in het (water)milieu te maken.

De omvang van de risico's ten aanzien van het ontstaan van resistente micro-organismen en dan met name de overdracht van resistentiegenen van resistente naar niet-resistente micro-organismen, staat al vanaf het begin van antibiotica ter discussie. Onduidelijk is wat de eventuele negatieve gevolgen zijn voor bijvoorbeeld de waterorganismen.

Risicobeoordeling aandachtstoffen

Helaas bleek het niet mogelijk te zijn om een lijst te krijgen van de geneesmiddelen die in Nederland het hoogste verbruik hebben. Daarom zijn op basis van verwacht hoog verbruik, afbreekbaarheid, ecotoxicologische gegevens, selectie van stoffen in het buitenland en beschikbaarheid van gegevens de volgende stofgroepen geselecteerd voor nadere bestudering:

- I. Fibraten en β -blokkers
- II. Anti-epileptica
- III. Analgetica
- IV. Oncolytica
- V. Antibiotica
- VI. Anti-depressiva

VII. Joodhoudende röntgencontrastmiddelen

VIII. Nieuw op de markt geïntroduceerde geneesmiddelen, zoals ter behandeling van impotentie.

Uit de eerste vijf stofgroepen zijn éérentwintig humane geneesmiddelen als aandachtstof geselecteerd waarvoor op basis van verbruikscijfers 'worst case' schattingen zijn gemaakt van de te verwachten milieuconcentraties in het Nederlandse oppervlaktewater, onderverdeeld naar beken, kanalen en grote rivieren. Bij deze schattingen van de uitgangsstoffen is geen rekening gehouden met metabolische omzetting in de mens of adsorptie, afbraak en vervluchtiging in rwzi en in het milieu. Met uitzondering van de gehalten Bezafibraat, Clofibraat, Cefalexine en oncolytica in de grote rivieren, liggen alle berekende milieuconcentraties boven de grenswaarde van 0,01 µg/l uit de meest recente voorlopige Europese richtlijn. Uit een vergelijking met de daadwerkelijk gemeten concentraties blijkt in de meeste gevallen dat de gemeten concentraties aan uitgangsstoffen duidelijk onder de 'worst case' schatting liggen. Dit geldt zowel voor influent van rwzi's als voor oppervlaktewateren. Door het ontbreken van informatie blijft het onduidelijk welke metabolieten in welke concentraties in het watermilieu (kunnen) voorkomen.

Uit een nadere beschouwing van de verschillende aandachtstoffen blijkt dat voor de meeste middelen nog te weinig gegevens bekend zijn voor een goede risico-inschatting. Het ontbreekt met name aan chronische en specifieke toxiciteitsgegevens.

Een tweetal stoffen te weten Clofibrinezuur (een metaboliet van de hart- en vaatmiddelen Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat) en het anti-epilepticum Carbamazepine vallen op doordat ze in vrijwel alle matrices in hoge concentraties worden aangetoond. Clofibrinezuur is ook in drinkwater aangetoond, Carbamazepine niet. Beide stoffen zijn slecht afbreekbaar. Over de ecotoxiciteit van deze middelen is niet of nauwelijks iets bekend.

Analgetica hebben een hoog verbruik en zijn dan ook in hoge concentraties aangetroffen in rioolwater, rwzi-effluenten en in oppervlaktewater. De meeste analgetica lijken echter goed afbreekbaar.

Oncolytica verdienen, ondanks de zeer lage aangetoonde concentraties in oppervlaktewater, zeker aandacht, vanwege hun specifieke farmacologische werkingsmechanismen en de slechte afbreekbaarheid van enkele oncolytica.

Ook antibiotica worden in relatief lage concentraties in het watermilieu aangetroffen. Er zijn relatief veel ecotoxiciteitsgegevens in de openbare literatuur gevonden. Zoals verwacht zijn vooral bacteriën, maar ook algen erg gevoelig. Effecten worden al aangetoond vanaf enkele µg/l. Enkele antibiotica uit de groep van de fluorochinolonen blijken genotoxisch te zijn.

Over de aanwezigheid van antidepressiva in het milieu is nagenoeg niets bekend. Er is echter wel ecotoxicologisch onderzoek verricht naar anti-depressiva. Zo blijken de 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitors' (SSRI's) al bij een concentratie vanaf 0,3 µg/l effect op de reproductie van mosselen te hebben.

Joodhoudende röntgencontrastmiddelen worden in zeer hoge concentraties in het watermilieu aangetroffen. De biologische afbreekbaarheid van deze stoffen is zeer gering. Acute toxicologische effecten werden niet waargenomen tot 10 g/l in testen met bacteriën, algen, kreeftachtigen en vissen. Op basis van deze gegevens is de verwachting dat joodhoudende röntgencontrastmiddelen géén onaanvaardbaar risico zullen opleveren voor waterorganismen op de korte termijn. Aangezien er onvoldoende chronische toxiciteitsdata (stoffen op slechts op één trofisch niveau getoetst) voorhanden is, kunnen er geen conclusies getrokken worden t.a.v. de mogelijke milieurisico's op langere termijn.

De introductie van nieuwe geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld ter behandeling van impotentie, heeft de aandacht voor dit type middelen doen toenemen. Terwijl het gebruik naar verwachting zal toenemen, is over de mogelijke ecotoxicologische effecten nagenoeg niets bekend. Het feit echter dat dergelijke middelen ingrijpen op een zeer algemeen enzym, rechtvaardigt nader onderzoek naar mogelijke onbedoelde effecten van dit geneesmiddel bij niet-doelorganismen.

Wetgeving

In enkele Europese richtlijnen is vastgelegd dat in beginsel alleen geregistreerde geneesmiddelen mogen worden toegepast. Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en eventueel negatieve neveneffecten op de mens. Deze toelating kan zowel centraal voor de EU worden vastgesteld of decentraal door één of meerdere landen. Eventuele afweging van de milieuaspecten zou bij de centrale toelating plaats dienen te vinden door de 'European Medicines Evaluation Agency (EMEA) in opdracht van het Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP). Voor Nederland ligt deze afweging bij toelating in handen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Tot op heden bestaan er in de EU géén officiële richtlijnen met betrekking tot de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen. In 1994 is er een voorlopige conceptrichtlijn (EU-richtlijn III/5504/94) opgesteld, waarin de eerste fase van het bepalen van de milieurisico's is uitgewerkt. Deze richtlijn is voor het van kracht worden weer door de EU ingetrokken aangezien er vanuit de VS berichten kwamen dat de richtlijnen aldaar minder streng zouden worden, hetgeen inderdaad gebeurd is. Sinds 1999 wordt er weer door de EU in samenwerking met de European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA) gewerkt aan een richtlijn voor het beoordelen van de milieurisico's. Deze richtlijn houdt in dat een berekening moet worden gemaakt over de verwachte milieuconcentratie (in oppervlaktewater) op basis van gegevens over het te verwachten gebruik en de fysische / chemische eigenschappen van het geneesmiddel. Indien bekend, worden ook gegevens over de afbraak onder milieumstandigheden meegenomen. Ecotoxicologische data zijn bij deze blootstellingsberekening ('environmental exposure assessment') niet noodzakelijk. Als de berekende concentratie in oppervlaktewater een bepaalde grenswaarde (0,01 µg/l) overschrijdt, is een ruwe

ecotoxicologische risicobeoordeling ('crude environmental effect analysis') noodzakelijk. Ligt de berekende concentratie lager dan deze grenswaarde voor geen gevaar, dan is er geen aanvullende ecotoxicologische informatie vereist. Bij de ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling wordt een PNEC uitgerekend op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de ratio PEC/PNEC groter is dan 1, is er een gedetailleerd aanvullende ecotoxicologisch risico-beoordeling vereist. In deze vervolgfase dient een meer gedetailleerde inschatting van de te verwachten concentratie in diverse milieucompartimenten gemaakt te worden en dienen extra ecotoxicologische gegevens van de actieve stof en belangrijkste metabolieten overlegd te worden. De berekening in Fase I moet zowel voor de uitgangsstof als voor belangrijke metabolieten (>20 % gevormd in de mens) worden uitgevoerd.

Zoals gezegd ligt de grenswaarde voor geen gevaar bij de meest recente EU-conceptrichtlijn bij een 'Predicted Environmental Concentration' (PEC) van 0,01 µg/l in oppervlaktewater. In de eerdere versie (Draft 4) van deze conceptrichtlijn uit 1994 lag deze grenswaarde een factor 10 lager (0,001 µg/l). In de conceptrichtlijnen wordt er van uitgegaan dat bij concentraties onder de voorgestelde grenswaarde geen negatieve effecten meer te verwachten zijn voor waterorganismen. Het is de vraag of deze aanname voor de stofgroep geneesmiddelen met haar specifieke werkingsmechanismen terecht is. Evenals bij stoffen met hormoonontregelende werking, zoals Ethinyloestradiol, is het aannemelijk dat geneesmiddelen door de specifieke farmaceutische werking al bij zeer lage concentraties nadelige effecten bij waterorganismen zouden kunnen veroorzaken. Ook is het de vraag of de voorgestelde ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling op basis van alleen acute toxiciteitsgegevens wel zinvol is voor het vaststellen van potentiële risico's voor waterorganismen, die gedurende lang tijd (mogelijk zelfs levenslang) blootgesteld zijn aan (zeer) lage concentraties aan meerdere geneesmiddelen.

In Verenigde Staten bestaat wel een officiële richtlijn van de Food and Drug Administration (FDA) over milieu-aspecten bij toelating van geneesmiddelen. Ook in deze richtlijn moet allereerst een berekening gemaakt worden van de verwachte milieuconcentratie. De te volgen procedure voor de berekening en verder onderzoek bij de overschrijving van de grenswaarde is veel verder uitgewerkt dan in de Europese wetgeving. De Amerikaanse richtlijnen zijn echter veel minder streng dan de voorlopige Europese richtlijnen: de geschatte concentratie in het te lozen water (estimated environmental concentration at point of entry) mag niet boven 1 µg/l uitkomen. Uitgaande van een verdunningsfactor van bijvoorbeeld 10 naar oppervlaktewater komt dit overeen met 0,1 µg/l. Dit is tienmaal zo hoog als de voorgestelde grenswaarde in de meest recente EU-conceptrichtlijn.

Tabel 0.1 Indeling van de maximaal gemeten concentraties in concentratieklassen, per matrix en type geneesmiddel. Metabolieten zijn cursief weergegeven.

matrix type geneesmiddel	maximum > 10000 ng/l	Maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > detectielimiet	niet aangetoond < detectielimiet
rioolwater						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat <i>Clofibrinezuur</i> <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil	Pentoxifylline			
anti-epileptica		Carbamezapine	Primidon			
analgetica	Ibuprofen Paracetamol <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne <i>Gentisinezuur</i>	Indometacine Ketoprofen Naproxen Propyfenazon			
oncologica		Methotrexaat	Cyclofosfamide	Ifosfamide		
overige middelen		Hydrocodon	Crotamiton Fenoprofen			
effluent rwzi						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat <i>Clofibrinezuur</i> <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil Metoprolol				
anti-epileptica		Carbamezapine				
analgetica		Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne Ibuprofen <i>Ibuprofen-OH</i>	Fenazon <i>Gentisinezuur</i> <i>Ibuprofen-COOH</i> Indometacine Ketoprofen Naproxen <i>Salicylzuur</i>			
oncologica				Bleomycine Cyclofosfamide Ifosfamide		
antibiotica		Erythromycine Roxithromycine Sulfamethoxazol	Chloramphenol Clarithomycine Erythromycine Terbutalin Trimethoprim			
antidepressiva						Diazepam
röntgencontrast-middelen	Iopromide	Diatrizoaat Iopamidol		Iothalamisch zuur	Ioxithalamisch zuur	
overige middelen		Acetaminofen Hydrocodon	Clenbuterol Sulbatamol	Fenoterol		Fenoprofen Tolfenamine

Tabel 0.1 Vervolg.

matrix type geneesmiddel	maximum > 10000 ng/l	maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > detectielimiet	niet aangetoond < detectielimiet
Oppervlaktewater						
fibraten/ β -blokkers		Bezafibraat Bisoprolol <i>Clofibrinezuur</i> Metoprolol	Carazolol Fenofibraat <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil Pentoxifylline Propranolol	Betaxolol Timolol	Clofibraat Nadolol	Etofibraat
anti-epileptica analgetica		Carbamazepine Detroproxyfeen Diclofenac <i>Gentisine zuur</i> <i>Ibuprofen-OH</i> <i>Propyfenazon</i> <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Fenazon Ibuprofen Indometacine Naproxen	<i>Ibuprofen-COOH</i>		Paracetamol
oncolytica				Bleomycine		Cyclofosamide Ifosfamide Methotrexaat
Grondwater						
fibraten/ β -blokkers analgetica		Clofibrinezuur Fenazon	Ibuprofen Propyfenazon Diclofenac	Fenofibraat		Clofibraat
röntgencontrast middelen		diverse middelen				
Drinkwater						
fibraten/ β -blokkers			Clofibrinezuur Fenofibraat			Betaxolol Bezafibraat Bisoprolol Carazolol Clofibraat Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol
anti-epileptica analgetica						Carbamazepine Diclofenac Ibuprofen Paracetamol Salicylzuur
oncolytica				Bleomycine		Ifosfamide Methotrexaat Erythromycine Sulfamethoxazol
antidepressiva röntgencontrast-middelen				Diazepam Diatrizoaat Iopamidol Iopromide Iothalamisch zuur		Ioxithalamisch zuur
overige middelen						Clenbuterol Terbutalin Salbutamol

Conclusies

- Het gebruik van humane geneesmiddelen leidt tot verontreiniging van het oppervlaktewater, grondwater en incidenteel het drinkwater. In oppervlaktewater liggen de maximaal gemeten concentraties van de meeste middelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l, met uitschieters van enkele middelen tot boven µg/l. In ruw rioolwater en effluenten van rwzi's liggen de concentraties hoger. In drinkwater worden sporadisch humane geneesmiddelen aangetoond tot enkele ng/l. Voor Nederland zijn er zeer beperkt meetgegevens beschikbaar.
- De anti-epilepticum Carbamezapine en Clofibrinezuur, d.i. een metaboliet van enkele fibraten, zijn vrijwel in alle matrices in hoge concentraties aanwezig. Clofibrinezuur is in het buitenland ook aangetoond in drinkwater, Carbamezapine niet.
- Op basis van de incidenteel zeer lage concentraties aan humane geneesmiddelen in drinkwater en de bekende eventueel nadelige bijwerkingen voor de mens bij gebruik, mag verwacht worden dat er geen gezondheidskundige effecten bij de mens zullen optreden bij inname van drinkwater. De marge tussen de maximaal therapeutische dosis en de sporadisch aangetoonde concentraties in drinkwater is zeer groot (factor 10^6).
- Waterorganismen zullen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, worden blootgesteld aan (zeer) lage concentraties van meerdere humane geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten in het oppervlaktewater.
- Er is nog te weinig (openbare) informatie beschikbaar over de aanwezigheid in oppervlaktewater en de mogelijke effecten van lage concentraties humane geneesmiddelen en hun metabolieten in het watermilieu om een goede risico-inschatting voor het watermilieu te kunnen maken.
- Vanwege de kennislacune omtrent het verbruik, verspreiding, chronische toxiciteit van de uitgangsstoffen en metabolieten, maar bovenal vanwege de kennislacune omtrent de mogelijke specifieke farmacologische werking van geneesmiddelen op niet-doel organismen, rechtvaardigt nader onderzoek naar deze mogelijke negatieve effecten voor waterorganismen ten gevolge van humane geneesmiddelen.
- De gangbare acute toxiciteitstoetsen zijn naar verwachting ontoereikend voor het opsporen van potentiële chronische en specifieke effecten voor waterorganismen ten gevolge van de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in het (water)milieu. Chronische (toxiciteits)testen kunnen een meer realistische inschatting van de mogelijke milieurisico's geven, hoewel ook deze testen vooralsnog nog geen uitsluitsel kunnen geven over specifieke werkingsmechanismen. Behalve testen die hormoonontregeling meten, zijn testen die specifieke werkingsmechanismen meten nog niet beschikbaar.
- In het toelatingsbeleid van humane geneesmiddelen in Nederland en de EU worden alleen de eventuele bijwerkingen en negatieve

effecten op de mens vastgesteld. Er bestaat nog geen wettelijke basis en er zijn geen officiële richtlijnen om de mogelijke risico's voor het (water)milieu ten gevolge van het gebruik van humane geneesmiddelen te bepalen. Binnen de EU wordt momenteel gewerkt aan een conceptrichtlijn. De regelgeving in Nederland moet gezien worden als een aanvulling op deze EU richtlijn. Vraagtekens kunnen worden gezet bij de te verwachten effectiviteit van deze concept-EU-richtlijn voor de bescherming van het (water)milieu. Aanvankelijk kan worden volstaan met het schatten van de concentratie aan humane geneesmiddelen in het (water)milieu. Als de te verwachten milieuconcentratie onder een bepaalde grenswaarde ligt, zal wettelijk geen ecotoxicologische informatie behoeven te worden overlegd. Het is echter niet ondenkbaar dat geneesmiddelen, juist vanwege hun specifieke werkingsmechanismen, ook in lagere concentraties dan deze voorgestelde grenswaarde een negatief effect kunnen hebben op niet-doel (water)organismen.

- De kennis omtrent de milieurisico's van de verschillende stofgroepen 'humane geneesmiddelen' is als volgt samen te vatten:

type geneesmiddel	verbruik als humaan geneesmiddel	concentratie in oppervlaktewater	afbreekbaarheid	ecotoxicologische gegevens beschikbaar
fibraten/ β -blokkers	+ ¹	+	-	a, b ²
anti-epileptica	+	+	-	a, b
analgetica	++	-	+	a, b
oncolytica	--	--	--	a, c
antibiotica	+	-	-	a, b, c
anti-depressiva	?	?	?	D
röntgencontrast-middelen	?	++	--	a, b

¹ ++ = zeer hoog, + = hoog, - = laag en -- = zeer laag

² a = acute toxiciteit, b = chronische toxiciteit, c = genotoxiciteit, d = specifieke farmacologische werking

- Deze literatuurstudie heeft een goed inzicht gegeven in de potentiële probleemvelden en mogelijke probleemstoffen binnen de stofgroep 'humane geneesmiddelen' voor het watermilieu, maar geeft geen antwoord op de vraag welke stoffen daadwerkelijk een probleem zijn en welke prioritair aandacht behoeven.

Aanbevelingen voor vervolg

Voor de toekomst kunnen de volgende aanbevelingen, zowel ecotoxicologisch, beleidsmatig en onderzoekstechnisch, worden gegeven om de potentiële neveneffecten op het aquatisch milieu door het gebruik van humane geneesmiddelen beter in beeld te brengen cq. onder de aandacht te brengen.

- Prioritering van probleemstoffen.
Bij het ontbreken van ecotoxicologische gegevens zal selectie van potentiële probleemstoffen in eerste instantie dienen plaats te vinden

op basis van het verbruik van geneesmiddelen in Nederland. Niet alleen de uitgangsstoffen van de geneesmiddelen dienen bij deze selectie te worden betrokken, maar ook de hieruit gevormde belangrijkste metabolieten. Aanknopingspunten hierbij kunnen zijn de in de internationale literatuur gerapporteerde stoffen en de informatie omtrent mogelijke bijwerkingen voor de mens bij langdurig gebruik, die verstrekt wordt bij de toelating. Aansluiting zoeken bij internationaal geselecteerde stoffen kan als nadeel krijgen te blijven hangen bij steeds dezelfde stoffen zonder dat inzicht wordt verkregen in de (milieu)relevantie van deze stoffen ten opzichte van andere gebruikte, maar nog niet onderzochte, humane geneesmiddelen in Nederland. Vermelde bijwerkingen voor de mens kunnen in sommige gevallen slechts een indicatie geven voor de mogelijke relevantie voor het (water)milieu.

Een worst-case schatting van de blootstelling kan dienen als een eerste stap voor een globale risicobeoordeling. Op basis hiervan kan een meer gedetailleerde uitwerking van de risicobeoordeling plaats vinden op basis van metabolische omzetting in de mens en biologische afbraak, adsorptie en vervluchtiging in een rwzi of oppervlaktewater.

- Chemische monitoring.
Indien met worst-case schatting een blootstellingsconcentratie voor een geneesmiddel wordt berekend, die groter is dan de detectielimiet van de analysemethode, kan een chemische meetcampagne meer inzicht geven in de daadwerkelijke concentraties die in de verschillende matrices rioolwater, rwzi-effluent, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater voorkomen.
- Generieke risico-analyse voor het watermilieu.
De gemeten concentraties aan geneesmiddelen zal gecombineerd met ecotoxicologische meetgegevens een indicatie geven van het milieurisico. Het ecotoxicologisch onderzoek dient evenwel aan te sluiten op de blootstellingsduur in het milieu en op de tijd die nodig is voor het tot expressie komen van het effect. Omdat waterorganismen in oppervlaktewater continu blootgesteld zullen zijn aan (zeer) lage concentraties aan meerdere geneesmiddelen lijken chronische (toxiciteits)toetsen het meest bruikbaar. Door combinatie van een aantal chronische toxiciteitstoetsen kan een breed-spectrum risico-analyse worden uitgevoerd, dat onafhankelijk van de specifieke werkingsmechanismen van de diverse geneesmiddelen is.
- Specifieke risico-analyse voor het watermilieu.
Vanwege de vaak zeer specifieke farmacologische werkingsmechanismen van geneesmiddelen, is het denkbaar dat eventuele specifieke effecten al bij zeer lage concentraties kunnen optreden. Een eventuele risico-analyse wordt hier nadrukkelijk gekoppeld aan het type werkingsmechanisme van een groep geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld de beïnvloeding van het hormoon-of immuunsysteem. Dergelijke biologische testmethoden zijn momenteel niet of slechts ten dele beschikbaar. Aanbevolen wordt na te gaan welke specifieke farmacologische werkingsmechanismen aquatische organismen kunnen beïnvloeden en hiervoor specifieke biologische testmethoden te ontwikkelen om deze in de toekomst te kunnen gebruiken bij het screenen van de werkzame uitgangsstoffen van

geneesmiddelen en gevormde metabolieten. Ook kunnen deze nieuw ontwikkelde testmethoden in de toekomst ingezet worden bij biologische monitoring van watersystemen naast het vergaren van chemische concentratiegegevens.

- Resistentie-ontwikkeling.
Het is ook gewenst meer aandacht te geven aan de gevolgen van lage concentraties antibiotica voor waterorganismen, zoals resistentie-ontwikkeling.
- Internationale samenwerking.
Gelet op de complexiteit van een bruikbare risico-analyse voor geneesmiddelen voor waterorganismen en vergelijkbare probleemverkenningen en onderzoeksvragen in de ons omringende landen ligt internationale samenwerking en afstemming binnen de EU voor de hand. Deze internationale resultaten kunnen in de toekomst worden gebruikt bij de verdere invulling van de definitieve Europese richtlijn voor de milieurisicobeoordeling bij de toelating van humane geneesmiddelen.

Summary

Reason

Care for a satisfactory quality of drinking water and surface water, as well as recent information received from abroad which indicated that medicines are demonstrably present in the environment, was the reason the Association of River Waterworks (RIWA) and the Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA) decided to have a literary study carried out. This literary study focused solely on the presence of human medicines in surface water, groundwater and drinking water and the possible resulting risks for people and the aquatic environment. The reason for limiting this study exclusively to human medicines is the expectation that the emission route for human medicines to surface water is, from the point of view of quantity, much more important than the other emission routes for veterinary medicines and animal feed additives to surface water.

Objective and presentation of the question

The most important objective of the literary study was to gain additional insight into the potential problem areas and possible problem substances from the 'human medicines' substance group as regards drinking water, surface water and groundwater in the Netherlands. In the process, the following questions were posed:

1. What is the emission route of human medicines into the environment?
2. What contents of human medicines have been established in sewage water, surface water, groundwater and drinking water?
3. What are the potential risks for people and water organisms of low concentrations of medicines in the water environment? What is known about the ecotoxicity of human medicines?

4. What are the possible problem substances which require priority attention and which selection criteria form the basis for analysis?
5. What is stipulated in law and regulations with regard to ecotoxicological aspects within the context of human medicines being permitted in the European Union and the United States and how is this situation dealt with in the Netherlands?

Emission routes

Human medicines can end up in the environment via 3 sources and emission routes, namely the post-production industrial route, the post-usage domestic route and in the form of non-consumed medicines.

As far as the domestic route is concerned, the medicines and their metabolites are secreted after use via urine and faeces and are then discharged by households, hospitals and nursing homes in their waste water into the sewerage system and treated in a sewage treatment plant. Seen from the quantitative point of view, this diffuse emission route is much more important than the industrial route. In the case of the industrial route, and depending on the extent to which the active ingredient is harmful to the environment and depending on the waste water treatment process used, a small percentage of the medicine produced ends up in the waste water. If this waste water is discharged into the sewer system, biological breakdown and adsorption into the sludge in a sewage treatment plant will take place as in the domestic route. The remaining amount will be discharged into surface water together with the effluent from the sewage treatment plant.

In the Netherlands, 8.3% of prescribed medicines are not consumed. Only 3% of non-consumed medicines ends up via consumers in the sewer. The majority of unused medicines are, however, collected separately after they are handed in to pharmacies. One third of liquid medicines handed in to pharmacies still ends up in the sewer.

Diversity of substance groups and their presence in the water environment

Human medicines cover a very diverse group of substances. The most important groups of substances that have been analysed and that are described in literature are:

- Blood lipid regulators and β blockers (medicines used in the event of cardio-vascular diseases and to combat high blood pressure).
- Anti-epileptics (medicines used to combat epilepsy);
- Analgesics (pain killers);
- Oncolytics (medicines used to fight cancer);
- Antibiotics;
- Anti-depressants and tranquillisers (medicines used to combat depression)

- Broncho-spasmolytics (medicines used to combat asthma and similar ailments);
- Iodinated contrast media

The 'hormonal medicines' group is also referred to frequently in literature. Because this group of medicines is dealt with in other contexts it is not included in this study.

Measuring data in public literature mostly concerns measurements in surface water and sewage treatment plant effluent. Almost all the medicines investigated are included in these two matrices. In total, measuring data on 85 different medicines and 10 different metabolites are reported on in the literature consulted. This is only an extremely small percentage of the thousands of active substances used in human medicines.

As expected, the concentrations decrease along the waste water emissions route from households, companies and hospitals as well as the routes travelled by sewage water, sewage treatment plant effluents, surface water, groundwater and drinking water. In surface water, the concentrations of most human medicines are between the detection limit and several hundreds ng/l, with several substances peaking above the µg/l. These concentrations in the surface water are in the same order of size as the concentrations of pesticides described in literature. However, because medicines are used all year round, the annual amounts of medicines will be higher than those of pesticides. The proven quantities of medicines in rivers are closely related to the amount of sewage treatment plant effluent and the amount of non-purified municipal waste water that is discharged into those rivers. In influents and effluents from sewage treatment plants, the concentrations human medicines are higher. Human medicines are not, or scarcely, present in drinking water (a couple of ng/l). In the Netherlands, no medicines have been demonstrated as being present in drinking water to date.

Table 0.1 summarises the measuring data. This table shows in which concentration class the maximum measured concentration of a medicine is found per matrix. Metabolites are shown in italics.

Potential risks for people

On the basis of the sometimes very low concentrations of human medicines in drinking water and the known possible detrimental side effects for people if used, the expectation is that consumption of drinking water will not affect people's health. There is an extremely large margin between the maximum therapeutic dosage and the sporadic concentrations in drinking water shown (factor 10⁶).

Potential risks and ecotoxicity

Continual exposure to low concentrations of medicines in surface water may in theory produce the following negative effects for organisms living in the water:

- ecotoxicological effects, which can be assessed by carrying out accepted biological tests such as acute and chronic toxicity, genotoxicity and carcinogenicity;
- effects which are a consequence of the pharmacological influence of the type of medicine on non-target organisms (for example, influences on the hormone and immune system);
- resistance-development in micro-organisms.

The literature refers to 456 ecotoxicological types of data on 76 substances and 6 metabolites. This data relates primarily to acute toxicity tests with a number of standard organisms (bacteria, algae and water fleas). Chronic ecotoxicity data was only found on a limited scale. In practice, however, one should expect water organisms to be exposed to a variety of medicines over a lengthy, possibly even life-long, period. This combined influence by a variety of substances at the same time is extremely difficult to estimate. It may be the case that the effects can be regarded as having a total effect or even that some medicines actually have an intensifying or weakening effect on each other.

As a result of the often specific ways in which they function it is also plausible that - as is the case with hormonal disorder substances - medicines can also affect non-target (water) organisms pharmacologically according to the therapeutic effect on people. Biological testing methods, which have been specifically developed to demonstrate such effects, with the exception of endocrine disruption effects, are as yet unavailable.

There is very little (public accessible) information on the negative effects of medicines on, for example, water organisms and this information relates primarily to acute ecotoxicity data. The conclusion could be that, on the basis of this data, it is not possible to make a responsible ecotoxicological risk assessment with regard to medicines in the (water) environment.

The extent of the risks with regard to the creation of resistant micro-organisms and in particular the transfer of resistance genes from resistant to non resistant micro-organisms, has been an element of discussion since antibiotics came into existence. It is not clear what the possible negative consequences are on, for example, water organisms.

Risk assessment of the substances studied

Unfortunately, it turned out to be impossible to acquire a list of the medicines consumed most in the Netherlands. For this reason, on the basis of suspected high consumption, degradability, ecotoxicological data, the selection of substances abroad and the availability of data, the following substance groups were selected for further study:

- I. Blood lipid regulators and β blockers
- II. Antiepileptics
- III. Analgesics

- IV. Oncolytics
- V. Antibiotics
- VI. Antidepressants
- VII. Iodinated contrast media
- VIII. Medicines that have recently been introduced onto the market, such as those used to treat impotence.

From the first five substance groups, twenty-one human medicines were selected for particular attention with worst case scenarios being drawn up on the basis of consumption data relating to the expected concentrations in the environment in surface water in the Netherlands, which waters are subdivided into brooks, canals and large rivers. These estimates of the substances emitted do not take any account of metabolic discharge into people or adsorption, degradation and evaporation at sewage treatment plants and into the environment. With the exception of the contents of Bezafibrate, Clofibrate, Cefalexine and oncolytics in the large rivers, all the environmental concentrations calculated are above the limit value of 0.01 µg/l as stated in the most recent draft European directive. A comparison with the concentrations actually measured shows that, in most cases, the concentrations of substances released measured are clearly under the worst case estimate. This applies both to influent of sewage treatment plants and surface waters. The lack of information means it continues to be unclear as to what concentrations of which metabolites are or might be present in the water environment.

A closer examination of the various substances analysed reveals that too little details are known on most medicines to enable a good assessment of the risks to be made. In particular, there is a lack of chronic and specific toxicity data.

Two substances, namely Clofibrinezuur (a metabolite of the heart and vascular substances Clofibrate, Etofibrate & Etofillinclofibrate) and the anti-epilepticum Carbamazepine are noticeable because high concentrations are shown in almost all matrices. The presence of Clofibrinezuur, but not Carbamazepine, was also demonstrated in drinking water. Neither substance breaks down easily. Nothing or very little is known about the ecotoxicity of these medicines.

Analgetics are widely consumed and high concentrations are therefore found extensively in sewage water, sewage treatment plant effluents and in surface water. However, most analgetics appear to break down easily.

Despite the very low concentrations revealed in surface water, oncolytics certainly need to be looked at due to their specific pharmacological effect mechanisms and due to the fact that some oncolytics break down poorly.

Antibiotics are also present in relatively low concentrations in the water environment. Quite a lot of ecotoxicity data is available in public literature. As expected, bacteria and algae are extremely sensitive. The effects can be detected in quantities of just a few µg/l. Some antibiotics from the group of fluorochinolons appear to be genotoxic.

Practically nothing is known about the presence of antidepressants in the environment. However, ecotoxicological research has been carried out into anti-depressants. It appears that the 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitors' (SSRIs) have an effect on the reproduction of mussels at concentrations of just 0.3 µg/l or more.

X-ray contrasting agents that contain iodine are also present in relatively low concentrations in the water environment. These substances have a very low level of biodegradability. Acute toxicological effects were not observed in quantities of up to 10 g/l in tests involving bacteria, algae, water fleas and fish. On the basis of this data, the expectation is that X-ray contrasting agents that contain iodine will not generate any unacceptable risk for water organisms in the short term. Given that insufficient chronic toxicity data (substances are tested on just one trophic level) is available, no conclusions can be drawn with respect to the possible environmental risks in the longer term.

The introduction of new medicines, for example to treat impotency, has increased the level of attention paid to this type of medicines. While usage is expected to increase, practically nothing is known about the possible ecotoxicological effects. However, the fact that such medicines affect very general enzymes, justifies further research into their possible inadvertent effects on non-target organisms.

Legislation

Some European guidelines state that, in principle, only registered medicines may be used. In order to arrange (an extension to the) registration, a whole series of investigations is required with particular attention being paid to the substance's effectiveness and any negative side effects on people. Such restrictions could be determined centrally for the EU or on a decentralised basis by one or more countries. Any consideration of environmental aspects would, in the case of central authorisation, have to take place via the European Medicines Evaluation Agency (EMEA) as commissioned by the Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP). In the Netherlands, substances are assessed and approved by the College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Medicines Assessment Board).

To date there are no official guidelines within the EU on the possible environmental risks of human medicines. In 1994, a provisional draft directive (EU directive III/5504/94) was drawn up which detailed how the first phase of determining the environmental risks should be determined. The EU retracted this directive, however, before it took effect due to information being received from the US - which later turned out to be true - that the directives there were to become less stricter. Since 1999, the EU has been working together with the European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (EFPIA) on a directive relating to the assessment of the environmental risks. This directive would involve a calculation having to be made as to the expected environmental concentration (in surface water) on the basis of data on the expected use and the physical / chemical characteristics of the medicine. If available, data on the biodegradation will also be included. Ecotoxicological data are not required for this

environmental exposure assessment. If the concentration calculated for surface water exceeds a certain limit value (0.01 µg/l) a crude environmental effect analysis will be necessary. If the calculated concentration is lower than this limit value no additional ecotoxicological information will be necessary. The crude environmental effect analysis involves a PNEC being calculated on the basis of acute toxicity divided by a uncertainty margin of 1000. If the PEC/PNEC ratio is greater than 1, a detailed additional environmental effect analysis will be required. During this follow-up phase, a more detailed estimate of the expected concentration in various environmental compartments must be made and extra ecotoxicological data about the active substance and the most important metabolites must be submitted. The calculation in Phase I must be carried out for both the emitted substance and important metabolites (>20 % formed in people).

As already mentioned, the limit value for no danger is stated in the most recent EU draft directive as being a 'Predicted Environmental Concentration' (PEC) of 0.01 µg/l in surface water. In the previous version (Draft 4) of this draft directive dated 1994, this limit value was a factor 10 lower (0.001 µg/l). The draft directives assume that in the case of concentrations under the proposed limit values no negative effects can be expected for water organisms. The question is whether this assumption is justifiable for the medicines substance group with its specific effect mechanisms. Similarly to substances with an endocrine disrupting effect, such as Ethinyloestradiol, it is plausible that the specific pharmaceutical effect of medicines could harm water organisms even if in very low concentrations. The question is also whether the proposed limit value is worthwhile on the basis of just the use of acute toxicity data when determining the potential risks for water organisms which are exposed to (very) low concentrations of a cocktail of medicines over a long period of time (perhaps even throughout their lives).

In the United States, an official directive issued by the Food and Drug Administration (FDA) does exist on environment aspects and their relation to medicines being permitted. This directive also stipulates that a calculation first has to be made of the expected environmental concentration. The procedure to be followed for the calculation and additional research in the event that the limit value is exceeded is expounded upon in much more detail than in European legislation. The American directives are, however, much less strict than the provisional European directives. For example, the estimated concentration in the water to be discharged (estimated environmental concentration at point of entry) must not exceed 1 µg/l. Assuming a dilution factor of 10 to surface water, for example, this is equivalent to 0.1 µg/l. This is ten times higher than the proposed limit value in the most recent EU draft directive.

Table 0.1 Classification of the maximum concentrations measured into concentration classes, per matrix and type of medicine. Metabolites are shown in italics.

matrix type pharmaceutical	maximum > 10000 ng/l	maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > limit of detection	< limit of detection
municipal waste water						
blood lipid regulator / β -blockers		Bezafibrate <i>Clofibrac acid</i> <i>Fenofibrac acid</i> Gemfibrozil	Pentoxifylline			
anti-epileptic		Carbamezapine	Primidon			
analgetics	Ibuprofen Paracetamol <i>Salicyl acid</i>	Acetylsalicyl acid Diclofenac Dihydrocodein <i>Gentisic acid</i>	Indometacine Ketoprofen Naproxen Propifenazon			
oncolytics remaining substances		Methotrexate Hydrocodon	Cyclophosphamid Crotamiton Fenoprofen	Ifosfamide		
effluent STP						
blood lipid regulator / β -blockers		Bezafibrate <i>Clofibrac acid</i> <i>Fenofibrac acid</i> Gemfibrozil Metoprolol				
anti-epileptics analgetics		Carbamezapine Acetylsalicyl acid Diclofenac Dihydrocodein Ibuprofen <i>Ibuprofen-OH</i>	Phenazone <i>Gentisic acid</i> <i>Ibuprofen-COOH</i> Indometacine Ketoprofen Naproxen <i>Salicyl acid</i>			
oncolytics				Bleomycin Cyclophosphamid Ifosfamide		
antibiotics		Erythromycin Roxithromycin Sulfamethoxazole	Chloramphenol Clarithomycin Erythromycin Terbutalin Trimethoprim			
antidepressants iodinated contrast media remaining substances	Iopromide	Diatrizoate Iopamidol Acetaminophen Hydrocodon	Clenbuterol Sulbatamol	lothalamic acid Fenoterol	Ioxithalamic acid	Diazepam Fenoprofen Tolfenamine

Table 0.1 continued.

matrix type pharmaceutical	maximum > 10000 ng/l	maximum > 1000 ng/l	maximum > 100 ng/l	maximum > 10 ng/l	maximum > limit of detection	< limit of detection
surface water						
blood lipid regulator / β -blockers		Bezafibrate Bisoprolol <i>Clofibric acid</i> Metoprolol	Carazolol Fenofibrate <i>Fenofibric acid</i> Gemfibrozil Pentoxifylline Propranolol	Betaxolol Timolol	Clofibrate Nadolol	Etofibrate
anti-epileptics analgetics		Carbamazepine Detroproxyphene Diclofenac <i>Gentisic acid</i> <i>Ibuprofen-OH</i> <i>Propyfenazon</i> <i>Salicyl acid</i>	Acetylsalicyl acid Fenazon Ibuprofen Indometacine Naproxen	<i>Ibuprofen-COOH</i>		Paracetamol
oncologytics				Bleomycin		Cyclophosphamid Ifosfamide Methotrexate
groundwater						
blood lipid regulator / β -blockers analgetics		Clofibric acid Phenazone	Ibuprofen Propyphenazone Diclofenac	Fenofibrate		Clofibrate
iodinated contrast media		several substances				
tapwater						
blood lipid regulator / β -blockers			<i>Clofibric acid</i> Fenofibrate			Betaxolol Bezafibrate Bisoprolol Carazolol Clofibrate Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol
anti-epileptics analgetics						Carbamezepine Diclofenac Ibuprofen Paracetamol <i>Salicyl acid</i>
oncologytics				Bleomycin		Ifosfamide Methotrexate
antibiotics						Erythromycin Sulfamethoxazole
antidepressants iodinated contrast media				Diazepam Diatrizoate Iopamidol Iopromide Iothalamic acid		Ioxithalamic acid
remaining substances						Clenbuterol Terbutalin Salbutamol

Conclusions

- The use of human medicines results in contamination of the surface water and groundwater and incidental contamination of drinking water. In surface water, the maximum measured concentrations of human medicines are between the detection limit and several hundreds ng/l, with several substances peaking above the µg/l. In raw sewage water and effluents from sewage treatment plants, the concentrations are higher. Human medicines are not, or scarcely, present in drinking water (a couple of ng/l).
- High concentrations of the anti-epileptic Carbamazepine and Clofibric acid, i.e. a metabolite of the few fibrates, are present in almost all matrices. The presence of Clofibric acid, but not Carbamazepine, was also demonstrated in drinking water.
- On the basis of the sometimes very low concentrations of human medicines in drinking water and the known possible detrimental side effects for people if used, the expectation is that consumption of drinking water will not affect people's health. There is an extremely large margin between the maximum therapeutic dosage and the sporadic concentrations in drinking water shown (factor 10⁶).
- Aquatic organisms will be exposed to (very) low concentrations of a number of human medicines as well as metabolites over a long period of time, possibly throughout their lives, in the surface water.
- There is still too little (public) information available on the presence in surface water and the possible effects of low concentrations of human medicines and the resulting metabolites in the water environment to enable a good estimate of the risks as far as the water environment is concerned.
- This lack of knowledge concerning the presence in the aquatic environment and chronic toxicity of the initial substances and metabolites, but above all the possible specific pharmacological effect of medicines on non-target organisms, justifies further investigation into the possible negative effects for water organisms caused by human medicines
- The usual acute toxicity tests are expected to be insufficient for the detection of potential chronic and specific effects on water organisms as a result of the release of human medicines into the (water) environment. A more realistic estimate of the possible environmental risks can perhaps be given by means of chronic (toxicity) tests. These tests are also, for the time being, insufficiently specific to provide definitive answers with regard to the working mechanisms. In addition to tests, which have been specially developed for endocrine disrupting, biological tests for other specific working mechanisms are not yet available.
- The admittance policy with regard to human medicines in the Netherlands and the EU only lays down the possible side effects and negative effects on humans. No legal basis yet exists and there are no official guidelines for determining the possible risks for the

(water) environment resulting from the use of human medicines. Within the EU, work is currently being carried out on a draft directive. However, the expected effectiveness of this draft directive is questionable as far as the protection of the (water) environment is concerned. In the initial phase, an estimate of the concentration of human medicines in the (water) environment would be sufficient. If the expected environmental concentration is under a certain limiting value, no ecotoxicological information will have to be submitted by law. It is not inconceivable that even low concentrations of medicines may have a negative effect on non-target (water) organisms precisely due to their specific working mechanisms.

- The knowledge related to the environmental risks of the various human medicine substance groups can be summarised as follows:

type pharmaceutical	use as human pharmaceutical	concentration in surface water	biodegradability	availability ecotoxicological data
blood lipid regulators / β -blockers	+ ¹	+	-	a, b ²
antiepileptics	+	+	-	a, b
analgetics	++	-	+	a, b
oncolytics	--	--	--	a, c
antibiotics	+	-	-	a, b, c
antidepressants	?	?	?	d
iodinated contrast media	?	++	--	a, b

¹ ++ = very high, + = high, - = low and -- = very low

² a = acute toxicity, b = chronic toxicity, c = genotoxicity, d = specific pharmacological effect

- This literary study provides a good insight into the potential problem areas and possible problematic substances within the materials group 'human medicines' for water environment, but does not provide any answer to the question of which materials actually constitute a problem and which ones require priority attention.

Recommendations for a follow-up

As regards the future, the following are ecotoxicological, policy and research-technical recommendations which would help to gain a better overview of the potential side effects on the aquatic environment of the use of human medicines or at least focus attention on potential side effects.

- Prioritisation of problem substances

In the event of a lack of ecotoxicological data, potential problem substances will, in the first instance, be selected on the basis of the use of medicines in the Netherlands. This should not only involve the medical substances emitted but also the most important

metabolites formed. Possible points of departure may be the substances reported on in international literature and the information regarding possible side effects for people in the event of long-term use that is issued when the medicines are authorised. Efforts to establish links with internationally selected substances may have the negative consequence of the focus remaining on the same substances all the time without any insight being created into the (environmental) relevance of these substances with regard to other human medicines used but not yet researched in the Netherlands. The side effects for people referred to may, in some cases, only provide an indication of the possible relevance for the (water) environment. A worst-case exposure assessment may serve as a first step for a general assessment of the risks. This would provide a basis for a more detailed elaboration of the assessment of the risks on the basis of metabolic transfer into people and biological degradation, adsorption and evaporation in a sewage treatment plant or from surface water.

- Chemical monitoring.

If in the event of a worst-case estimate an exposure concentration is calculated for a medicine which is greater than the detection limit of the analysis method, a chemical measurement campaign can provide additional insight into the actual concentrations which occur in the various matrices of sewage water, sewage treatment plant effluent, surface water, groundwater and drinking water.

- Generic risk analysis for the water environment.

The concentrations of medicines measured will be combined with ecotoxicological measuring data to provide an indication of the environmental risk. The ecotoxicological research should however link up with the period of exposure in the environment and the time required for the effect to become noticeable. Because water organisms in surface water will be continuously exposed to (very) low concentrations of various medicines, chronic (toxicity) tests would appear to be the most suitable. A combination of a number of chronic toxicity tests will allow a wide-spectrum risk analysis to be carried out that is independent of the specific effect mechanisms of the various medicines.

- Specific risk analysis for the water environment.

Due to the often very specific pharmacological effect mechanisms of medicines, it is conceivable that possible specific effects will occur even at very low concentrations. A possible risk analysis should be explicitly linked to the type of effect mechanism of a group of medicines, as for example the effect of the hormone or immune system. Such biological testing methods are currently not, or only partially, available. It is recommended that an assessment is made of which specific pharmacological effect mechanisms can affect aquatic organisms and that specific biological test methods are developed which can be used in the future when screening the active substances emitted from medicines and the metabolites formed. These newly developed testing methods can also be used in the future for the biological monitoring of water systems in addition to the collection of chemical concentration data.

- Resistance development.

It is also desirable for attention to be paid to the consequences of low concentrations of antibiotics on water organisms, such as resistance development.

- International cooperation.

In view of the complexity of a usable risk analysis for medicines in the context of water organisms as well as comparable investigations into the problems and requests for research in the countries around us, international cooperation and correlation within the EU would obviously be a good idea. The international results could be used in the future in the further interpretation of the definitive European directive for the environmental risk assessment in relation to human medicine authorisation.

1 Inleiding

Het is de taak van waterleidingbedrijven en waterkwaliteitsbeheerders om een goede kwaliteit van het drinkwater cq oppervlaktewater te waarborgen. Daarbij gaat de aandacht tevens uit naar stofgroepen die, door een hoog verbruik, mogelijk in de vorm van micro-verontreinigingen aanwezig kunnen zijn in water. Over het algemeen is weinig bekend over het daadwerkelijk voorkomen én de mogelijke risico's van micro-verontreinigingen. Eén van de mogelijke groepen micro-verontreinigingen zijn geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden door mens en dier uitgescheiden in de urine of feces en kunnen op deze wijze via diverse routes in het milieu terecht komen.

De aandacht voor het vóórkomen van geneesmiddelen in het milieu is van zeer recente datum. In het verleden heeft het onderzoek naar geneesmiddelen zich vrijwel uitsluitend gericht op de werkzaamheid van de stof, het metabolisme in de mens, en op de mogelijke bijwerkingen en interacties van de geneesmiddelen onderling. De gevolgen van het gebruik van geneesmiddelen voor het milieu en de verspreiding in het milieu zijn lange tijd onderbelicht gebleven. Het gevolg daarvan is dat van veel stoffen geen, of erg weinig informatie bestaat over hun voorkomen, afbraak en de mogelijke effecten op het milieu. In Duitsland, het land dat het meest actief is op het gebied van metingen van concentraties van geneesmiddelen in het milieu, zijn volgens de 'Rode Lijst' (Rote Liste, 1996) circa 2900 middelen toegelaten. Daarvan is tot op heden nog geen 2 % onderzocht op aanwezigheid in het milieu (Ternes, 1998a). Volgens Kümmerer (Kümmerer, 2000) zijn er tot 1990 50.000 middelen toegelaten, waarvan 90 % van het gebruiksvolume toe te schrijven is aan 2700 middelen. Deze 2700 middelen bevatten 900 actieve stoffen. Onder andere vanuit de zorg voor een goede waterkwaliteit krijgen de mogelijke milieu-effecten van geneesmiddelen vanuit de onderzoekswereld in toenemende mate aandacht.

In 1997 is in opdracht van de projectgroep Stofstudies van de Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA)¹ een inventariserende studie uitgevoerd naar de aanwezigheid en risico's van geneesmiddelen in drink-, grond- en oppervlaktewater en de mogelijke consequenties voor de drinkwaterbereiding (Derksen & de Poorter, 1997). Onder geneesmiddelen werden in deze studie humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven verstaan. De studie richtte zich met name op het stroomgebied van Rijn en Maas in Nederland en België. Uit deze studie bleek dat, afgezien van een beperkt aantal metingen in met name Duitsland, er eigenlijk nog erg weinig bekend was over de aanwezigheid van geneesmiddelen in het milieu én over de mogelijke risico's van lage concentraties (ng/l tot enkele µg/l) geneesmiddelen voor de mens en milieu.

Na de afronding van dit project is de belangstelling voor het onderwerp sterk gegroeid, onder andere naar aanleiding van aanvullende meetresultaten uit Duitsland. Uit deze metingen bleek dat de meeste van de onderzochte geneesmiddelen in effluent van rioolwaterzuiveringsinrichtingen (rwzi) kon worden aangetoond in concentraties in de range van ng/l tot enkele µg/l. Een aantal middelen bleek in lage concentraties (ng/l niveau) tevens aantoonbaar in oppervlaktewater en een enkel middel bleek zelfs aantoonbaar in drinkwater, weliswaar in zeer lage concentraties (enkele ng/l). Mede op grond van deze resultaten, is de meetinspanning naar geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en drinkwater de afgelopen twee jaar sterk toegenomen. Reden voor het RIWA om een vervolgstudie naar de aanwezigheid en de mogelijke risico's van humane geneesmiddelen te laten uitvoeren (voor een motivatie van de beperking tot humane geneesmiddelen, zie paragraaf 2.1).

Inmiddels was er tevens vanuit het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA) belangstelling getoond voor onderzoek naar de aanwezigheid en risico's van geneesmiddelen in oppervlaktewater. De insteek van het RIZA is de zorg voor de kwaliteit van oppervlaktewater, inclusief mogelijke negatieve effecten voor de natuur in het oppervlaktewater op korte en lange termijn.

Beide projecten zijn gecombineerd tot één gezamenlijk project. Belangrijkste doel van beide instituten is om meer inzicht te krijgen in mogelijke probleemstoffen voor Nederland. Op basis van meetgegevens en/of concentratieschattingen kan bepaald worden op welke stoffen een toekomstige (meet)inspanning zich het beste kan richten. Dit hoofddoel en een aantal subdoelen kunnen worden omschreven met de volgende onderzoeksvragen:

1. Wat is de wetgeving ten aanzien van ecotoxicologische aspecten bij toelating van humane geneesmiddelen?
Deze vraag zal zich beperken tot de wetgeving in Nederland, de Europese Unie en de Verenigde Staten.

¹ De projectgroep Stofstudies van het RIWA laat onderzoek uitvoeren naar stofgroepen die vanuit de drinkwateroptiek mogelijk interessant of belangrijk zijn.

2. Wat is de verspreidingsroute van humane geneesmiddelen in het aquatische milieu?
3. Welke gehalten aan humane geneesmiddelen zijn aangetoond in rioolwater, oppervlaktewater en grondwater?
4. Welke analysemethoden zijn bruikbaar om lage concentraties humane geneesmiddelen in riool-, oppervlakte- en grondwater te meten?
5. Wat zijn de mogelijke probleemstoffen waar een eventuele meetinspanning zich op zou moeten richten?
De vaststelling van mogelijke probleemstoffen zal onderbouwd worden met schattingen van concentraties in Nederland op basis van verbruiksgegevens.
6. Wat is bekend over de ecotoxiciteit van humane geneesmiddelen?
7. Wat zijn de risico's van lage concentraties geneesmiddelen in oppervlaktewater en grondwater voor mens en milieu?

De gegevens zijn verzameld door het raadplegen van medewerkers van relevante instellingen, door literatuurresearch en door zoekacties op Internet.

In hoofdstuk 2 zullen allereerst een aantal algemene aspecten van humane geneesmiddelen, zoals het type stoffen, gebruik, de verspreidingsroute in het milieu en de wetgeving ten aanzien van milieuaspecten van humane geneesmiddelen behandeld worden. In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van gemeten concentraties uit diverse onderzoeken en de gebruikte analysemethoden. In hoofdstuk 4 wordt de selectie van aandachtstoffen waarvoor verbruiksgegevens zijn opgevraagd gegeven. Op basis van verbruiksgegevens is een schatting gemaakt van te verwachten concentraties in influent van rwzi's en het oppervlaktewater in Nederland. Mogelijke effecten van humane geneesmiddelen (en met name de geselecteerde stoffen) in oppervlaktewater, grond- en drinkwater voor mens en milieu worden besproken in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 6 zijn de conclusies en aanbevelingen te vinden.

2 Algemene aspecten

In dit hoofdstuk komen een aantal aspecten van het gebruik van humane geneesmiddelen aan de orde, die van belang kunnen zijn voor de aanwezigheid en de mogelijke risico's van geneesmiddelen in oppervlakte-, grond- en drinkwater. Na een motivatie van de afperking van het onderzoek komen achtereenvolgens het type stoffen en gebruik, mogelijke bronnen en verspreidingsroute in het milieu en de wetgeving ten aanzien van milieuaspecten van humane geneesmiddelen aan de orde.

2.1 Motivatie afperking tot humane geneesmiddelen

Uit de eerder genoemde voorstudie (Derksen & de Poorter, 1997), die zich richtte op de aanwezigheid en risico's van humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven in oppervlakte-, grond- en drinkwater, bleek dat humane geneesmiddelen kwantitatief de belangrijkste bron van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater vormt. Humane geneesmiddelen worden na uitscheiding in urine en faeces via rioolwater en zuivering in een rwzi afgevoerd naar het oppervlaktewater. De belangrijkste verspreidingsroute van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven is via mest dat, al dan niet na tijdelijke opslag, op het land uitgereden wordt. Verspreiding naar het oppervlaktewater verloopt via oppervlakkige afstroming, uitspoeling en/of kwel van verontreinigd grondwater. Verwacht wordt dat deze concentraties diergeneesmiddelen in het oppervlaktewater over het algemeen lager zullen zijn dan van humane geneesmiddelen. Deze studie beperkt zich daarom tot humane geneesmiddelen.

Een stofgroep waar recentelijk veel onderzoek naar is verricht, zijn de stoffen met een hormonale werking (oestrogenen), waaronder 17α -ethinyloestradiol, een bestanddeel uit de anticonceptiepil. Aangezien deze stofgroep onder andere in de publicaties van de Gezondheidsraad

(1999), Belfroid *et al.* (2000) en Vethaak *et al.* (2000) uitvoerig is behandeld, wordt ze in deze studie buiten beschouwing gelaten.

2.2 Type middelen en gebruik

Humane geneesmiddelen betreft een hele diverse groep stoffen. Het grootste deel bestaat uit organische stoffen, van eenvoudig tot complex. Daarnaast zijn er veel stoffen op basis van zouten. Een indruk van de diversiteit aan stoffen kan gekregen worden aan de hand van de structuurformules in bijlage 1.

In algemene zin bestaat een geneesmiddel uit een werkzame stof (meestal in een lage concentratie, maar soms in concentraties tot 50 %) met daarnaast een aantal hulpstoffen om het medicijn hanteerbaar en doseerbaar te maken. Deze hulpstoffen zijn bijvoorbeeld melksuiker, cellulose, vaseline, stroop, suikers, sorbitol, smaakstoffen enzovoort (van der Meer *et al.*, 1992). Indien in dit rapport wordt gesproken over een geneesmiddel wordt hiermee de werkzame stof (ook wel actieve stof genoemd) bedoeld.

Actieve stoffen kunnen in een groot aantal formuleringen, dat wil zeggen een combinatie van toedieningsvorm (tablet, capsule, drankje, injectievloeistof, zalf enz.) en concentratie actieve stof, verwerkt worden.

In de Geneesmiddelenwet is vastgelegd dat alleen geregistreerde middelen gebruikt mogen worden. Voor elke formulering is een aparte registratie nodig. Aan de registratie van een middel gaat een hele reeks van onderzoeken vooraf, waarbij met name gelet wordt op de werkzaamheid en toxiciteit voor mens en dier.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) geeft elk kwartaal een overzicht uit van alle farmaceutische producten die in Nederland in de handel mogen zijn. Momenteel zijn circa 12000 formuleringen toegelaten (CBG, 1999). Op basis van een schatting uit het Repertorium 98/99 (Nefarma, 1999) betreft het hier circa 850 actieve stoffen (exclusief vitaminen, vaccins, kruiden en homeopatische middelen).

Het gebruik van geneesmiddelen valt in drie categorieën te onderscheiden: a) geneesmiddelen die uitsluitend op receptuur kunnen worden verkregen, b) geneesmiddelen die uitsluitend bij de apotheek zijn te verkrijgen en c) de zelfzorg-geneesmiddelen.

De belangrijkste gebruikers van humane geneesmiddelen zijn ziekenhuizen, verzorgings- en verpleegtehuizen en particuliere huishoudens.

Gegevens over de productie, verkoop en gebruik van geneesmiddelen worden bijgehouden door:

- IMS Health
Dit is een wereldwijde organisatie die zeer gedetailleerde gegevens over de farmaceutische industrie verzamelt, bewerkt en analyseert. De farmaceutische industrie levert gegevens over

verkoop en productie aan IMS Health en krijgt deze in bewerkte en geanalyseerde vorm terug. Deze gegevens worden door de farmaceutische industrie onder andere gebruikt voor het bepalen van marktstrategieën. De gegevens van IMS Health zijn in principe niet beschikbaar voor derden.

- Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK)
De SFK verzamelt gedetailleerde gegevens over het medicijngebruik in Nederland. Zij betreft haar informatie rechtstreeks van een apothekerspanel, waarbij 850 van de in totaal 1.547 openbare apotheken zijn aangesloten.
- Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS)
Het CBS voert regelmatig onderzoeken uit onder de Nederlandse bevolking, waaronder onderzoek naar het geneesmiddelengebruik.

De bovengenoemde organisaties drukken hun gegevens primair uit in guldens en/of aantal voorschriften. Voor de concentratie van een middel in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater en de mogelijke risico's daarvan, is niet zozeer het aantal voorschriften dan wel de hoeveelheid *actieve stof* die per jaar verbruikt wordt van belang. Deze gegevens worden berekend door het bedrijf IMS Health, maar zijn in principe niet voor derden beschikbaar. In dit onderzoek is echter, in samenwerking met de Farminform (het bedrijf waar IMS Health Nederland haar gegevens van betreft) en de betrokken producenten, toch inzicht gekregen in het verbruik aan actieve stof van een aantal middelen (zie hoofdstuk 4).

Hieronder zullen een aantal kenmerken van het geneesmiddelengebruik in Nederland besproken worden. In tabel 2.1 wordt de top 10 van meest voorgeschreven middelen weergegeven. In tabel 2.2 wordt het aantal voorschriften uitgesplitst naar anatomie, terwijl in tabel 2.3 de resultaten van een door het Centraal Bureau voor de Statistiek uitgevoerd interview naar het geneesmiddelengebruik onder de Nederlandse bevolking wordt samengevat. Het betreft een regelmatig uitgevoerde Gezondheidsenquête. Voor deze enquête wordt een representatieve steekproef van de bevolking² gevraagd of en zo ja welke geneesmiddelen ze in de 14 dagen voorafgaand aan het interview hebben gebruikt. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen voorgeschreven en niet voorgeschreven geneesmiddelen.

² Met uitzondering van de bevolking in inrichtingen en tehuizen (verzorgingshuizen, verpleeghuizen, instellingen voor gehandicapten, internaten, gevangenissen e.d.).

Tabel 2.1 Top tien van meest voorgeschreven middelen in Nederland in 1997 (SFK, 1998).

	geneesmiddel	type	vorm	voorschriften (miljoenen)
1	Paracetamol ¹	pijnstiller	tablet 500 mg	2,3
2	Oxazepam	rustgevend middel	tablet 10 mg	2,2
3	Diclofenac-natrium	pijnstiller, antireumatisch	tablet 50 mg	1,2
4	Acetylsalicylzuur ¹	pijnstiller, bloedverdunner	tablet 80 mg	1,2
5	Ethinylöestradïol/ levonorgestrel	anticonceptie	dragee	1,2
6	Temazepam	slaapmiddel	capsule 10 mg	1,2
7	Furosemide	diureticum	tablet 40 mg	1,1
8	Doxycyline	antibioticum	tablet 100 mg	1,0
9	Omeprazol	tegen maagzuur	capsule 20 mg	1,0
10	Temazepam	slaapmiddel	capsule 20 mg	0,8

1 Het merendeel van deze middelen wordt zonder voorschrift verkocht.

Tabel 2.2 Overzicht van het geneesmiddelengebruik in 1997, uitgesplitst naar anatomie, als percentage van het aantal voorschriften (SFK, 1998)

	anatomie	%	middelen worden gebruikt als / bij
1	centraal zenuwstelsel	21,1	pijnstillers, slaapmiddelen, antidepressiva e.d.
2	hart- en vaatstelsel	15,8	o.a. bloeddrukregulerende middelen
3	maagdarmstelsel	11,1	o.a. overtollig maagzuur
4	ademhalingsstelsel	9,7	o.a. astma, chronische longziekten
5	dermatologica	7,3	huidaandoeningen
6	urogenitale stelsel en geslachtshormonen	6,8	aandoeningen aan blaas, nieren, geslachtsorganen en anticonceptie
7	skeletspierstelsel	6,6	o.a. reuma, spierverslappers
8	systemische anti-microbiële middelen	6,4	infecties
9	bloed en bloedvormende organen	4,9	o.a. bloedverduunners, bloedarmoede
10	zintuigelijke organen	3,9	o.a. oogzalf, oorontsteking
11	overige	6,4	

Tabel 2.3 Medicijngebruik in Nederland in 1995/1996. Gegevens gebaseerd op de Gezondheidsenquête, gehouden door het Centraal Bureau voor de Statistiek, waarbij een steekproef van de bevolking wordt gevraagd naar het medicijngebruik in de twee weken voorafgaand aan het interview. Het medicijngebruik is, tenzij anders vermeld, uitgedrukt als % van gebruikers in twee weken (CBS, 1997)

type	voorgeschreven	niet voorgeschreven
totaal aantal gebruikers van medicijnen in de twee weken voorafgaand aan het interview (omgerekend naar de Nederlandse bevolking)	5,1 miljoen	4,5 miljoen
<i>medicijngebruik in de twee weken voorafgaand aan het interview, uitgesplitst naar type middel</i>		
pijn- en koortswerende middelen zoals aspirine	6,7	70,0
medicijnen tegen hoest, verkoudheid, griep, keelpijn enz.	5,5	11,8
versterkende middelen, zoals vitaminen, mineralen, tonica	3,8	10,2
medicijnen voor hart, bloedvaten of bloeddruk	30,1	0,1
plaspillen	6,6	-
laxeermiddelen	1,1	0,4
medicijnen voor maag- en darmklachten, spijsverteringsmiddelen	9,7	1,9
slaap- en kalmeringsmiddelen, middelen tegen zenuwen	11,7	1,4
antibiotica	6,2	-
medicijnen voor de huid (bij acne, eczeem, jeuk, roos, wonden)	9,7	1,3
medicijnen tegen reuma, gewrichtspijnen	7,9	1,0
medicijnen tegen allergie	6,5	-
medicijnen tegen astma	8,5	-
Hormonen	3,3	-
medicijnen tegen suikerziekte	5,4	-
medicijnen voor de ogen	3,6	-
homeopatische middelen	-	7,9
andere medicijnen	20,7	3,7
soort medicijn onbekend	2,1	0,6

Uit tabel 2.2 en 2.3 blijkt dat de meest voorgeschreven middelen ingrijpen op het centraal zenuwstelsel (pijnstillers, slaapmiddelen, antidepressiva en dergelijke), hart- en vaatstelsel (voornamelijk bloeddrukverlagende middelen) en maagdarmstelsel (onder andere middelen tegen een opgeblazen gevoel, misselijkheid, overtollig maagzuur, diarree, verstopping en suikerziekte).

Uit tabel 2.3 blijkt tevens dat ongeveer een derde van de Nederlandse bevolking op voorschrift van de dokter geneesmiddelen gebruikt. Iets minder dan een derde van de bevolking gebruikt niet voorgeschreven geneesmiddelen.

2.3 Bronnen en verspreidingsroutes

Er zijn 3 bronnen en emissieroutes aan te geven voor verontreiniging van het milieu met humane geneesmiddelen:

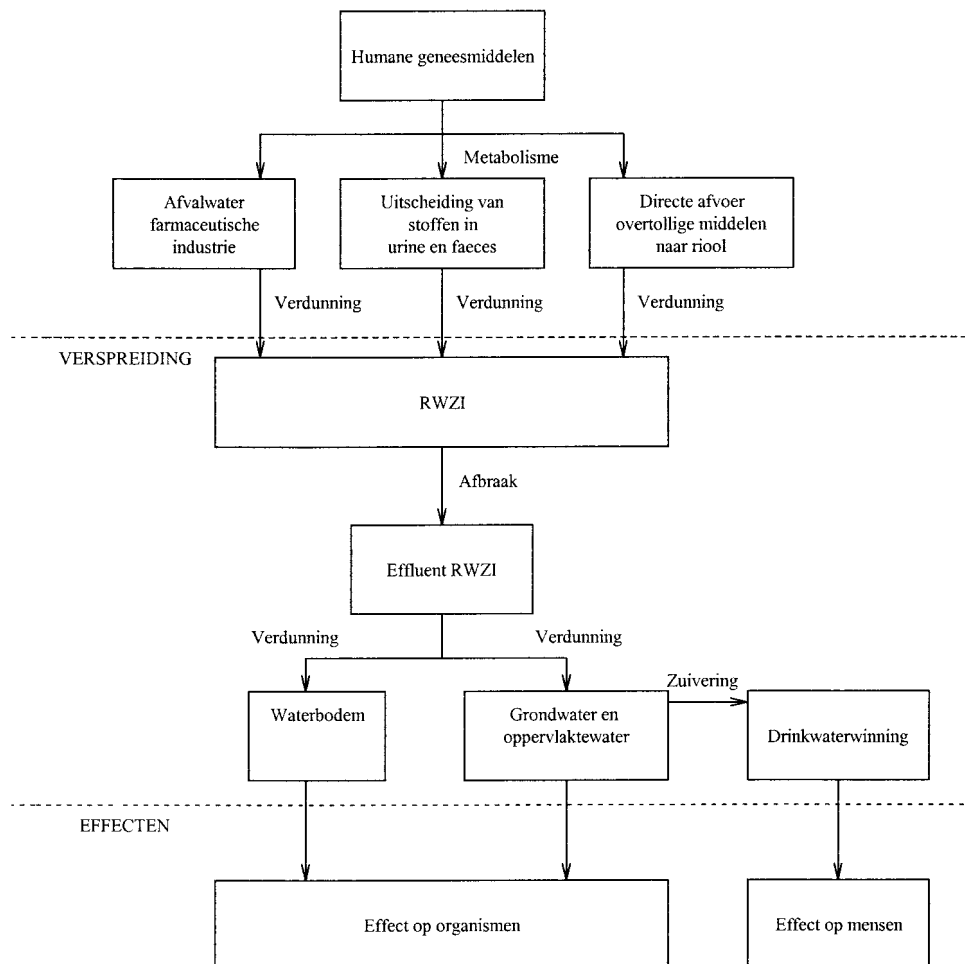
1. De industriële route
Afvalwater en vast afval dat bij de productie van geneesmiddelen vrijkomt;
2. De huishoudelijke route
Geneesmiddelen en hun metabolieten die bij het gebruik in urine en faeces worden uitgescheiden en zo via afvalwater van huishoudens, ziekenhuizen, verzorgings- en verpleeghuizen in het milieu terechtkomen;
3. De route van niet geconsumeerde geneesmiddelen.

Deze verspreidingroutes en hun bijbehorende bronnen zullen in paragraaf 2.3.1 t/m 2.3.3 afzonderlijk besproken worden. De belangrijkste route, namelijk lozing via het riool, wordt in figuur 2.1 weergegeven.

2.3.1 De industriële route

De totale chemische afvalstroom in Nederland in 1990 bedroeg 950.000 ton. Hieraan droeg de productie van cosmetica en medicijnen 1.500 ton per jaar (inclusief verpakking; 1,5 %) bij. Het afval dat ontstaat bij de productie van geneesmiddelen (actieve stof, vast en vloeibaar) wordt zorgvuldig ingezameld. Indien mogelijk worden actieve stoffen zoveel mogelijk teruggewonnen, vanwege milieubezwaarlijkheid en/of omdat de stoffen veel geld waard zijn. Wat overblijft wordt als gevaarlijk afval afgevoerd naar afvalverbrandingsinstallaties.

De hoeveelheid geneesmiddelen die door een producent geloosd wordt op het riool is laag in verhouding met andere industrieën (Richardson & Bowron, 1985). De ervaring is dat in batch-producties met het spoelwater ongeveer 0,2 % van de werkzame stof per batch wordt geloosd (Oranjewoud, 1999). Afhankelijk van de milieuschadelijkheid van de werkzame stof zal het eerste spoelwater niet worden geloosd, maar opgevangen en anderszins afgevoerd. Het afvalwater dat vrij komt bij de daaropvolgende spoelingen wordt doorgaans, al dan niet na een voorzuivering, op de riolering geloosd. In de rwzi wordt een deel van de verontreiniging afgebroken, komt een deel in het zuiveringsslib terecht en wordt een deel geloosd op het oppervlaktewater. De verdeling is in sterke mate afhankelijk van de adsorptie-eigenschappen en de afbreekbaarheid van het geneesmiddel in water.



Figuur 2.1 De belangrijkste bronnen en verspreidingsroutes van humane geneesmiddelen in het milieu.

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

Voor veel geneesmiddelen is het niet waarschijnlijk dat ze zowel de rwzi, het verblijf in het oppervlaktewater en het retentie bassin en de drinkwaterbereiding overleven als uitgangsstof (Richardson & Bowron, 1985). Bij gerichte metingen kon echter een aantal middelen (acetylsalicylzuur, bleomycine, clofibrinezuur, diazepam en fenofibraat; zie bijlage 4) wel degelijk in drinkwater worden aangetoond. Bovendien dient gerealiseerd te worden dat tot op heden slechts een zeer beperkt aantal geneesmiddelen is onderzocht op hun aanwezigheid in oppervlaktewater en drinkwater.

2.3.2 De huishoudelijke route

De diffuse uitstoot via de huishoudelijke route is kwantitatief gezien veel belangrijker dan de industriële route (Richardson & Bowron, 1985; Stumph *et al.*, 1996; Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Seel, 1998). Het reduceren van de diffuse verontreiniging door huishoudelijk gebruik is veel moeilijker dan het reduceren van de verspreiding bij de productie van geneesmiddelen.

Geneesmiddelen kunnen na toediening rechtstreeks worden uitgescheiden in urine of faeces (m.n. hydrofiele stoffen) of worden omgezet (m.n. polaire en lipofiele stoffen). De omzetting van een geneesmiddel in het lichaam bestaat gewoonlijk uit twee fasen: een eerste fase waarbij de stof wordt geoxydeerd, gereduceerd of gehydrolyseerd en een tweede fase waarbij de in de eerste fase ontstane afbraakproducten (metabolieten) worden gekoppeld aan enkele daarvoor beschikbare laagmoleculaire lichaamseigen stoffen. Dit laatste proces wordt conjugatie genoemd. De geconjugeerde stoffen worden in riolering en/of rwzi vaak weer biologisch geactiveerd. Voorbeelden van conjugatie zijn sulfidering, glucuronidatie, methylering of acetylering. Door conjugatie wordt de stof meestal beter wateroplosbaar en wordt eenvoudiger uitgescheiden. De meeste geneesmiddelen worden door metabolisme geïnactiveerd, maar er zijn ook middelen die hun werkzaamheid pas bereiken door metabolische omzetting. Ook kunnen metabolieten gevormd worden die meer toxisch zijn dan de uitgangsstof.

De manier van toediening heeft grote invloed op de opname en het metabolisme van het middel. Te onderscheiden zijn o.a. orale toediening in de vorm van pillen of drankjes, intraveneuze toediening (in de ader gespoten), intramusculair (in de spier gespoten) en subcutaan (onder de huid gespoten) (Grahame-Smith & Aronson, 1992). Bij orale toediening wordt een, soms aanzienlijk, deel van het middel, niet opgenomen en onveranderd in de feces uitgescheiden. Het opgenomen deel zal zich verspreiden in het lichaam, waar het middel gemetaboliseerd kan worden.

Uiteindelijk wordt het middel en zijn metabolieten uitgescheiden in feces en/of urine en komt zo in het rioolwater terecht, waarna het lot vergelijkbaar is met de geneesmiddelen die via de industriële route geloosd worden.

2.3.3 Niet geconsumeerde geneesmiddelen

Geneesmiddelen bevatten geen stoffen uit de zogenaamde ‘zwarte lijst’ boven concentraties die in het Besluit Aanwijzing Gevaarlijke Afvalstoffen worden genoemd. Restanten van geneesmiddelen worden daarom op basis van milieuschadelijkheid niet als klein chemisch afval beschouwd. Vanuit volksgezondheidsoverwegingen, dat wil zeggen om een verantwoorde verwijdering te bevorderen, worden ze echter wel via het circuit van klein chemisch afval ingezameld (van der Meer *et al.*, 1992).

In onderzoek door Blom *et al.* (1995), in opdracht van onder andere de farmaceutische industrie, is gebleken dat in Nederland 8,3 % van de receptplichtige geneesmiddelen niet gebruikt wordt. Over de vrij verkrijgbare geneesmiddelen zijn geen gegevens bekend. In tabel 2.4 wordt aangegeven wat de lotgevallen van niet gebruikte receptplichtige geneesmiddelen zijn.

Farmaceutische afval dat via de gemeentelijke afvoerkanalen als Klein Chemisch Afval (KCA) wordt ingezameld en het afval afkomstig van farmaceutische groothandel wordt verbrand in afvalverbrandingsinstallaties. De schatting van het aantal kilo's vaste medicijnen (inclusief verpakkingsmateriaal) dat via de apotheken naar de groothandel wordt teruggebracht en vervolgens verbrand bedraagt 260 ton per jaar. Dit is 3 % van de totale hoeveelheid geproduceerde medicijnen.

Uit tabel 2.4 blijkt dat van de niet gebruikte receptplichtige medicijnen het grootste deel retour gaat naar apotheek of als KCA wordt ingezameld en afgevoerd naar een verbrandingsinstallatie. Een deel wordt gestort en een deel belandt in het riool. Uit Blom *et al.* (1995) wordt niet duidelijk hoe groot het aandeel van de vloeibare retourgebrachte medicijnen is.

Tabel 2.4 Lotgevallen van niet gebruikte receptplichtige medicijnen in Nederland (Blom *et al.*, 1995). Percentages betreffen gewichtspercenten, waarbij het gewicht inclusief verpakking is.

route niet gebruikte medicijnen	% van totaal verkocht	% van niet gebruikt		% van retour apotheek	% van retour apotheek
retour apotheken	4,8	58	waarvan afvoer via:		
				vast	vloeibaar
			gemeentelijke inzameling	39	33
			riool	-	31
			groothandel	62	9
			onbekend	-	27
gemeentelijk klein chem. afval	1,3	16			
vuilniszak	0,7	9			
riool	0,3	3			
onbekend	1,2	14			
<i>totaal</i>	8,3	100		100	100

2.4 Wetgeving met betrekking tot milieuaspecten van geneesmiddelen

Een overzicht en introductie in Europese wetgeving en regelingen met betrekking tot geneesmiddelen wordt gegeven door Blasius & Cranz (1998). Ecotoxicologische aspecten van geneesmiddelen komen aan de orde bij toelating van nieuwe stoffen, verlenging van toelating van bestaande stoffen of toelating van nieuwe formuleringen van reeds toegelaten stoffen. De wetgeving met betrekking tot ecotoxicologische aspecten zal hieronder voor Europese Unie en de Verenigde Staten worden toegelicht. Voor een uitgebreidere toelichting op het wettelijk kader omtrent ecotoxicologische aspecten bij toelating van humane geneesmiddelen wordt verwezen naar Römcke *et al.* (1996) en Gärtner (1998).

Voor de overige milieuhygiënische wetgeving met betrekking tot humane geneesmiddelen kan in zijn algemeenheid gesteld worden dat er geen specifieke normen bestaan voor de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en/of drinkwater. Omdat het om zo'n complexe groep van stoffen gaat en de verspreiding in het milieu een diffuus karakter draagt, zijn dit soort normen op korte termijn ook niet te verwachten.

Om deze reden zijn door de Commissie Uitvoering Wet Verontreiniging Oppervlaktewater aan ziekenhuizen geen specifieke lozingseisen voor de categorie geneesmiddelen gesteld. Wel zijn er procedurehandelingen opgelegd om door 'good housekeeping' emissies zoveel mogelijk te beperken (b.v. apart inzamelen van oncolytica). Voor de farmaceutische industrie bestaan emissienormen, in de vorm van lozingseisen voor de industrie, die zijn vastgelegd in WVO-lozingsvergunningen

Resten van geneesmiddelen behoren formeel (volgens de wet) niet tot het Klein Chemisch Afval (KCA), maar vanuit milieuhygiënisch wordt er naar gestreefd ze toch als KCA in te zamelen en/of ze weer in te laten leveren bij de apotheken (zie paragraaf 2.3.3).

2.4.1 Milieuaspecten bij toelating van geneesmiddelen in de Europese Unie en Nederland

Basis voor de Europese regelgevingen op het gebied van geneesmiddelen vormt de richtlijn 65/65/EWG, aangevuld door de richtlijn 93/39/EG (art. 4.6) en richtlijn 75/318/EWG. In deze richtlijnen is vastgelegd dat in beginsel alleen geregistreerde geneesmiddelen mogen worden toegepast. Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en toxiciteit voor de mens. In Blasius & Cranz (1998) wordt aangegeven voor welk type middelen en welke omstandigheden registratie noodzakelijk is.

De afweging van de milieuaspecten bij de gecentraliseerde toelating van geneesmiddelen in Europa ligt in handen van het European

Medicines Evaluation Agency (EMA). Het EMA is een overkoepelend orgaan dat zich bezig houdt met alle aspecten van de toelating van humane en veterinaire geneesmiddelen en vormt het secretariaat voor onder andere het Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP). Zie voor meer informatie Blasius & Cranz (1998).

Naast een gecentraliseerde toelating kunnen geneesmiddelen ook in slechts één of meerdere landen worden toegelaten, waarbij voor elk land opnieuw een verzoek om toelating moet worden ingediend (gedecentraliseerde toelating). De afweging van de milieuaspecten bij de gedecentraliseerde methode ligt in Nederland in handen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Tot op heden bestaan er in de EU géén officiële richtlijnen met betrekking tot de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen. De beperkte fysisch-chemische gegevens die verstrekt moeten worden in het dossier ten behoeve van toelating van een middel, zoals wateroplosbaarheid, dampspanning, verdelingscoëfficiënt, pH-waarde, octanol/water en afbreekbaarheid, geven enig inzicht in de mogelijke verspreiding van een stof in het milieu en daarmee in de mogelijke milieucompartimenten waarin effecten zouden kunnen plaatsvinden.

Daarnaast is in het verleden door de Europese Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP) gewerkt aan conceptrichtlijnen, waarin een procedure voor het bepalen van de mogelijke milieurisico's van humane geneesmiddelen is uitgewerkt. De procedure voor de risicobeoordeling in de conceptrichtlijn komt neer op een inschatting van ecotoxicologische risico's in twee fasen. Fase I is beschreven in de EU-richtlijn III/5504/94 (European Commission, 1994). Deze conceptrichtlijn (Draft 4) is opgenomen in bijlage 2. Draft 4 was tot voor kort de laatste conceptversie van de richtlijn die openbaar verspreid is. Deze richtlijn zou 1 januari 1995 van kracht worden, maar is echter voor die tijd weer ingetrokken omdat er vanuit de Verenigde Staten berichten kwamen dat de richtlijnen aldaar minder streng zouden worden, hetgeen inderdaad gebeurd is. Ook de richtlijn voor Fase II, de EU-richtlijn III/5505/94, die zowel voor humane geneesmiddelen als diergeneesmiddelen bedoeld was, is ingetrokken in afwachting van meer duidelijkheid over de eisen waaraan de milieurisicobeoordeling bij toelating van humane geneesmiddelen aan moet voldoen.

Er ligt een verzoek van de European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations (EFPIA) om een einde te maken aan deze onduidelijke situatie en de uit de Verenigde Staten afkomstige richtlijn van de FDA (zie paragraaf 2.4.2) over te nemen. Mede na aanleiding van dit verzoek wordt sinds 1999 weer gewerkt aan een de richtlijn voor het bepalen van milieurisico's. Dit heeft recentelijk geleid tot een discussie-notitie CPMP/SWP/4447/00 van de EMA die rondgezonden is voor commentaar (EMA, 2001). Ook deze conceptrichtlijn ('Risk assessment of non-genetically modified organism containing medicinal products for human use') is opgenomen in bijlage 2.

De procedure voor de risicobeoordeling in genoemde conceptrichtlijnen beperkt zich in eerste instantie tot het berekenen van de te verwachten concentratie in het oppervlaktewater. Deze berekening moet zowel voor de uitgangsstof als voor belangrijke metabolieten (> 20 % gevormd

door de mens) uitgevoerd worden. De berekening wordt gebaseerd op gegevens over het te verwachten gebruik en fysische/chemische eigenschappen van de actieve componenten. Daarnaast worden ook gegevens over de afbraak onder milieumomstandigheden meegenomen indien deze bekend zijn. Ecotoxicologische data zijn bij deze blootstellingsberekening ('environmental exposure assessment') niet noodzakelijk. Als de berekende concentratie een bepaalde grenswaarde overschrijdt, is een ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling noodzakelijk. De grenswaarde voor geen gevaar ligt bij de meest recente conceptrichtlijn bij een PEC van 0,01 µg/l³ in oppervlaktewater. Ligt de berekende concentratie lager dan deze grenswaarde voor geen gevaar, dan is er geen aanvullende ecotoxicologische informatie vereist. Is de berekende concentratie hoger dan deze grenswaarde dan moet een ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling ('crude environmental effect analysis') uitgevoerd worden. Hierbij wordt een PNEC uitgerekend op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de ratio PEC/PNEC groter is dan 1, is er een gedetailleerd aanvullende ecotoxicologisch risico-beoordeling vereist. In deze vervolgfase dient een meer gedetailleerde inschatting van de te verwachten concentratie in diverse milieucompartmenten gemaakt te worden en dienen extra ecotoxicologische gegevens van de actieve stof en belangrijkste metabolieten overlegd te worden. De gewenste ecotoxicologische informatie kan sterk per actieve stof verschillen.

In de conceptrichtlijn wordt er van uit gegaan dat bij concentraties onder de voorgestelde grenswaarden geen negatieve effecten meer te verwachten zijn voor water- en bodemorganismen. Het is de vraag of deze aanname voor de stofgroep geneesmiddelen met haar specifieke werkingsmechanismen terecht is. Evenals bij stoffen met hormoonontregelende werking, zoals Ethinyloestradiol, is het aannemelijk dat geneesmiddelen door de specifieke farmaceutische werking al bij zeer lage concentraties nadelige effecten bij waterorganismen zouden kunnen veroorzaken. Ook is het de vraag of de voorgestelde grenswaarde op basis van alleen acute toxiciteitstesten wel zinvol is voor het vaststellen van potentiële risico's voor waterorganismen, die gedurende lang tijd (mogelijk zelfs levenslang) blootgesteld zijn aan (zeer) lage concentraties aan meerdere geneesmiddelen.

Voor het berekenen van de concentraties aan humane geneesmiddelen en voor een ruwe risicobeoordeling in andere compartimenten wordt aansluiting gezocht bij de EU-richtlijn voor diergeneesmiddelen EMEA/CVMP/055/95 ('Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-containing and Immunological Products').

Voor geneesmiddelen die stoffen bevatten die door genetisch gemodificeerde organismen zijn gesynthetiseerd of deze bevatten, bestaat een bijzonder risico. Voor deze stoffen bestaat een speciale richtlijn: Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMO's (III/5507/94).

³ In Draft 4 van de conceptrichtlijn lag deze grenswaarde nog op 0,001 µg/l.

2.4.2 Milieuaspecten bij toelating van geneesmiddelen in de Verenigde Staten

De wettelijke basis voor de bescherming van het milieu in de Verenigde Staten is vastgelegd in de National Environmental Policy Act (NEPA) uit 1969. In deze wet is vastgelegd dat de afweging van de milieuaspecten bij de toelating van geneesmiddelen in handen ligt van de 'Food and Drug Administration' (FDA). In de regelingen van de FDA is vastgelegd dat:

"Environmental Assessments (EAs) must be submitted as part of certain new drug applications (NDAs), abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, supplements to such applications, investigational new drug applications (INDs) and for various other actions, unless the action qualifies for categorical exclusion."

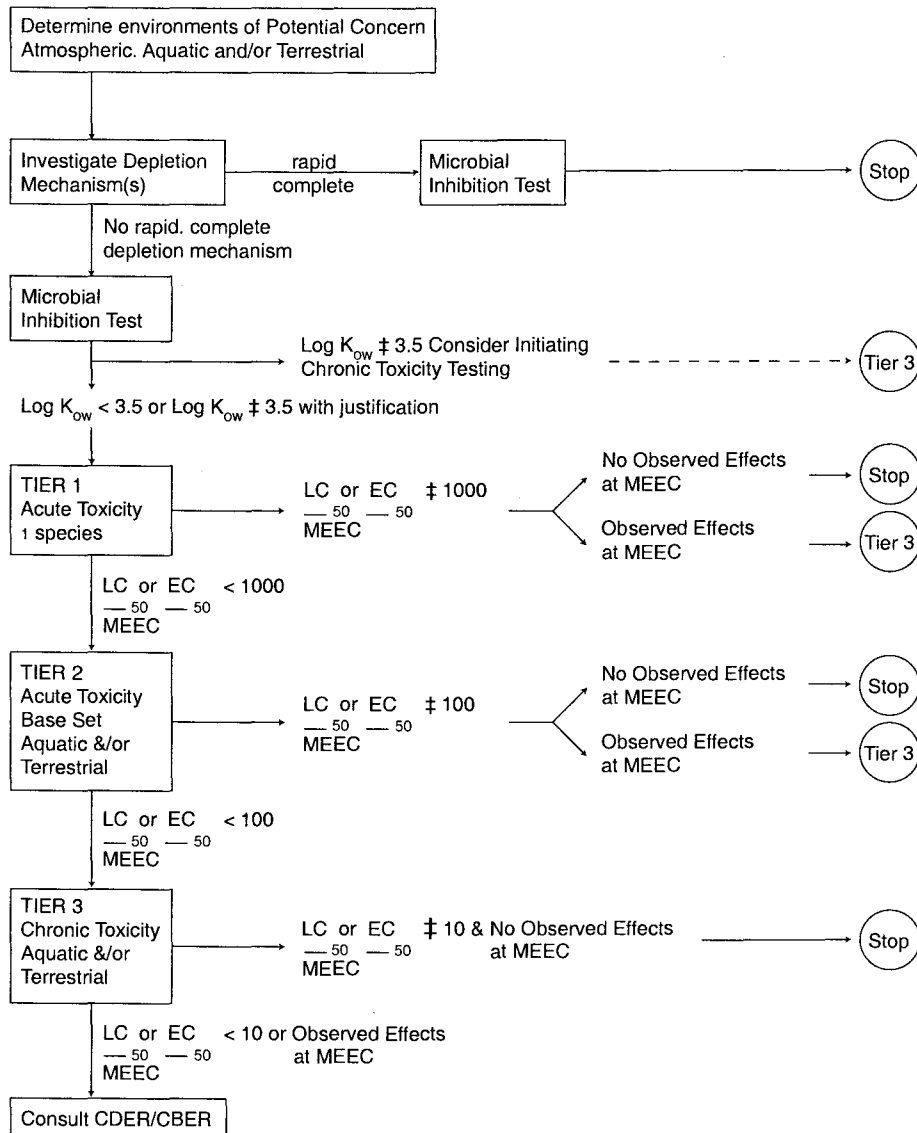
Een handleiding voor het uitvoeren van EAs wordt gegeven in de 'Guidance for industry. Environmental assessment of human drug and biologics applications' (FDA, 1998). Deze handleiding is opgenomen in bijlage 3. In de handleiding wordt onder andere aangegeven:

- Welke categorieën van geneesmiddelen zijn uitgesloten van de verplichting tot een EA;
- Wanneer een EA moet worden uitgevoerd;
- Waar een EA uit bestaat;
- Informatie over de milieuproblemen die humane geneesmiddelen en biologische producten kunnen veroorzaken;
- Welke test methoden gebruikt dienen te worden.

Categorieën van geneesmiddelen die zijn uitgesloten van de verplichting tot een EA zijn:

- Een nieuwe indiening van reeds geregistreerde middelen waarbij goedkeuring van de indiening niet leidt tot verhoogd gebruik van de actieve stof, maar waar wel in het verleden een EA is uitgevoerd;
- Een nieuwe indiening van reeds geregistreerde middelen waarbij goedkeuring van de indiening wel leidt tot verhoogd gebruik van de actieve stof, maar de geschatte concentratie in het effluent van een rwzi ('estimated environmental concentration at point of entry') niet boven 1 µg/l uit komt. Uitgaande van een verdunningsfactor van bijvoorbeeld 10 bij de overgang van effluent naar oppervlaktewater komt dit overeen met 0,1 µg/l. Deze grenswaarde is dus 10 maal hoger dan in de concept EU-richtlijn);
- Stoffen die van nature voorkomen, mits goedkeuring van de indiening de concentratie of verdeling van de stof en zijn metaboliëten of afbraakproducten in het milieu niet significant verandert;
- 'Investigational new drug applications' (INDs);
- Indiening van goedkeuring voor het verhandelen van biologische producten van voor transfusie geschikt menselijke bloed, bloed componenten of plasma.

Tiered Approach to Fate and Effects Testing



Note: MEEC = EEC or EIC whichever is greater

Figuur 2.2

Getrapte aanpak voor het bepalen van lotgevallen en milieueffecten van humane geneesmiddelen (FDA, 1998). De resultaten van dergelijk onderzoek dienen te worden aangeleverd door de fabrikant bij een verzoek om toelating in de Verenigde Staten. Verklaring gebruikte afkortingen: EIC = Expected Introduction Concentration (introdectie in het milieu via een rwzi); EEC = Expected Environmental Concentration (soms ook wel de Predicted Environmental Concentration (PEC) genoemd); MEEC = Maximum Expected Environmental Concentration; CDER = Center for Drug Evaluation and Research; CBER = Center for Biologics Evaluation and Research.

Een EA is noodzakelijk, tenzij de voorgenomen actie onder de hierboven genoemde uitzonderingsgevallen valt. Echter, als bijzondere omstandigheden aangeven dat de voorgenomen actie de kwaliteit van het menselijk milieu zou kunnen aantasten is toch een EA noodzakelijk. Dit is bijvoorbeeld het geval bij toename van het gebruik van de actieve stof (bijvoorbeeld bij hogere dosis of langere toedieningstijd), als de geschatte concentratie van een middel op het punt waar het in het oppervlaktewater terechtkomt hoger is dan 1 µg/l of voor stoffen waarvan vermoed wordt dat ze in de verwachte concentraties het milieu direct of indirect kunnen aantasten.

Een EA moet naast een aantal algemene zaken, zoals omschrijving van het middel en formulering, inzicht geven in de (verwachte) lotgevallen van het middel in het milieu, de mogelijke effecten, maatregelen om eventuele negatieve effecten van het middel in het milieu te voorkomen en mogelijke alternatieven voor het middel. Voor het testen van lotgevallen en effecten wordt een getrapte aanpak aanbevolen (zie figuur 2.2).

Geconcludeerd kan worden dat de Amerikaanse wetgeving met betrekking tot het meenemen van milieurisico's bij het toelaten van humane geneesmiddelen voor loopt bij de Europese wetgeving. De Amerikaanse richtlijnen zijn echter veel minder streng dan de voorlopige Europese richtlijnen. In de praktijk zijn er slechts zeer weinig middelen die boven de grenswaarde voor aanvullend ecotoxicologisch onderzoek uit komen volgens Kearns van het FDA in een interview aan Science News. In juli 1999 heeft het FDA daarom besloten dat de fabrikanten minder uitgebreide informatie hoeven aan te leveren. Deze situatie wordt door de US Environmental Protection Agency als ongewenst ervaren.

3 Meetgegevens en analysetechnieken

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van gemeten concentraties uit diverse onderzoeken en de gebruikte analysemethoden. In paragraaf 3.3 wordt ingegaan op de verwijdering van geneesmiddelen uit rioolwater en bij drinkwaterbereiding.

3.1 Metingen aan geneesmiddelen

Er zijn een aantal onderzoeksgroepen in Europa die de laatste paar jaren zeer actief zijn op het gebied van metingen van humane geneesmiddelen in het aquatische milieu en drinkwater. De belangrijkste onderzoeksgroepen zijn (in min of meer chronologische volgorde van aanvang van het onderzoek naar geneesmiddelen):

- ESWE-Institut für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH, Wiesbaden, Duitsland.
Onderzoek naar vele verschillende middelen, waaronder fibraten, β -blokkers, bronchospasmolytica, anti-reumatische middelen, analgetica (pijnstillers), antibiotica en röntgencontrastmiddelen in diverse matrices waaronder in- en effluenten van rwzi's, oppervlaktewater, oeverfiltraat en drinkwater.
- Technologiezentrum wasser (TZW), Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet (IAWR) en Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke (AWR).
Metingen van diverse middelen, waaronder fibraten, analgetica, Clofibrinezuur en Carbamezapine in de Rijn.
- Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Berlin, Duitsland.

Onderzoek naar diverse middelen, met name polaire stoffen, in diverse matrices.

- Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg, Duitsland.
Met name onderzoek naar het voorkomen en de afbreekbaarheid van oncolytica, antibiotica en röntgencontrastmiddelen.
- Research Laboratories, Schering AG, Berlijn Duitsland.
Onderzoek naar röntgencontrastmiddelen.
- Swiss Federal Research Station, Wädenswil, Zwitserland.
Onderzoek naar Clofibrinezuur in Zwitserse meren en de Noordzee en Diclofenac in rivieren en meren.
- Swiss Federal Institute for Environmental Science and Technology (EAWAG), Dübendorf, Zwitserland.
Onder andere onderzoek naar antibiotica (macroliden en sulfonamiden) in riool- en oppervlaktewater.
- Royal School of Pharmacy, Kopenhagen, Denemarken.
Onderzoek naar concentraties, gedrag en ecotoxiciteit van voornamelijk diergeneesmiddelen, maar ook van humane geneesmiddelen.
- RIWA, VEWIN en KIWA, Nederland
Onderzoek naar het voorkomen van enkele humane geneesmiddelen in Nederland en België.

Naast de verrichtte meetinspanning zijn er vijf uitgebreide literatuur reviews over milieuaspecten van humane (en veterinaire) geneesmiddelen uitgevoerd, waarin onder andere overzichten van meetgegevens worden gegeven. Deze zijn (in chronologische volgorde):

- Richardson & Bowron (1985)
Voor het eerst aangetoond dat geneesmiddelen voorkwamen in effluent van rwzi's
- Römbke *et al.* (1996)
Zeer uitgebreide literatuurstudie naar milieueffecten van humane en veterinaire geneesmiddelen in het milieu.
- Derksen & de Poorter (1996)
Inventariserende literatuurstudie naar de aanwezigheid en de risico's van humane en veterinaire geneesmiddelen in het aquatisch milieu.
- Halling-Sørensen *et al.* (1998)
Uitgebreid review artikel over humane en diergeneesmiddelen in het milieu.
- Daughton & Ternes (1999)
Uitgebreid samenvattend review artikel over geneesmiddelen en 'Personal Care Products' in het milieu.
- Ayscough *et al.* (2000)
Engelse review over humane geneesmiddelen in het milieu.

De studies van Römbke *et al.* (1996) en Derksen & de Poorter (1996) zijn tevens in opdracht van de Inspectie Milieuhygiëne, na aanleiding van een vraag van de Consumentenbond, samengevat en becommentarieerd in een RIVM-rapport door van Vlaardingen & Montforts (1999).

Daarnaast zijn er drie symposia geweest over humane (en veterinaire) geneesmiddelen in het milieu:

- Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt 4. juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Georganiseerd door: Hessische Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit; Wirtschaftsförderung Hessen Investitionsbank AG; Wasser Agentur Hessen & Hessische Landesanstalt für Umwelt. (Toussaint, 1998).
- Pharmaceuticals in the Environment. March 9, 2000, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- DIA Workshop on Environmental Risk Assessment of Non-GMO Phramaceuticals. February 12-13, 2001, Copthorne Tara Hotel, London. Georganiseerd door Drug Information Association, Zwitserland.

Tevens verschenen een tweetal Special Issues, gewijd aan geneesmiddelen in het milieu, van de volgende tijdschriften:

- The Science of the Total Environment Special Issue: Drugs and hormones as pollutants of the aquatic environment: determination and ecotoxicological impacts. January 1999, Vol. 225, no. 1&2.
- Chemosphere Special Issue: Drugs in the environment. April 2000, Vol. 40, no. 7.

Uit de informatie wordt duidelijk dat metingen voornamelijk hebben plaatsgevonden in Duitsland, waaronder in influent en effluent van rwzi's, in de rivieren de Rijn, de Elbe, de Main en de Ruhr, maar ook in de Noordzee en meren in Zwitserland. Ook in Nederland zijn recent op beperkte schaal gerichte metingen uitgevoerd (Mons *et al.*, 2000).

In bijlage 4 wordt een overzicht gegeven van de meetgegevens uit verschillende literatuurbronnen. Hierbij zijn de gegevens opgesplitst naar de matrix waarin de geneesmiddelen gemeten zijn. Onderscheiden zijn:

- effluent van ziekenhuizen of industrie;
- influent van rwzi;
- effluent van rwzi;
- afvalwater (niet nader aangeduid);
- oppervlaktewater;
- waterbodem;
- grondwater;

- oppervlaktewater tijdens behandeling tot drinkwater;
- drinkwater.

Gegevens over metingen in urine of faeces direct na uitscheiding en in huishoudelijk afvalwater werden niet in dit overzicht opgenomen.

De in de literatuur beschreven onderzochte middelen werden geselecteerd op basis van hun hoge verbruik, detectie bij lage concentraties en/of het chemisch kunnen identificeren van de actieve bestanddelen. De belangrijkste groepen van onderzochte stoffen zijn (in alfabetische volgorde):

- analgetica (pijnstillende middelen);
- antibiotica;
- anti-epileptica;
- β -blokkers (middelen tegen hoge bloeddruk en hartklachten);
- bronchospasmolytica (middelen tegen astma en soortgelijke aandoeningen);
- fibraten (cholesterol- en triglyceridereducerende middelen bij hart- en vaatziekten);
- joodhoudende röntgencontrastmiddelen;
- oncolytica (middelen die gebruikt worden bij de behandeling van kanker).

In tabel 3.1 is de frequentieverdeling van de meetgegevens uit bijlage 4 uitgesplitst naar matrix.

Uit deze tabel blijkt dat de meeste meetgegevens betrekking hebben op metingen in oppervlaktewater en in mindere mate in effluënten van rwzi's. In deze matrices werd ook het hoogste aantal middelen onderzocht. Metingen in sediment werden slechts in één literatuurreferentie beschreven, metingen in grondwater in twee. In totaal zijn in de geraadpleegde literatuur meetgegevens van 85 verschillende middelen en 10 verschillende metabolieten gerapporteerd. Het grootste deel van de middelen werd in meerdere matrices gemeten.

Tabel 3.1 Frequentieverdeling van alle meetgegevens uit bijlage 4 uitgesplitst naar matrix. Met aantal gegevens wordt het aantal afzonderlijk gerapporteerde metingen bedoeld (dat wil zeggen één gegeven is één regel in bijlage 4).

matrix	aantal gegevens	aantal middelen	aantal metabolieten
totaal	533	85	10
effluent ziekenhuis of industrie	22	18	0
<i>waarvan geschat</i>	16	15	
<i>waarvan gemeten</i>	6	5	
influent rwzi	43	24	5
<i>waarvan geschat</i>	5	5	0
<i>waarvan gemeten</i>	38	20	5
effluent rwzi	156	58	8
afvalwater (divers)	21	15	3
oppervlaktewater	223	64	9
waterbodem (sediment)	3	2	1
grondwater	12	>9	2
proceswater voor bereiding van drinkwater	11	10	1
drinkwater	43	31	2

De gegevens uit bijlage 4 zijn samengevat in tabel 3.2. In deze tabel is aangegeven in welke concentratieklasse de maximaal gemeten concentratie van een middel zich bevindt. Metabolieten zijn cursief weergegeven. De indeling is gebaseerd op de maximale gemeten concentratie omdat van de meeste metingen de mediaan meetwaarde niet gegeven is.

De gemeten concentraties in het (afval-)rioolwater en effluenten van rwzi's, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater variëren van ng/l tot enkele µg/l. De hoogste uitschieter is een concentratie Carbamazepine, een middel tegen epileptie, van 2,5 mg/l in effluent van de farmaceutische industrie. De algemene trend is dat de concentraties afnemen gaandeweg de route van effluent van ziekenhuizen en industrie, in- en effluent van rwzi's, oppervlaktewater en drinkwater. In oppervlaktewater liggen de concentraties van de meeste middelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l, met uitschieters van enkele middelen tot boven de µg/l. Deze concentraties in het oppervlaktewater zijn in dezelfde orde grootte als in de literatuur beschreven concentraties van pesticiden (Ternes, 1998a). Echter, omdat geneesmiddelen het hele jaar door worden gebruikt zullen de jaarlijkse vrachten aan geneesmiddelen hoger zijn dan die van pesticiden.

De aangetoonde gehalten geneesmiddelen in rivieren hangen in sterke mate samen met het aandeel rwzi effluent dat in de rivier wordt geloosd (Ternes, 1998b; Seel, 1998). Dit aandeel is in Duitsland meestal enkele tientallen procenten, maar kan met name in grotere beken en kleine rivieren hoog oplopen tot wel 100 % in extreme gevallen bij lage waterstanden (Seel, 1998). In de benedenlopen van rivieren is het aandeel effluent van rwzi's in de rivier over het algemeen lager. In Nederland worden standaard verdunningen aangehouden voor lozing van effluënten van rwzi's naar oppervlaktewater: 3 voor een beek (aandeel 33 %), 10 voor een kanaal (aandeel 10 %) en 100 voor een grote rivier (aandeel 1 %), (Westphal, 1990). In grondwater werden relatief hoge concentraties gemeten, met name van Clofibrinezuur, met uitschieters tot 7.300 ng/l.

In drinkwater worden over het algemeen niet of nauwelijks (enkele ng/l) geneesmiddelen aangetoond. In aanvulling op bijlage 4 konden ook antibiotica, psychofarmaca, β -blokkers en bronchospasmytica niet in drinkwater worden aangetoond, ondanks lage detectielimieten tot onder 1 ng/l (Ternes, 1998a). Middelen die wel in drinkwater werden aangetoond zijn Acetylsalicylzuur, Bleomycine, Clofibrinezuur (een metabool van Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat), Fenofibraat, Diazepam, joodhoudende röntgencontrastmiddelen en sporadisch Bezafibraat, Diclofenac en Ibuprofen.

Bij vergelijking van de concentraties in oppervlaktewater en het daaruit bereide drinkwater blijkt over het algemeen een duidelijke concentratieafname waarneembaar (Hirsch *et al.*, 1996; Stumph *et al.*, 1996). Ook Haberer & Ternes (1996) en Mons *et al.* (2000) concluderen dat geneesmiddelen of hun metaboolen in drinkwater niet of slechts in zeer lage concentraties kunnen worden aangetoond.

Er dient benadrukt te worden dat het overgrote deel van de meetgegevens betrekking heeft op metingen in het buitenland, met name in Duitsland, maar ook in Zwitserland, Brazilië en de Verenigde Staten. Bij de vertaling van deze meetgegevens naar de Nederlandse situatie kunnen een aantal kritische kanttekeningen geplaatst worden. Allereerst zijn de plaats, omstandigheden en meetmethodes die gebruikt zijn in de geciteerde onderzoeken vaak niet te achterhalen. De relevantie van de gegevens voor de Nederlandse situatie is daarom moeilijk vast te stellen. Zo geldt bijvoorbeeld voor Duitsland dat effluënten van rwzi's vaak op relatief kleine wateren worden geloosd. Het aandeel gezuiverd afvalwater kan in deze kleinere wateren, met name in droge seizoenen, zeer hoog oplopen, waardoor de gemeten concentraties relatief hoog zullen zijn. In Nederland is de wateraanvoer constanter en wordt ook op grotere waterstromen geloosd, zodat verwacht mag worden dat de concentraties over het algemeen lager zullen zijn. Verder is het bekend dat de efficiency en dekkingsgraad van de waterzuivering in Nederland over het algemeen zeer goed is, hetgeen ook zou kunnen resulteren in lagere gehalten.

Tabel 3.2 Indeling van de maximaal gemeten concentraties in concentratieklassen, per matrix en type middel. Metabolieten zijn cursief weergegeven.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
effluent ziekenhuis of industrie						
anti-epileptica	Carbamezapine					
cytostatica		Cyclofosfamide		Ifosfamide		
antibiotica	Ciprofloxacine					
overig		Methaqualon				
influent rwzi						
hart- en vaatmiddelen fibraten, betablockers		Bezafibraat <i>Clofibrinezuur</i> <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil	Pentoxifylline			
anti-epileptica		Carbamezapine	Primidon			
analgetica	Ibuprofen Paracetamol <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne <i>Gentisine zuur</i> <i>o-hydroxyhippurisch zuur</i>	Indometacine Ketoprofen Naproxen Propifenazon			
cytostatica overige middelen		Methotrexaat Hydrocodon	Cyclofosfamide Crotamiton Fenoprofen	Ifosfamide		

Tabel 3.2 Vervolg.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
effluent rwzi						
hart- en vaatmiddelen		Bezafibraat Clofibrinezuur Fenofibrinezuur Gemfibrozil Metoprolol	Betaxolol Bisoprolol Carazolol Propranolol	Nadolol Timolol		Clofibraat Etofibraat Fenofibraat
anti-epileptica analgetica	Salicylzuur (in 1977)	Carbamezapine Acetylsalicylzuur Diclofenac Dihydrocodeïne Ibuprofen Ibuprofen-OH	Fenazon Gentisine zuur Ibuprofen-COOH Indometacine Ketoprofen Naproxen Salicylzuur (in 1998)			<i>o</i> -hydroxyhippurisch zuur Paracetamol
cytostatica				Bleomycine Cyclofosfamide Ifosfamide		
antibiotica		Erythromycine-H2O Roxithromycine Sulfamethoxazol	Chloramphenicol Clarithromycine Clenbuterol Erythromycine Sulbutamol Terbutalin Trimethoprim			Cloxacilline Dicloxacilline Doxycycline Methicilline Nafcilline Oxacilline Oxytetracycline Penicilline G Penicilline V Sulfamethazine Tetracycline Diazepam
antidepressiva röntgencontrastmiddelen	Iopromide	Diatrizoaat Iopamidol		lothalamisch zuur	loxithalamisch zuur	
overige middelen		Acetaminofen Hydrocodon		Fenoterol		Fenoprofen Tolfenamine zuur

Tabel 3.2 Vervolg.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
oppervlaktewater						
hart- en vaatmiddelen		Bezafibraat Bisoprolol <i>Clofibrinezuur</i> Metoprolol	Carazolol Fenofibraat <i>Fenofibrinezuur</i> Gemfibrozil Pentoxifylline Propranolol	Betaxolol Timolol	Clofibraat Nadolol	Etofibraat
anti-epileptica analgetica		Carbamazepine Detropropoxyfeen Diclofenac <i>Gentisine zuur</i> <i>Ibuprofen-OH</i> Propyfenazon <i>Salicylzuur</i>	Acetylsalicylzuur Fenazon Ibuprofen Indometacine Naproxen	<i>Ibuprofen-COOH</i>		Paracetamol <i>o-hydroxyhippurisch zuur</i>
cytostatica				Bleomycine		Cyclofosfamide Ifosfamide Methotrexaat
antibiotica		Erythromycine Erythromycine-H2O Tetracycline (1983)	Clarithromycine Roxithromycine Sulfamethoxazol Trimethoprim	Chloramphenicol		Cloxacilline Dicloxacilline Doxycycline Methicilline Nafcilline Oxacilline Oxytetracycline Penicilline G Penicilline V Tetracycline (1999) Diazepam
anti-depressiva röntgencontrastmiddelen	lopamidol		Diatrizoaat Iopromide	Iomeprol Iothalamisch zuur Ioxithalamisch zuur	Medazepam	
overige middelen		Theofylline (1983)		Clenbuterol Fenoprofen Fenoterol Ketoprofen Salbutamol	Terbutalin	Tolfenamsich zuur

Tabel 3.2 Vervolg.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
grondwater						
hart- en vaatmiddelen		<i>Clofibrinezuur</i>		Fenofibraat		Clofibraat
analgetica		<i>Clofibrinezuur derivaat</i> Fenazon	Ibuprofen Propyfenazon			
röntgencontrastmiddelen		diverse				
overige middelen			Diclofenac			

Tabel 3.2 Vervolg.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
proceswater voor bereiding van drinkwater						
hart- en vaatmiddelen				Clofibrinezuur		Bezafibraat Fenofibraat Metoprolol
anti-epileptica analgetica			Carbamezapine			Ibuprofen Paracetamol
cytostatica antibiotica overige middelen			Sulfamethoxazol			Ifosfamide Erythromycine Diclofenac

Tabel 3.2 Vervolg.

	maximum >10000 ng/l	maximum >1000 ng/l	maximum >100 ng/l	maximum >10 ng/l	maximum >detectielimiet	maximum <detectielimiet
drinkwater						
hart- en vaatmiddelen			Clofibrinezuur Fenofibraat			Betaxolol Bezafibraat Bisoprolol Carazolol Clofibraat Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol
anti-epileptica analgetica			Acetylsalicylzuur			Carbamazepine Diclofenac Ibuprofen Paracetamol Salicylzuur
cytostatica				Bleomycine		Ifosfamide Methotrexaat
antibiotica						Erythromycine Sulfamethoxazol
antidepressiva röntgencontrastmiddelen				Diazepam Diatrizoaat Iopamidol Iopromide Iothalamisch zuur		Ioxithalamisch zuur
overige middelen						Clenbuterol Fenoterol Salbutamol Terbutalin

In Nederland zijn voor zover bekend slecht éénmaal gerichte metingen uitgevoerd naar het voorkomen van geneesmiddelen. Dit onderzoek wordt beschreven in Mons *et al.* (2000) en wordt hier uitgelicht. Het onderzoek is uitgevoerd door een consortium van RIWA, VEWIN en KIWA. De resultaten worden in tabel 3.3 samengevat. Uit deze tabel blijkt dat 7 van de 11 onderzochte geneesmiddelen in het effluent van beide rwzi's konden worden aangetoond. Metoprolol, Erythromycine, Carbamazepine en Diclofenac werden in alle effluentmonsters aangetoond.

In oppervlaktewater waren de concentraties over het algemeen lager. Carbamazepine werd in bijna alle oppervlaktewater monsters aangetroffen en was met een uitschieter concentratie van 310 ng/l ook de hoogste concentratie die in oppervlaktewater werd aangetoond. Paracetamol, Ifosfamide en Fenofibraat werden in oppervlaktewater niet aangetroffen.

In de monsters voor proceswater voor de bereiding van drinkwater werden genomen konden slechts drie van de elf middelen worden aangetoond, te weten Sulfamethoxazol, Clofibrinezuur en Ibuprofen. In drinkwater werden geen geneesmiddelen aangetoond. Bij deze resultaten dient wel opgemerkt te worden dat analysemethoden nog niet geoptimaliseerd zijn en dat voor sommige middelen (Paracetamol, Sulfamethoxazol en Ifosfamide) het percentage dat wordt teruggevonden erg laag is (0-20 %). De werkelijke concentraties zouden dus veel hoger (tot een factor 2-10) dan de weergegeven concentratie kunnen zijn. Voor een aantal middelen (Bezafibraat, Ibuprofen, Diclofenac en Fenofibraat) is het percentage dat wordt teruggevonden echter al vrij hoog (>75%).

Tabel 3.3 Samenvatting van de metingen naar het voorkomen van een aantal humane geneesmiddelen in Nederland en België (in ng/l; uit: Mons *et al.*, 2000); n = aantal metingen. Het aantal metingen van Paracetamol en Sulfamethoxazol is tweemaal hoger dan voor de overige middelen omdat deze in dezelfde monsters met twee verschillende methoden werden gemeten.

geneesmiddel	effluent rwzi	n	oppervlakte- water	n	tijdens/na behandeling tot drinkwater	n	drinkwater	n
Paracetamol	<100	4	<100	22	<100	8	<100	12
Sulfamethoxazol	<10 – 70	4	<10 – 70	22	<10 – 100	8	<10	12
Metoprolol	220 – 530	2	<10 – 30	11	<10	4	<10	6
Ifosfamide	<10	2	<10	11	<10	4	<10	6
Erythromycine	120 – 900	2	<10 – 30	11	<10	4	<10	6
Clofibrinezuur	<10 – 70	2	<10 – 30	11	<10 – 10	4	<10	6
Bezafibraat	<10 – 20	2	<10 – 40	11	<10	4	<10	6
Carbamazepine	580 – 870	2	<10 – 310	11	<10	4	<10	6
Ibuprofen	<10	2	<10 – 40	11	<10 – 190	4	<10	6
Diclofenac	100 – 280	2	<10 – 20	11	<10	4	<10	6
Fenofibraat	<10	2	<100	11	<100	4	<100	6

3.2 Beschikbare meettechnieken

Het overzicht van analysetechnieken is beperkt tot de lijst van geselecteerde stoffen waarvoor verbruiksgegevens zullen worden opgevraagd (deze lijst wordt in hoofdstuk 4 gepresenteerd). De gebruikte technieken staan in bijlage 5. Analysetechnieken voor andere middelen worden onder andere beschreven in Kalsch (1999) en Falter & Wilken (1999).

In meer algemene zin kan opgemerkt worden dat er een aantal meettechnieken beschikbaar zijn voor het meten van zeer lage concentraties (μg tot ng/l) geneesmiddelen:

- **GC/MS of GC/MS/MS**
Gebruikt voor onder ander bètablokkers, bronchospasmytica, fibraten, antireumatica en pijnstillers (Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996; Sachter *et al.*, 1998; Ternes *et al.*, 1998a, Heberer *et al.*, 1997, 1998; Buser *et al.*, 1998b en Steger-Hartmann *et al.*, 1996). Met GC/MS kunnen alleen stoffen gemeten worden die vluchtig zijn of makkelijk te derivatiseren zijn tot vluchtige stoffen. Dit betekent dat slechts 20 tot 25 % van de stoffen waarvan verwacht wordt dat ze in water aanwezig zijn met GC/MS gemeten kunnen worden (Richardson & Bowron, 1985).
- **LC/MS/MS**
Geschikt om monsters op een breed spectrum aan microverontreinigingen door te meten (persoonlijke mededeling dhr. Ruijten, Xenobiosis). Gebruikt door Ternes *et al.* (1998a) voor het meten van onder andere Carbamazepine en Cyclofosfamide. Ook gebruikt voor het meten van joodhoudende röntgencontrastmiddelen (Hirsch *et al.*, 2000).
- **HPLC**
Onder andere gebruikt voor het meten van de antibiotica Sulphamethoxazol, Tetracycline, Erythromycine en Theophylline (Watts *et al.*, 1983), Doxycyline en Erythromycine (Hirsch *et al.*, 1998) en Ciprofloxacin (Hartmann *et al.*, 1998).
- **Immunoassays (ELISA)**
Zeer gevoelig en specifiek, met name geschikt voor grotere moleculen (Richardson & Bowron, 1985; Aherne *et al.*, 1990).

Voorafgaand aan de analyse is meestal een vorm van extractie nodig. Voorbeelden van technieken die hier voor gebruikt kunnen worden zijn XAD-extractie, vaste fase extractie (SPE), gasstrippen en PE-extractie (Van Genderen *et al.*, 1994; Hirsch *et al.*, 1996; Stumpf *et al.*, 1996; Sachter *et al.*, 1998; Ternes *et al.*, 1998a, Heberer *et al.*, 1997, 1998; Buser *et al.*, 1998b en Steger-Hartmann *et al.*, 1996; persoonlijke mededeling dhr. Ruijten, Xenobiosis).

Voor de meeste metabolieten bestaan geen geschikte referentiestoffen, die voor een zinvolle methodeontwikkeling en voor het kwantificeren noodzakelijk zijn (Ternes, 1998a).

Hirsch (1998) stelt dat analysemethoden voor het aantonen van antibiotica voornamelijk worden ontwikkeld om concentraties van werkzame stoffen of metabolieten in enerzijds plasma of urine,

anderzijds in voedingsmiddelen zoals melk, vlees of vis vast te stellen. Het betreft met name vloeistofchromatografische methoden met UV-detectie. Ook LC/MS en LC/MS/MS technieken worden gebruikt. De inzet van gaschromatografische technieken voor de analyse van antibiotica wordt beperkt door ontoereikende thermische stabiliteit (bijvoorbeeld penicillines), een hoog molecuulgewicht (bijvoorbeeld macroliden) en/of een hoge polariteit (bijvoorbeeld tetracycline) (Hirsch, 1998). Door middel van GC/MS kunnen daarom slechts een beperkt aantal antibiotica worden aangetoond, zoals Chloramphenicol (Kijak, 1994) of Sulfamethazine (Cannavan *et al.*, 1996). Voor het analyseren van antibiotica-residuen in oppervlakte- en drinkwater zijn nauwelijks methoden beschreven. Watts *et al.* (1983) gebruikten opwerking met XAD-2 hars en vriesdroging, gevolgd door fractionering d.m.v. HPLC en detectie met massaspectrometrie. Deze techniek werd met succes gebruikt voor de analyse van erythromycine, tetracycline, methylxanthin en theophylline.

3.3 Verwijdering van geneesmiddelen bij zuiveringsstappen

De fabricage van geneesmiddelen geschiedt vaak in kleine hoeveelheden en discontinu. Geschat wordt, op basis van algemene ervaring in batch-producties, dat met het spoelwater ongeveer 0,2 % van de werkzame stof per batch wordt geloosd (Oranjewoud, 1999).

Afhankelijk van het type farmaceutische bedrijf en de werkzame stof kan het (batch)productieproces sterk variëren. Hierdoor zal ook de samenstelling van het afvalwater van dergelijke bedrijven onderling en in de tijd sterk wisselen (Polderman, 1984). Het scala aan geneesmiddelen dat via huishoudens en ziekenhuizen de rwzi bereikt, zal, hoewel het zeer veel verschillende stoffen betreft, veel constanter van samenstelling zijn.

Resten geneesmiddelen kunnen de zuivering in een biologische rwzi negatief beïnvloeden (Polderman, 1984). In rwzi's is de remmende werking van residuen van onder andere antibiotica, corticosteroïden, oncolytica en sulfonamiden op het zuiveringsproces aangetoond (diverse referenties uit Polderman, 1984). Uit een groot aantal studies blijkt echter dat het actief slib in rwzi's in staat is zeer complexe stoffen af te breken, mits het de tijd krijgt zich daarop in te stellen (Polderman, 1984). Na een gewenningsperiode verdwijnt de remming. Het is waarschijnlijk dat deze gewenning veroorzaakt wordt door een verschuiving in de soortensamenstelling van de microflora in het zuiveringsslib.

Met name de remmende eigenschappen van antibiotica op biologische rwzi's zijn veel onderzocht. Liebmann (1961) onderzocht de invloed van verschillende concentraties Penicilline, Streptomycine, Tetracycline, Chloortetracycline en Oxytetracycline op de gasproductie door slib. De sterkste inhibitie (25% minder gasvolume) trad op bij 2 g streptomycine per kg slib. De onderzoeker concludeerde hieruit dat de toxiciteit, ook bij deze hoge concentraties, nogal meevalt. Ook in

andere studies is gevonden dat antibiotica geen grote problemen veroorzaken. De betrekkelijke hoge resistentie van het actief slib in rwzi's voor toxische stoffen is te danken aan de gevarieerde samenstelling van dit slib.

Ook in een biologische rwzi worden de geneesmiddelen afhankelijk van het type verbinding voor een zeker percentage verwijderd, hetzij door afbraak, hetzij door adsorptie aan slib. Zo werden tijdens de rioolwaterzuivering voor diverse bètablokkers en bronchospasmodica verwijderingspercentages van 66 tot 96 % gemeld (Hirsch *et al.*, 1996). Ternes (1998b) vond voor een aantal bètablokkers, fibraten, analgetica en voor het anti-epilepticum Carbamazepine verwijderingspercentages variërend van 7 % voor Carbamazepine tot meer dan 99 % voor Salicylzuur. In rwzi's waarbij het aangevoerde rioolwater vermengd kan zijn met het van verhard oppervlak afstromend regenwater kan regenval echter tot een sterke daling van het zuiveringsrendement leiden (Ternes, 1998b).

Het is onduidelijk in hoeverre geneesmiddelen in de concentraties, zoals deze gemeten zijn in het influent van rwzi's, door toxische werking het zuiveringsproces remmen. Feit is wel dat, indien remming plaatsvindt, niet alleen de remmende stof slechter afbreekt maar ook alle andere stoffen minder goed worden verwijderd (Polderman, 1984). Dit geldt met name voor stoffen die toch al slecht afbreekbaar waren.

In drinkwater worden geneesmiddelen zoals eerder gemeld over het algemeen niet of nauwelijks aangetoond. De toegepaste filtratiestap met actief kool op het proceswater bij de bereiding van drinkwater lijkt daarom in staat de meeste middelen en metabolieten effectief te verwijderen.

4 Aandachtsstoffen

In dit hoofdstuk wordt voor 21 geselecteerde aandachtsstoffen op basis van verbruiksgegevens een schatting gemaakt van te verwachten concentraties in oppervlaktewater in Nederland.

Achtereenvolgens zullen de selectie van aandachtsstoffen, de berekeningswijze en de resultaten worden besproken. In paragraaf 4.3 en verder zullen de mogelijke risico's van een aantal aandachtsstoffen nader uitgewerkt worden.

4.1 Selectie van aandachtstoffen

In het kader van dit onderzoek zijn voor een beperkt aantal geneesmiddelen verbruiksgegevens opgevraagd. Helaas was het niet mogelijk om een overzicht te krijgen van een, naar verbruik gerangschikte, lijst van actieve stoffen van in Nederland toegelaten middelen. Er diende een lijst van stoffen aangeleverd te worden, waarna uitsluitend voor deze stoffen inzicht in de verbruiksgegevens is gegeven. De selectie heeft dus plaatsgevonden op basis van verwacht verbruik, hetgeen niet altijd overeen hoeft te komen met het werkelijke verbruik. Naast verbruik hebben een groot aantal andere argumenten meegespeeld.

Er zijn in totaal 21 stoffen geselecteerd, die in dit rapport aandachtsstoffen worden genoemd. In tabel 4.1 wordt een lijst van deze aandachtsstoffen plus argumentatie voor de keuze gepresenteerd. Deze lijst van stoffen is opgesteld op basis van middelen die in Nederland zijn goedgekeurd (Nefarma, 1999). Bij de keuze van aandachtsstoffen hebben één of meer van de volgende elementen meegespeeld:

- Actieve stof in middelen die dagelijks worden gebruikt met een hoge dagdosis (o.a. hart- en vaatmiddelen, anti-epileptica) of anderszins op grote schaal worden gebruikt (bijvoorbeeld Acetylsalicylzuur);

- Actieve stoffen die periodiek in een hoge dagdosis worden gebruikt (bijvoorbeeld antibiotica);
- Actieve stoffen of type middelen die in andere landen in influent of effluent van rwzi's, oppervlaktewater en/of grondwater zijn aangetoond;
- Bekendheid van het middel (waarin de actieve stof voorkomt) bij het 'grote publiek';
- Slechte afbreekbaarheid van de actieve stof aangetoond;
- Vorming van stabiele metabolieten;
- Actieve stoffen met een hoog risico (o.a. oncolytica);
- Actieve stoffen waarvoor resistentie en/of allergie kan ontstaan (antibiotica);
- Actieve stoffen die in veel toegestane middelen voorkomen;
- Per type werking van de actieve stof één vertegenwoordiger per type middel (bijvoorbeeld per type antibiotica of per type oncolytica)

De argumenten die in tabel 4.1 worden genoemd zijn de argumenten die op het moment van selectie hebben meegespeeld. Met nadruk wordt gesteld dat selectie van aandachtsstoffen op basis van bovenstaande criteria (verwacht verbruik, stabiliteit, toxiciteit) niet automatisch wil zeggen dat deze aandachtsstoffen ook daadwerkelijk de probleemstoffen zijn.

De verbruiksgegevens (= verkoop in Nederland) zijn opgevraagd via het bedrijf FarmInform. Dit bedrijf krijgt maandelijkse omzetgegevens aangeleverd van de farmaceutische industrie. Deze gegevens worden verwerkt door FarmInform en tevens doorgegeven aan IMS Health Nederland. Deze informatie wordt door de farmaceutische industrie onder andere gebruikt voor marketingdoeleinden. Voor het verstrekken van verbruiksgegevens hebben de individuele farmaceutische fabrikanten goedkeuring gegeven.

Na aanleiding van recente literatuurgegevens wordt in dit rapport ook aandacht besteed aan joodhoudende röntgencontrastmiddelen, anti-depressiva en middelen ter behandeling van impotentie. Voor deze middelen zijn destijds echter géén verbruiksgegevens opgevraagd.

Tabel 4.1 Selectie van aandachtstoffen.

actieve stof	toepassing	motivatie
Fibraten		
Bezafibraat Gemfibrozil Clofibraat	cholesterol- en triglyceride-reducerende middelen	<p>Dit type middelen worden dagelijks gedurende lange tijd gebruikt, in relatief hoge dagdosis. In Duitsland zijn diverse fibraten gemeten in rwzi's, oppervlaktewater en drinkwater.</p> <p>In Nederland is een beperkt aantal fibraten toegelaten (actieve stoffen): Bezafibraat, Gemfibrozil, Clofibraat en Ciprofibraat. Aanbevolen dagdosis is resp. 600 mg/dag, 1200 mg/dag en 100 mg/dag. De metabooliet van Clofibraat, Clofibrinezuur, blijkt zeer slecht afbreekbaar en blijkt in vele oppervlaktewateren in diverse Europese landen aantoonbaar te zijn. Clofibrinezuur is bovendien in Duitsland in drinkwater aangetoond in concentraties tot 270 ng/l. Bezafibraat en Gemfibrozil zijn beiden in Duitsland aangetoond in influent en effluent van rwzi's en in oppervlaktewater, waarbij de concentraties van Bezafibraat hoger waren dan die van Gemfibrozil. Ciprofibraat was in Duitsland niet opgenomen in het meetprogramma. Voor Bezafibraat, Gemfibrozil en Clofibrine zijn verbruiksgegevens opgevraagd.</p>
β-blokkers		
	middelen tegen hoge bloeddruk en andere hartklachten	β-blokkers zijn middelen die worden toegepast bij hoge bloeddruk en andere hartklachten. Dit betekent dat ze dagelijks gedurende lange tijd worden gebruikt. Er zijn in Nederland een groot aantal actieve stoffen die als β-blokker zijn toegestaan. Hiervan is er één uitgekozen.
Metoprolol		Deze actieve stof wordt in meerdere middelen toegepast in relatief hoge concentraties (100 - 400 mg/dag). In effluent van rwzi's aangetoond tot 2200 ng/l, in oppervlaktewater ook tot 2200 ng/l. Lijkt dus slecht af te breken. In drinkwater niet aangetoond.
Anti-epileptica		
		Middelen tegen epileptische aanvallen worden dagelijks in hoge dosis gebruikt. Er zijn in Nederland 12 actieve stoffen toegelaten. Hieruit zijn een drietal middelen gekozen, te weten:
Carbamazepine	anti-epilepticum	Deze actieve stof is aangetoond in 24 van de 26 monsters oppervlaktewater in Duitsland, tot 1100 ng/l, breekt zeer slecht af in de rwzi.
Valproïnezuur	anti-epilepticum	Er zijn in Nederland veel middelen toegestaan die deze actieve stof bevatten.

Tabel 4.1 Selectie van aandachtsstoffen (*vervolg*).

actieve stof	toepassing	motivatie
Analgetica		
	niet narcotische, anti-pyretische analgetica	Analgetica (pijnstillers) worden zeer veelvuldig gebruikt, zijn ook zonder recept verkrijgbaar. De dagdosis is relatief hoog. Deze actieve stoffen worden in veel verschillende producten verwerkt. Er zijn een aantal middelen uitgekozen die in veel producten verwerkt zijn, in andere landen in oppervlaktewater zijn aangetoond, een hoge dagdosis hebben en/of algemene bekendheid genieten.
Acetylsalicylzuur		Aangetoond in oppervlaktewater in Duitsland tot 340 ng/l, in rwzi-effluent tot 1500 ng/l. Lijkt goed afgebroken te worden. Geniet algemene bekendheid.
Paracetamol		In influent van de rwzi in Duitsland aangetoond in een concentratie van 26000 ng/l. Lijkt goed afgebroken te worden. Geniet algemene bekendheid.
Naproxen		Aangetoond in oppervlaktewater in Duitsland tot 390 ng/l, in rwzi-effluent tot 520 ng/l.
Ibuprofen		Aangetoond in oppervlaktewater in Duitsland tot 530 ng/l, in rwzi-effluent tot 3400 ng/l.
Diclofenac		Aangetoond in oppervlaktewater in Duitsland en Zwitserland tot 1200 ng/l, in rwzi-effluent tot 2100 ng/l.
Oncolytica		
		Oncolytica zijn middelen die gebruikt worden ter behandeling van kanker. Deze stofgroep bevat verschillende typen middelen, zoals alkylerende stoffen (Cyclofosfamide, Ifosfamide, Tamoxifen), antimetaboliëten (Fluoracil), anti-tumor antibiotica (Bleomycine, Mitomycine), topoisomeraseremmers (Etoposide) en overige oncolytica (Cisplatine). Omdat deze oncolytica ingrijpen op de celgroei en celdeling vormen zij een groep met een potentiëel hoog risico. Uit elk type is één middel geselecteerd.
Cyclofosfamide	alkylierend cytostaticum	Aangetoond in ziekenhuiseffluent tot 4500 ng/l, in enkele tientallen ng/l in effluent van een rwzi in Duitsland gemeten, niet in oppervlaktewater aangetoond, slecht afbreekbaar.
Bleomycine	cytostatisch antibioticum	De geschatte concentratie in ziekenhuiseffluent in Zwitserland ligt op 20 ng/l, in enkele tientallen ng/l in effluent van een rwzi en in rivierwater in Italië gemeten. Lijkt slecht af te breken.
Cisplatine	cytostaticum (platina)	Algemeen geldt dat de toxiciteit van cisplatine aanzienlijk groter is dan die van de gebruikelijke antineoplastische middelen. Wordt niet gemetaboliseerd. Geschatte concentratie in effluent van een ziekenhuis in Zwitserland 90 ng/l.

Tabel 4.1 Selectie van aandachtstoffen (*vervolg*).

actieve stof	toepassing	motivatie
Antibiotica		
		Er bestaan diverse groepen antibiotica, waarvan de belangrijkste binnen de humane geneesmiddelen zijn: tetracyclines, macrolides, penicillines, fluorochinolonen, nitrofuranen en cefalosporines en sulfonamiden. Antibiotica worden over het algemeen in relatief hoge dagdosissen gebruikt gedurende een periode van 5-7 dagen. Antibiotica kunnen resistentie en allergische reacties veroorzaken. Uit elke groep is één vertegenwoordiger gekozen.
Doxycycline	antibioticum uit de groep van tetracyclines	Er zijn in Nederland slechts enkele tetracyclines goedgekeurd. In de meeste producten wordt doxycycline verwerkt.
Erythromycine	antibioticum uit de groep van macrolides	Deze actieve stof uit de groep van macroliden is aangetoond in oppervlaktewater (~1000 ng/l). Wordt in meerdere producten toegepast.
Amoxicilline	antibioticum uit de groep van de breedwerkende penicillines	Belangrijkste breedwerkende penicilline dat is toegestaan in Nederland, wordt toegepast in meerdere producten. Zeer hoge concentratie in ziekenhuiseffluent in Zwitserland geschat (200.000 ng/l).
Ciprofloxacin	antibioticum uit de groep van fluorochinolonen	In hoge concentraties in ziekenhuiseffluent in Zwitserland gemeten (3000- 87000 ng/l). Verdacht genotoxisch.
Nitrofurantoïne	antibioticum uit de groep van nitrofuranen	Enig middel uit deze groep die voor humaan gebruik is toegestaan. Bij <i>E. coli</i> bacteriën en ratten is mutageniteit aangetoond. Wordt in werkzame concentraties uitgescheiden in urine.
Cefalexine	antibioticum uit de groep van de cefalosporines	Er zijn in Nederland 20 actieve stoffen uit deze groep toegelaten. Het aandeel dat onveranderd via de feces wordt uitgescheiden is daarom naar verwachting relatief hoog.
Sulfamethoxazol	antibioticum uit de groep van de sulfonamiden	Een van de weinige middelen uit deze groep die in Nederland zijn toegelaten. Metingen in het milieu hebben aangetoond dat de stof vrij stabiel is.

4.2 Schattingen van concentraties in het milieu

Voor de 21 geselecteerde aandachtstoffen zijn schattingen gemaakt van de concentraties in het oppervlaktewater volgens de methode uit de EU Draft Guideline III/5504/94 en discussienotitie CPMP/SWP/4447/00 (worst case berekening):

$$\text{PEC (g/l)} = \frac{A * (100 - R)}{365 * P * V * D * 100}$$

waarin:

- A (kg/jaar): verbruik per jaar (= verkoop in een bepaald gebied per jaar)
R (%): percentage verliezen door absorptie, vervluchtiging en afbraak in de rwzi en het milieu
P: aantal inwoners in een bepaald gebied
V (m³/dag): hoeveelheid geproduceerd afvalwater per persoon per dag
D: verdunningsfactor bij overgang van afvalwater naar oppervlaktewater

Voor de worst case berekeningen is het percentage verliezen (R) op 0% gesteld. Het gehalte is opgesplitst in het verwachte gehalte in beken, kanalen en rivieren, rekening houdend met verschillen in verdunning bij de overgang van effluent naar oppervlaktewater (verdunningsfactor D respectievelijk 3, 10 en 100). Voor P is het huidige aantal inwoners van Nederland (15,6 miljoen; Centraal Bureau voor de Statistiek) gebruikt, en voor V, het geproduceerd afvalwater per persoon, is 130 liter/dag (Centraal Bureau voor de Statistiek) gebruikt. Het verbruik van Bleomycinesulfaat was opgegeven in I.E, een maat voor de activiteit van een stof. Dit is teruggerekend naar kg/jaar met de aanname dat 1 mg drooggewicht Bleomycinesulfaat tenminste 1500 IE bevat (Boekema *et al.*, 1997).

De resultaten van de worst case berekeningen worden in tabel 4.2 gepresenteerd. In deze tabel zijn tevens ter vergelijking de in de literatuur vermelde gemeten concentraties opgenomen.

In de laatste conceptversies van de EU-richtlijn voor milieurisico evaluatie van geneesmiddelen is de grenswaarde op 0,01 µg/l in het oppervlaktewater gesteld. Uit de tabel blijkt dat, met uitzondering van de gehalten Bezafibraat, Clofibraat, Cefalexine en oncolytica in de grote rivieren, voor alle middelen deze grens overschreden wordt. Deze resultaten zijn enigszins in tegenstelling met de resultaten van Webb (2000a), die bij berekening van 'worst case' PEC's volgens vergelijkbare methode in Engeland maar voor 16 van de 67 onderzochte geneesmiddelen overschrijdingen vond. Deze discrepantie kan liggen in het feit dat er voor de Engelse situatie andere waarden voor de verschillende parameters, zoals verbruik per jaar, geproduceerd afvalwater per dag, zijn gebruikt.

Tabel 4.2 Worst case berekening van het verwachte gehalte in influent van de riwzi en in beken, kanalen en rivieren, alsmede in de literatuur vermelde gemeten concentraties in influent van riwzi's en oppervlaktewater (in diverse landen).

actieve stof	hoeveelheid (<kg/jaar)	conc. influent rwzi berekend (ng/l)	conc. influent rwzi gemeten (ng/l)	conc. beken berekend (ng/l)	conc. kanalen berekend (ng/l)	conc. grote rivieren berekend (ng/l)	conc. oppervlakte-water gemeten (ng/l)
Hart en vaatmiddelen							
Bezafibraat	294	396	tot 4400	132	40	4	<25 – 3100
Clofibraat	225	303	-	101	30	3	<0,5 - ~40
Gemfibrozil	5678	7644	tot 5500	2548	764	76	<5 – 510
Metoprolol	10078	13568	-	4523	1357	136	<3 – 2200
Anti-epileptica							
Carbamazepine	10813	14557	150 – 1760	4852	1456	146	<30 – 2100
Valproïnezuur	10540	14190	-	4730	1419	142	-
Analgetica							
Acetylsalicylzuur	27978	37666	3200	12555	3767	377	<10 – 340
Paracetamol	223372	300720	26000	100240	30072	3007	-
Naproxen	17559	23639	~650	7880	2364	236	<5 – 400
Ibuprofen	48008	64632	tot 12000	21544	6483	646	<5 – 530
Diclofenac	5596	7534	tot 6220	2511	753	75	<1 – 1200
Oncolytica							
Cyclofosfamide	92	124	<6 – 143	41	12	1	<10
Bleomycine (als sulfaat)	<128	172	-	57	17	2	<5 – 17
Cisplatine	0	0	-	0	0	0	-
Antibiotica							
Doxycycline ¹	903	1216	-	405	122	12	<50
Erythromycine ¹	1487	2002	-	667	200	20	~1000
Amoxicilline ¹	17974	24198	-	8066	2420	242	-
Ciprofloxacine	1589	2139	-	713	214	21	-
Nitrofurantoïne	725	976	-	325	98	10	-
Cefalexine ¹	63	85	-	28	8	1	-
Sulfamethoxazol ¹	4120	5547	-	1849	555	55	<10 - ~1000

¹ Deze middelen kennen ook veterinaire toepassingen. De gepresenteerde waarde betreft uitsluitend humaan gebruik.

- Geen meetwaarden bekend.

De waarden in de tabel zijn gebaseerd op de afzet aan ziekenhuizen, apotheken en drogisterijen in 1999.

Uit een vergelijking met de concentraties die gemeten zijn blijkt, zoals verwacht mag worden, in de meeste gevallen de gemeten concentraties (voor zover bekend) duidelijk onder de worst case schatting te liggen. Dit geldt zowel voor influent van rwzi's als voor oppervlaktewater. Uitzondering vormen Bezafibraat (voor rwzi en oppervlaktewater), Cyclofosfamide (alleen rwzi) en Erythromycine (alleen oppervlaktewater). Een verklaring hiervoor kan zijn dat de metingen betrekking hebben op andere landen, met name Duitsland, waar het verbruik van deze middelen hoger kan liggen dan in Nederland. Verder valt op dat de gemeten piekconcentraties in de meeste gevallen groter zijn de geschatte concentraties in grote rivieren.

4.3 Risicobeoordeling aandachtsstoffen

In deze paragraaf worden de milieurisico's van een aantal stofgroepen en specifieke aandachtsstoffen kort nader toegelicht. Voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de genoemde literatuurreferenties en naar hoofdstuk 5.

4.3.1 Hart- en vaatmiddelen

Hart- en vaatmiddelen en dan met name fibraten en bètablokkers, behoren tot de type middelen die het meest zijn onderzocht op hun voorkomen in het milieu. Hiervoor zijn een aantal redenen aan te voeren. Allereerst hebben hart- en vaatmiddelen een hoog verbruik, enerzijds doordat de dagdosis hoog is, anderzijds doordat de middelen dagelijks gedurende het hele jaar worden gebruikt. Daarnaast vormde het veelvuldig aantreffen van Clofibrinezuur aanleiding om meer onderzoek te verrichten naar het voorkomen van fibraten en andere hart- en vaatmiddelen in het milieu. Clofibrinezuur is een metaboliet van de middelen Clofibraat, Etofibraat en Etofylinclofibraat, die vanwege zijn gelijkenis met het herbicide Mecoprop veelvuldig bij routinematige metingen naar bestrijdingsmiddelen werd aangetroffen.

Hoewel hart- en vaatmiddelen tot in $\mu\text{g/l}$ worden aangetoond in effluent van rwzi's zijn de concentraties in oppervlaktewater op een enkele uitschieter na over het algemeen laag. Opmerkelijk uitzondering hierop vormt Clofibrinezuur. Het gebruik van de middelen waarvan Clofibrinezuur een metaboliet is ligt niet extreem hoog, maar het Clofibrinezuur blijkt slecht afbreekbaar te zijn en is aangetoond in vrijwel alle matrices, in- en effluent van rwzi's, rivieren, Noordzee, grondwater en zelfs drinkwater tot concentraties van 270 ng/l (Stan *et al.*, 1993; Heberer, 1995; Stumph *et al.*, 1996; Kalbfus, 1997; Sacher *et al.*, 1997; Heberer *et al.*, 1998; Buser & Miller, 1998; Sacher *et al.*, 1998; Ternes, 1998b; Stumph *et al.*, 1999). Het behoort tot de meest gerapporteerde stoffen bij metingen naar het voorkomen van geneesmiddelen in het milieu. Zoals reeds eerder vermeld wordt Clofibrinezuur ook in Nederland bij de normale screening van het Rijnwater bij Lobith en het Maaswater bij Eijsden herhaaldelijk

aangetoond. Ook Mons *et al.* (2000) toonde het middel in Nederland aan in effluent van rwzi's, in oppervlaktewater en in het proceswater voor de bereiding van drinkwater. Maximaal gemeten concentraties waren 70 ng/l.

Hignite & Azarnoff (1977) toonden Clofibrinezuur al in 1977 aan tijdens metingen van geneesmiddelen in het in- en effluent van een rwzi in Kansas. Zij concludeerden dat in de rwzi slechts 20 % van het Clofibrinezuur werd afgebroken. Ternes (1998b) vond een verwijderingspercentage van 51 % in de rwzi, terwijl Stumph *et al.* (1999) voor rwzi's in Brazilië een verwijderingspercentages tussen de 6-50 % rapporteerde. Deze cijfers geven de slechte afbreekbaarheid van Clofibrinezuur aan. Het feit dat Clofibrinezuur ook in drinkwater wordt aangetroffen geeft aan dat de gebruikte zuiveringsstap met actief kool niet geheel toereikend is om alle Clofibrinezuur te verwijderen.

De acute ecotoxiciteit van Clofibrinezuur is niet erg hoog en ligt voor diverse waterorganismen rond de 100 mg/l (Henschel *et al.*, 1997). Voor Clofibrinezuur-ethylester, wat waarschijnlijk een metaboliet van Clofibrinezuur is, wordt voor de reproductie van de watervlo *Daphnia magna* een $EC_{10, 21 \text{ dgn}}$ van 8,4 µg/l vermeld (Kopf, 1997). Clofibrinezuur wordt verdacht een hormoon ontregelende stof te zijn (Stahlschmidt-Allner, 1996). Er zijn géén aanwijzingen dat Clofibrinezuur ophoopt in organismen (Kalbfus, 1997). Clofibraat werd echter wel aangetoond in vissen in enkele µg/kg versgewicht (Kalbfus, 1997). Voor een gedegen ecologische risicobeoordeling zijn echter meer, met name chronische toxiciteitsgegevens en gegevens over specifieke toxiciteit nodig.

4.3.2 Anti-epileptica

Anti-epileptica worden dagelijks gebruikt in hoge dagdosis. Onderzoek naar het voorkomen van anti-epileptica in het milieu heeft zich met name gericht op Carbamazepine. Carbamazepine was het middel dat het meest frequent en in de hoogste concentraties werd waargenomen tijdens een studie door Ternes (1998b). Het middel werd gevonden in alle rwzi's en in het ontvangende oppervlaktewater met een maximum concentratie van 6,3 µg/l. Ook Sacher *et al.* (1997), Sacher *et al.* (1998) en Möhle *et al.* (1999) toonde de stof aan in hoge concentraties in diverse matrices. In het effluent van een farmaceutisch bedrijf werd een concentratie van maar liefst 2,5 mg/l gemeten (Sacher *et al.*, 1997). De stof wordt bovendien in Nederland ook bij de normale screening van het Rijnwater bij Lobith en het Maaswater bij Eijsden wel eens aangetoond. Ook Mons *et al.* (2000) troffen Carbamazepine aan in Nederland bij gerichte metingen in het effluent van de rwzi (tot 870 ng/l) en in 10 van de 11 onderzochte oppervlaktewater monsters. Het middel was met een uitschieter concentratie van 310 ng/l ook het middel dat in de hoogste concentratie in oppervlaktewater werd aangetoond. De toegepaste drinkwaterzuivering met actief kool bleek echter geschikt alle aanwezige Carbamazepine te verwijderen.

De hoge milieuconcentraties geven aan dat Carbamazepine slecht afbreekbaar is. Ternes (1998b) vond in de rwzi een verwijderingspercentage van slechts 7 %.

Over de ecotoxiciteit van Carbamazepine zijn geen gegevens gevonden. Een inschatting van het milieurisico van Carbamazepine is daarom niet mogelijk.

Gegevens over de ecotoxiciteit van overige anti-epileptica (Fenobarbital, Valproïnezuur en zijn analoog 2-en-valproïnezuur) geven aan dat deze niet erg acuut toxisch zijn.

4.3.3 Analgetica

Analgetica ofwel pijnstillers worden veelvuldig gebruikt in hoge dagdosis. Veel analgetica zijn ook zonder recept te verkrijgen.

Een van de bekendste analgetica is Acetylsalicylzuur. Dit middel is regelmatig aangetoond in rwzi's, maar wordt daar goed afgebroken. Ternes (1998b) vond een verwijderingspercentage van 81 % in de rwzi. Het middel is niet erg toxisch voor mens en milieu. De milieurisico's lijken dus gering.

Onderzoek heeft zich naast Acetylsalicylzuur met name gericht op Diclofenac, Indometacine, Ketoprofen, Ibuprofen en Propyfenazon (AWWR, 1996; Stumph *et al.*, 1996; Buser *et al.*, 1998; Ternes, 1998b; Möhle *et al.*, 1999; Buser *et al.*, 1998; Stumph *et al.*, 1999). Hoewel de concentraties in influent van de rwzi erg hoog zijn (tot ug/l) en een aantal middelen ook in oppervlaktewater in piekconcentraties van enkele honderden ng/l worden aangetoond, zijn ze in drinkwater niet meer aantoonbaar. Ze lijken daarmee redelijk goed afbreekbaar of verwijderbaar. Buser *et al.* (1998) vond voor Diclofenac een verwijderingspercentage in de rwzi van bijna 50 %. Mede op basis van gegevens over concentraties in oppervlaktewater concludeerden zijn dat voor Diclofenac fotodegradatie de belangrijkste afbraakroute is in oppervlaktewater. Buser *et al.* (1999) toonden aan dat ook Ibuprofen gemakkelijk wordt afgebroken. Er werden twee metaboliëten aangetoond: Ibuprofen-OH en Ibuprofen-COOH. Effectconcentraties voor Ibuprofen liggen in de orde grootte van enkele tientallen mg/l.

Hoewel Paracetamol een analgeticum is wat in grote hoeveelheden wordt gebruikt is er nauwelijks onderzoek verricht naar het voorkomen van de stof. Mons *et al.* (2000) kon de stof niet aantonen in effluent van rwzi's, in oppervlaktewater, in behandeld oppervlaktewater of in drinkwater in Nederland (detectielimiet 100 ng/l), hoewel hier wel bij opgemerkt moet worden dat de 'recovery rate' erg laag was (< 20%). Ook Ternes (1998b) kon Paracetamol niet aantonen in het effluent van een rwzi (detectielimiet 200 ng/l).

De analgetica Acetylsalicylzuur, Salicylzuur en Paracetamol zijn over het algemeen niet of niet erg toxisch ($EC_{50} > 10$ mg/l).

4.3.4 Oncolytica

Oncolytica zijn middelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker. Het verbruik van oncolytica is vanwege hun specifieke toepassing laag.

Oncolytica hebben het gemeenschappelijke kenmerk dat ze (tumor)cellen in hun groei remmen of doden door in te grijpen in de stofwisseling van de cel. De wijze waarop dit wordt bereikt kan echter zeer verschillend zijn (Boekema *et al.*, 1997).

Oncolytica worden niet alleen gebruikt voor de behandeling van kanker, ze zijn in vele gevallen zelf ook kankerverwekkend en bovendien zeer toxisch. De stoffen worden daarom apart ingezameld en afgevoerd, waarbij ze verbrand worden. Ook de urine en feces van patiënten wordt in de meeste gevallen apart ingezameld en afgevoerd. De verwachte concentraties in het milieu zullen daarom naar verwachting laag zijn.

Met betrekking tot de milieurisico's zijn oncolytica vooral onderzocht op hun aanwezigheid en afbreekbaarheid, met name door het Universiteitsziekenhuis van de Universiteit van Freiburg in Duitsland (Kümmerer *et al.*, 1996; Steger-Hartmann *et al.*, 1996; Kümmerer *et al.*, 1997; Steger-Hartmann *et al.*, 1997). Het betreft de middelen Cyclofosfamide en Ifosfamide. Beiden blijken niet biologisch afbreekbaar.

Over de ecotoxiciteit van oncolytica is weinig bekend. Cyclofosfamide en Ifosfamide lijken op basis van toxiciteitscontroles uit afbraaktesten niet erg toxisch voor bacteriën (Kümmerer *et al.*, 1996). Voor Bleomycine, Mitomycine en Flouracil worden echter al vanaf een concentratie van enkele tientallen µg/l toxische effecten bij bacteriën waargenomen (Hartmann *et al.*, 1998; Backhaus & Grimme, 1999). Hartmann *et al.* (1998) onderzochten enkele oncolytica op hun genotoxiciteit, en vond hier LOEC waarden van 0,05 mg/l (Bleomycine) en 1,25 mg/l (Cisplatina). In beide gevallen lagen deze waarden boven de theoretische berekende effluentconcentratie van het desbetreffende geneesmiddel.

Op basis van de huidige kennis is een goede inschatting van de milieurisico's van oncolytica niet te maken. Hoewel de nodige voorzorgen worden genomen om lozingen van oncolytica in het milieu te voorkomen, verdient deze stofgroep, mede gezien de specifieke werkingsmechanismen en de slechte afbreekbaarheid van enkele oncolytica, zeker aandacht.

4.3.5 Antibiotica

De hoeveelheid antibiotica die als diergeneesmiddel en/of veevoederadditief wordt toegepast ligt vele malen hoger dan de hoeveelheid die als humaan geneesmiddel wordt toegepast (Hirsch, 1998). Ondanks hun veelvuldige toepassing als geneesmiddel, worden de meeste antibiotica nauwelijks aangetoond in het aquatisch milieu.

Hirsch *et al.* (1998) onderzochten 18 verschillende antibiotica en metabolieten. Hiervan konden er slechts 5 in zowel rwzi effluent als oppervlaktewater aangetoond worden. In de onderzochte grondwatermonsters konden geen antibiotica worden aangetoond. Ook penicillines en tetracyclines konden niet worden aangetoond in watermonsters, hetzij vanwege hun hoge gevoeligheid voor hydrolyse, hetzij door het feit dat deze niet detecteerbaar zijn door binding aan zwevend stof of sediment (van tetracyclines is bekend dat ze sterk binden aan sediment en bodem). Mons *et al.* (2000) toonden in een inventariserend onderzoek de antibiotica Sulfamethoxazol en Erythromycine aan in effluent van rwzi's en in oppervlaktewater in Nederland in concentraties van enkele tientallen ng/l. In drinkwater konden de middelen niet meer worden aangetoond.

Voor antibiotica zijn relatief veel ecotoxiciteitsgegevens gevonden. Zoals verwacht mag worden zijn vooral bacteriën erg gevoelig. Effecten worden al aangetoond vanaf enkele µg/l. Daarnaast zijn ook algen en cyanobacteriën erg gevoelig voor antibiotica. Op basis van eigen onderzoek en literatuurgegevens concluderen Holten Lütshøft *et al.* (1999) dat algen een hogere gevoeligheid hebben voor antibiotica dan kreeftachtigen en vis. Dit wordt bevestigd door Lanzky & Halling-Sørensen (1997). Niet uit te sluiten is dat milieu-effecten op hogere organismen (kreeftachtigen en vissen) waarschijnlijk voornamelijk via indirecte effecten op algen zullen verlopen.

Verder blijkt de cyanobacterie *Microcystis aeruginosa* twee tot drie ordegrottes gevoeliger voor antibiotica dan de twee andere onderzochte algensoorten, de zoutwater soort *Rhodomonas salina* en de zoetwatersoort *Selenastrum capricornutum* (Holten Lütshøft *et al.*, 1999; Halling-Sørensen, 2000). Harrass *et al.* (1985) lieten zien dat de cyanobacterie *Microcystis aeruginosa* ongeveer een factor 10 gevoeliger was voor het antibioticum Streptomycine dan de zoetwateralg *Selenastrum capricornutum*. Voor een betere risico-evaluatie van antibiotica is het dus aan te raden ook cyanobacteriën als testorganisme in de testbatterij op te nemen.

Een groep antibiotica waar relatief veel onderzoek naar met name de genotoxiciteit is uitgevoerd zijn de fluorochinolonen. Fluorochinolonen zijn veel gebruikte antibiotica met een hoge antibacteriële activiteit. Voor deze groep van antibiotica is genotoxiciteit aangetoond (Mersch-Sundermann *et al.*, 1994). Enkele quinolones bleken daarbij een zeer genotoxisch in de SOS-Chromotest, dat wil zeggen hoge inductie van het SOS-repair systeem te veroorzaken. Sparfloxacin, de meest genotoxische fluorochinolone, bleek ongeveer 50 keer genotoxischer dan de positieve controle in de SOS-Chromotest (4-nitroquinoline-N-oxide) en ongeveer 3000 keer dan benzo(a)pyreen, een bekende mutagene en carcinogene stof. Ook Ciprofoxacin en Norfloxacin hebben zeer hoge genotoxiciteit, gevolgd door Rosoxacin, Ofloxacin, Fleroxacin en Enoxacin. Pipemisch zuur, Cinoxacin en Nalidixich zuur zijn slechts zwak genotoxisch. Mersch-Sundermann *et al.* (1994) toonden aan dat met het toenemen van de antibacteriële activiteit neemt ook de genotoxiciteit toe. Hartmann *et al.* (1998) en Hartmann *et al.* (1999) toonden aan dat de genotoxiciteit in de *Umu-C* test die gevonden werd in het afvalwater van een groot Zwitsers ziekenhuis en vijf Duitse

ziekenhuizen voornamelijk werd veroorzaakt door antibiotica uit de groep van de fluorochinolonen, en dan met name Ciprofloxacine.

Fluorochinolonen carboxyzuren zijn afbreekbaar door zonlicht in waterige oplossingen (Burhenne *et al.*, 1997a & Burhenne *et al.*, 1997 b in Al-Ahmad *et al.*, 1999). Bovendien zijn ze afbreekbaar door schimmels in de bodem (Martens *et al.* 1997 in Al-ahmad *et al.*,1999).

Daarnaast dient te worden vermeld dat door de toename van het gebruik van antibiotica de resistentie verspreiding onder o.a. pathogene bacteriën ook toeneemt. Dit fenomeen wordt door vele gezien als een groot probleem voor de volksgezondheid in de nabije toekomst.

Geconcludeerd kan worden dat er voor antibiotica te weinig gegevens zijn voor een goede ecotoxicologische risicobeoordeling. Het betreft zowel gegevens over het voorkomen in het milieu als gegevens over de chronische toxiciteit (Gezondheidsraad, 1998).

4.3.6 Antidepressiva

Over het voorkomen van antidepressiva in het milieu is nagenoeg niets bekend. Er is echter wel door verschillende mensen onderzoek verricht naar de ecotoxiciteit van anti-depressiva (Calleja *et al.*,1993; Fong, 1998; Fong *et al.*,1998; Lilius *et al.*,1994; Lilius *et al.*,1995 en Stoyanov *et al.*, 1987).

Eén belangrijke groep van antidepressiva, de 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitors' (SSRI's), waartoe onder andere de middelen Fluoxetine (Prozac), Fluvoxamine (Luvox) en Paroxetine (Paxil) behoren, springt er uit vanwege de zeer hoge ecotoxiciteit. Serotonine is betrokken bij de overdracht van signalen in de zenuwen in zowel gewervelde als ongewervelde dieren. Daarnaast is serotonine betrokken bij vele fysiologisch processen (Daughton & Ternes, 1999). SSRI's verhogen de werking van serotonine doordat ze voorkomen dat serotonine weer wordt opgenomen nadat het zijn werking heeft gedaan. De overdracht van signalen blijft daardoor voortduren.

Fong (1998) en Fong *et al.* (1998) onderzochten de effecten van SSRI's op de voorplanting van mosselen. Deze middelen bleken de reproductie van mosselen al bij lage concentraties te stimuleren. Het meest stimulerende middel was Fluvoxamine, dat bij mannetjes al bij 318 ng/l stimulatie van de reproductie veroorzaakte. SSRI's bleken de meest werkzame stimulanten van de reproductie in mosselen ooit gevonden.

Het is onduidelijk in welke concentraties SSRI's in het milieu voorkomen. De resultaten van het ecotoxicologisch onderzoek geven echter aan dat al bij zeer lage concentraties van SSRI's verstoring van het ecosysteem kan plaatsvinden.

4.3.7 Joodhoudende röntgencontrastmiddelen

Joodhoudende röntgencontrastmiddelen, waaronder Iohexol, Iopamidol, Iopromide, Iotrolan en Diatrizoaat worden gebruikt voor diagnosedoeleinden. Met behulp van de röntgencontrastmiddelen kunnen zachte weefsels door middel van röntgenstralen in beeld worden gebracht. De middelen worden in hoge dosis gebruikt. Wereldwijd wordt jaarlijks meer dan 3000 ton gebruikt (Kalsch, 1999). In de mens breken ze slecht af: 95 % wordt niet gemetaboliseerd weer uitgescheiden (Daughton & Ternes, 1999). Ze zijn in hoge concentraties in het milieu aangetroffen, met mediaanwaarden tot 490 ng/l voor Iopamidol en 230 ng/l voor Diatrizoaat in oppervlaktewater, met plaatselijk een piekconcentratie van maar liefst 100 µg/l Diatrizoaat (Ternes & Hirsch, 2000). Fysisch chemische data (wateroplosbaarheid, octanol/water verdelingscoëfficiënt en dampdruk) geven aan dat joodhoudende contrastmiddelen in de waterfase blijven, niet absorberen aan slib of sedimenten en niet ophopen in organismen (Steger-Hartmann *et al.*, 1998).

Joodhoudende röntgencontrastmiddelen zijn niet goed afbreekbaar in rwzi's en het milieu (Steger-Hartmann *et al.*, 1998; Steger-Hartmann *et al.*, 1999; Kalsch, 1999). Kalsch (1999) onderzocht de biologische afbreekbaarheid van Diatrizoaat en Iopromide. Diatrizoaat werd, na een adaptatieperiode langzaam omgezet, waarbij twee metabolieten werden aangetoond. Deze metabolieten bleken goed oplosbaar en onder aërobe omstandigheden stabiel. Onder anaërobe omstandigheden werden de metabolieten wel afgebroken. Ook van Iopromide werd in zowel watersedimentsystemen als in rivierwater langzame afbraak tot twee metabolieten aangetoond. Ook voor andere röntgencontrastmiddelen werd gerapporteerd dat ze slechts langzaam afbreken. Daarnaast blijken ze gevoelig voor fotodegradatie (Steger-Hartmann, 1998).

Acute ecotoxicologische effecten werden niet waargenomen in concentraties tot 10 g/l in testen met bacteriën, algen, kreeftachtigen en vissen. Ook werden er géén chronische effecten op de watervlo *Daphnia magna* waargenomen tot de hoogst geteste concentratie van 1 g/l (Steger-Hartmann *et al.*, 1998). Uit een vergelijking van de verwachte milieuconcentraties en de lage (acute) ecotoxiciteit kan gesteld worden dat ondanks het voorkomen in hoge concentraties in het milieu en de slechte afbreekbaarheid joodhoudende röntgencontrastmiddelen in water de milieurisico op korte termijn waarschijnlijk mee zullen vallen. Aangezien er onvoldoende chronische toxiciteitsdata (stoffen op slechts op één trofisch niveau getoetst) voorhanden is, kunnen er geen conclusies getrokken worden t.a.v. de mogelijke milieurisico's op langere termijn.

4.3.8 Middelen ter behandeling van impotentie

Al jarenlang worden verschillende middelen gebruikt ter behandeling van impotentie. De komst van vele nieuwe middelen, waaronder Viagra (Sildenafil citraat) heeft echter de aandacht voor dit type geneesmiddelen sterk doen toenemen. Dergelijke geneesmiddelen

hebben een zeer specifieke werking. Viagra bijvoorbeeld werkt door remming van het enzym fosfodiesterase dat er, via een aantal tussenstappen, voor zorgt dat de spieren ontspannen en de bloedstroom toeneemt. Over de mogelijke ecotoxicologische effecten is nagenoeg niets bekend. Het feit echter dat het middel ingrijpt op een algemeen enzym als fosfodiesterase, is een reden om bezorgd te zijn over mogelijke onbedoelde effecten van dit middel bij niet doelorganismen. Bovendien is de verwachting dat het verbruik van het middel de komende jaren zal toenemen, onder andere omdat het zonder recept via Internet verkrijgbaar is (Daughton & Ternes, 1999).

5 Risico's

5.1 Bepalen van de risico's

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

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

Het continue gebruik aan geneesmiddelen resulteert in een voortdurende emissie van geneesmiddelen gedurende het gehele jaar vanuit huishoudens via stedelijk rioolwater en rwzi's naar oppervlaktewater. Hoewel de individuele consumptie van mensen in de tijd sterk kan verschillen, wordt verwacht dat de samenstelling van de cocktail aan geneesmiddelen dat de rwzi verlaat, gedurende het jaar redelijk constant is. Er is dus sprake van langdurige blootstelling aan lage concentraties van een zeer groot aantal sterk uiteenlopende verbindingen.

Over de toxiciteit voor aquatische en terrestrische organismen zijn de gegevens schaars (Römbke *et al.*, 1996; Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Daughton & Ternes, 1999; Webb, 2000a; Jørgensen & Halling-Sørensen, 2000). De beschikbare ecotoxiciteitsgegevens hebben voornamelijk betrekking op kortdurende testen (<72 uur) met standaardorganismen (bacterie (Microtox™ test), alg en watervlo).

Voor de mens zijn wel veel gegevens bekend over kortdurige blootstelling aan hoge concentraties (zoals bij toedoening van een middel). Over langdurige blootstelling van de mens aan lage concentraties geneesmiddelen zijn de gegevens echter schaars.

Op basis van de literatuur kan gesteld worden dat de te verwachten concentraties laag zijn, in de orde van grootte van enkele ng/l in drinkwater en oppervlaktewater en enkele µg/l in het influent en effluent van de rioolwaterzuivering (zie bijlage 4). Op basis van een gemiddelde waterconsumptie van twee liter per dag (Richardson & Bowron, 1985) is de te verwachten dosis hooguit 1 µg/dag. Webb (2000a) berekende dat, uitgaande van een worst case benadering, de blootstelling via drinkwater gedurende een leven lang (d.w.z. 70 jaar) voor de meeste middelen minder dan een dagdosis is. Het risico voor de mens lijkt daarmee gering.

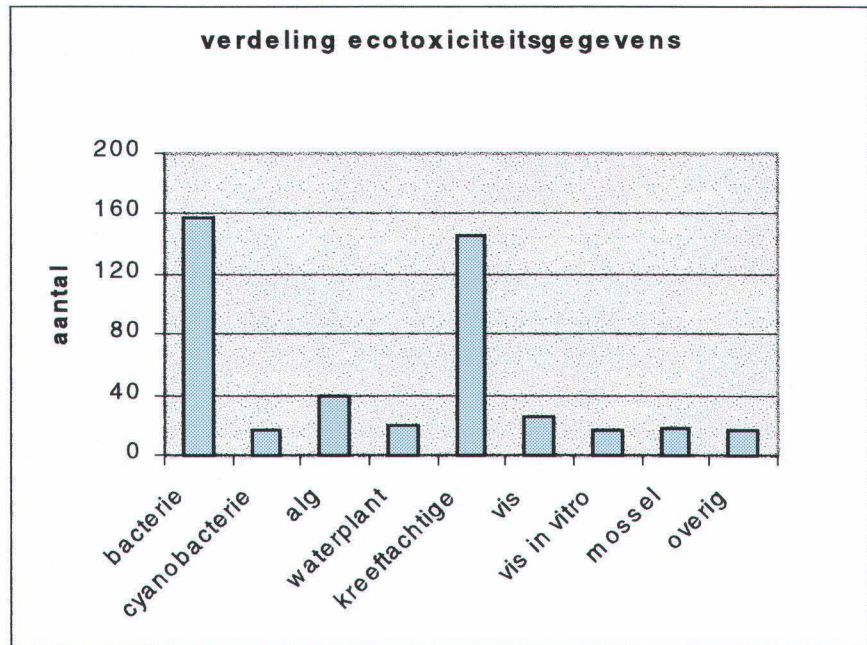
Uitgaande van de beperkte informatie is het echter moeilijk een exacte inschatting van de risico's van geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater voor mens en milieu te maken. Wel kan op basis van de concentratiegegevens een aantal aspecten aangegeven worden die bij lage concentraties *mogelijk* een rol kunnen spelen, te weten:

- ecotoxiciteit;
- mutageniteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit;
- resistentie-ontwikkeling van micro-organismen;
- allergische reacties bij mensen;
- endocriene werking.

Stoffen met een endocrien (hormonale) werking worden zoals in paragraaf 2.1 reeds aangegeven uitgebreid in andere publicaties behandeld en vallen dan ook buiten de reikwijdte van deze studie. De overige risico's worden in paragraaf 5.2 tot en met 5.6 nader uitgewerkt.

5.2 Ecotoxiciteit

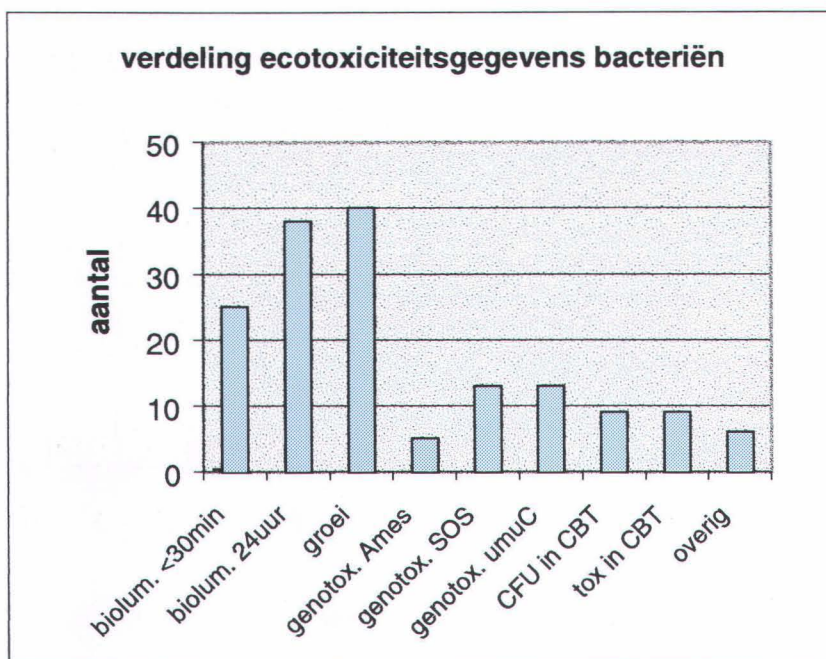
De ecotoxiciteitsdata die in de literatuur gevonden zijn worden in bijlage 6 weergegeven. In totaal zijn 456 gegevens gevonden voor 76 stoffen en 6 metabolieten. Voor een deel van de stoffen betreft dit meerdere effectniveaus (bijvoorbeeld een EC₁₀-, EC₅₀- en EC₉₀-waarde) voor hetzelfde organisme, afgeleid uit dezelfde basisgegevens. Het betreft voor het overgrote deel acute toxiciteitsgegevens. Chronische toxiciteitsgegevens werden gevonden voor 25 stoffen. Het betreffen gegevens voor *Vibrio fischeri* in een aangepaste chronische uitvoering van de Microtox™ test (38), voor *Daphnia magna* (reproductie en sterfte; 18), voor de zebra vis *Brachydanio rerio*; (early life stage test; 6) en voor waterplanten (*Lythrum salicaria*; 20). De gevonden effectconcentraties liggen hier in de orde van grootte van enkele tot enkele tientallen µg/l. Dit ligt rond of onder het concentratieniveau dat in het oppervlaktewater werd aangetoond. Negatieve effecten van geneesmiddelen op organismen in het oppervlaktewater zijn dus niet uit te sluiten.



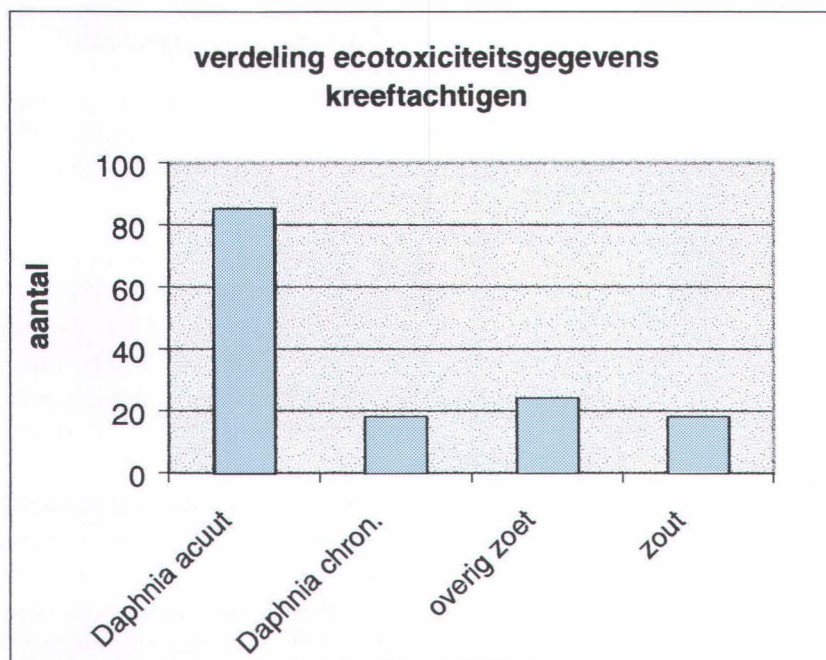
Figuur 5.1 Verdeling van de ecotoxiciteitsgegevens over de verschillende typen testorganismen.

In figuur 5.2 en 5.3 is de verdere onderverdeling van de gegevens over de verschillende typen testen met bacteriën en kreeftachtigen weergegeven. De bacterietesten betreffen voornamelijk acute of chronische toxiciteit voor de bacterie *Vibrio fischeri* in de Microtox™ test, testen waarin de groeiremming van met name de bacterie *Pseudomonas putida* wordt gemeten en genotoxiciteitstesten. De gegevens voor de kreeftachtigen (145) betreffen voornamelijk acute toxiciteit voor *Daphnia magna* (58,6%).

In aanvulling op de gegevens in bijlage 6 worden in Webb (2000a) voor 67 geneesmiddelen Predicted No Effect Concentrations (PNEC) gegeven. De meeste van deze middelen worden ook in Nederland gebruikt. De PNEC-waarden zijn afgeleid van ecotoxiciteitsgegevens, met in achtneming van een veiligheidsfactor van 1000 voor acute data, 100 indien één chronische NOEC-waarde bekend is en 10 indien chronische NOEC-waarden voor drie trofische niveau's bekend zijn. Hierbij wordt de laagste van de gevonden ecotoxiciteitsgegevens gebruikt. Omdat niet vermeld is om welk organisme, testparameter en testduur het gaat, is de data in Webb (2000a) niet opgenomen in bijlage 6. De ecotoxiciteitsgegevens die gebruikt zijn om de PNEC-waarde te bepalen zullen overigens worden gepresenteerd in Webb (2000b, in prep.).



Figuur 5.2 Onderverdeling van de ecotoxiciteitsgegevens van de bacteriën. Biolum. = bioluminescentie; genotox. = genotoxiciteit; CFU in CBU = Colony Forming Units in Closed Bottle test; tox in CBT = toxiciteit in Closed Bottle Test.



Figuur 5.3 Onderverdeling van de ecotoxiciteitsgegevens van de kreeftachtigen.

Voor acute EC₅₀- en LC₅₀-waarden zijn classificatiecriteria vastgelegd in de EU-richtlijn 67/548/EEC. In tabel 5.1 zijn de acute toxiciteitsgegevens (EC₅₀ en LC₅₀-waarden) uit bijlage 6 samengevat en beoordeeld. De frequentieverdeling van de gegevens die door Webb zijn verzameld wordt gegeven in tabel 5.2.

Tabel 5.1 Samenvatting van de beschikbare acute ecotoxiciteitsgegevens (uitsluitend de EC₅₀ en LC₅₀-waarden) van de humane geneesmiddelen uit bijlage 6.

ecotoxiciteitsrange	classificatie	aantal	frequentie (%)	cumulatief (%)
<0,1 mg/l	extreem toxisch	9	7,0	7,0
0,1-1 mg/l	erg toxisch	6	4,7	11,7
1-10 mg/l	toxisch	23	18,0	29,7
10-100 mg/l	schadelijk	31	24,2	53,9
100-1000 mg/l	niet toxisch	43	33,6	87,5
>1000 mg/l	niet toxisch	16	12,5	100,0
totaal		128		

Tabel 5.2 Samenvatting van de beschikbare acute ecotoxiciteitsgegevens (uitsluitend de EC₅₀ en LC₅₀-waarden) van de humane geneesmiddelen verzameld door Webb (uit: Webb, 2000a).

ecotoxiciteitsrange	classificatie	aantal	frequentie (%)	cumulatief (%)
<0,1 mg/l	extreem toxisch	2	1,9	1,9
0,1-1 mg/l	erg toxisch	8	7,5	9,3
1-10 mg/l	toxisch	22	20,6	29,9
10-100 mg/l	schadelijk	31	29,0	58,9
100-1000 mg/l	niet toxisch	37	34,6	93,5
>1000 mg/l	niet toxisch	7	6,5	100,0
totaal		107		

De klasse-indeling van de gegevens van Webb (2000a) en de in dit onderzoek verzamelde gegevens vertonen grote overeenkomsten. Ze zijn dan ook voor een deel op dezelfde literatuurreferenties gebaseerd. Het verschil zit met name in de klasse <0,1 mg/l, de klasse van de zeer toxische stoffen. Dit betreft met name EC₅₀-waarden voor antibiotica voor cyanobacteriën, die extreem gevoelig blijken te zijn. De gegevens met een EC₅₀-waarde <0,1 mg/l worden in tabel 5.3 uitgelicht. Het betreft toxiciteit van diverse antibiotica voor de bacterie *Pseudomonas putida* en de cyanobacterie *Microcystis aeruginosa*. In aanvulling op tabel 5.3 blijken mosselen extreem gevoelig voor het antidepressiemiddel Flovoxamine (Luvox). Al bij 0,3 µg/l werd bij mannetjes de kuitvorming gestimuleerd.

Tabel 5.3 Acute ecotoxiciteitsdata voor humane geneesmiddelen die als extreem toxisch worden geclassificeerd ($EC_{50} < 0,1$ mg/l). Testparameter: groeiremming; testduur 16 uur voor de bacterie *Pseudomonas putida* en 7 dagen voor de cyanobacterie *Microcystis aeruginosa*

geneesmiddel	groep antibioticum	EC_{50} -waarde groeiremming (mg/l)	Referentie
<i>Pseudomonas putida</i>			
Ofloxacin	fluorochinolonen	0,010 gemiddeld (n=2)	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacin	fluorochinolonen	0,080 gemiddeld (n=2)	Kümmerer et al. (2000)
<i>Microcystis aeruginosa</i>			
Amoxicilline	penicillines	0,0037	Holten Lützhøft et al. (1999)
Ciprofloxacin	fluorochinolonen	0,005	Holten Lützhøft & Halling-Sørensen (ongepubl.); uit: Halling-Sørensen (2000)
Spiramycine	macroliden	0,005	Halling-Sørensen (2000)
Benzylpenicilline (Penicilline G)	penicillines	0,006	Halling-Sørensen (2000)
Streptomycine	overig	0,007	Halling-Sørensen (2000)
Chloortetracycline	tetracyclines	0,05	Halling-Sørensen (2000)
Tetracycline	tetracyclines	0,09	Halling-Sørensen (2000)

Er wordt van uit gegaan dat in een veldsituatie de toevoer van geneesmiddelen in de tijd redelijk constant zal zijn. In een veldsituatie is dus geen sprake van kortdurige blootstelling maar van langdurige blootstelling aan een min of meer constante concentratie. Voor een meer realistische inschatting van de mogelijke milieurisico's zijn dus chronische toxiciteitsgegevens nodig.

In ECETOX (1993) is een vergelijking gemaakt tussen de ratio acute EC_{50} / chronische NOEC voor verschillende soorten organismen, voor zowel zoet als zout water. De hiervoor gebruikte toxiciteitsdata zijn afkomstig uit de database ECETOC Aquatic Toxicity (EAT). Deze database bevat geëvalueerde toxiciteitsdata van 368 chemische stoffen voor 122 aquatische soorten in zoet en zout water. Voor 19 algemene chemicaliën (geen geneesmiddelen) uit deze database die gebruikt zijn voor vergelijking van de ratio tussen de acute EC_{50} / chronische NOEC varieerde deze ratio tussen de 1,25 en 28,3. Dit betekent dat de chronische NOEC-waarde hier maximaal ongeveer 30 keer lager ligt dan de acute EC_{50} -waarde.

Deze ratio's kunnen echter niet zomaar doorvertaald worden naar geneesmiddelen, aangezien er:

- a) voor geneesmiddelen specifieke werkingsmechanismen bestaan die ook bij vertebraten in het aquatische milieu overeenkomstig zouden kunnen werken;
- b) er een continue blootstelling van (zeer) lage concentraties van deze stoffen plaatsvindt en;
- c) de testmethodieken die gebruikt worden voor chemicaliën (acute en chronische toxiciteitstesten) niet altijd even bruikbaar zijn voor het testen van geneesmiddelen. Ter illustratie het voorbeeld van Ethinyloestradiol, waarvan de acute toxiciteit (0,84 mg/l) een factor 800.000 verschilt van de laagst gemeten NOEC (0,001 µg/l).

In een veldsituatie zal daarnaast altijd sprake zijn van simultane blootstelling aan meerdere stoffen (geneesmiddelen én andere toxische stoffen). De gecombineerde werking van deze cocktail is zeer moeilijk in te schatten.

Onder invloed van toxische stoffen kan de soortensamenstelling van natuurlijke micro-organismen veranderen, waarbij gevoelige soorten zullen verdwijnen. Dit gebeurt in tegenstelling tot de beschreven resistentie (zie paragraaf 5.4) door acclimatisatie van micro-organismen, hetgeen een verschuiving in gevoeligheid binnen een soort betreft.

Het is aangetoond dat residuen van sommige typen antibiotica tijdelijk natuurlijke bacteriële processen in sediment kunnen remmen (Anoniem, 1995).

Geconcludeerd kan worden dat er met de huidige kennis van zaken voor de meeste humane geneesmiddelen geen goede inschatting van het ecotoxicologische risico van humane geneesmiddelen in het milieu gemaakt kan worden.

5.3 Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Onder genotoxische effecten worden alle beschadigingen van genetisch materiaal verstaan. Dit kan bestaan uit kleinere of grotere mutaties (mutageniteit) in genen, maar ook effecten op chromosoom niveau. Onder carcinogene effecten wordt de vorming van tumoren verstaan.

Genotoxische en carcinogene effecten hebben beiden te maken met beschadiging van erfelijk materiaal en moeten daarom als ernstig worden beschouwd. In principe kan één enkele gemuteerde cel voldoende zijn om een tumor te veroorzaken. Een tumor ontstaat echter pas na deling van de gemuteerde cel. Bovendien moet voor het ontstaan van een tumor de cel zodanig gemuteerd zijn dat deze ongecontroleerd gaat groeien. Het is bekend dat de meeste mutaties niet leiden tot tumorvorming. Veel gemuteerde cellen zijn namelijk niet levensvatbaar. Daarnaast beschikken organismen over diverse herstelmechanismen voor beschadigd genetisch materiaal van cellen die het wel overleven. Het enige dat zeker is, is dat de blootstelling aan genotoxische en carcinogene stoffen de kans op een tumor vergroot. Het contact met dergelijke stoffen kan daarom het beste zoveel

mogelijk vermeden worden. In Van Genderen *et al.* (1994) worden een aantal algemene aspecten van genotoxische en carcinogene processen beschreven.

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

- Oncolytica mutageen, genotoxisch en carcinogeen (Aherne *et al.*, 1990; Van der Heide & Hueck-Van der Plas, 1982; Grahame-Smith & Aronson, 1992)
- Nitrofuranen (5-nitrofuraanderivaten) mutageen (o.a. Anoniem, 1989)
- Sulfamethazine carcinogeen (Barragry, 1994)
- Oxytetracycline genotoxiciteit, gecombineerd met cytotoxiciteit (Giuliani *et al.*, 1996)

Wat de betekenis is van het aantonen van genotoxiciteit in afvalwater, oppervlaktewater en drinkwater en hoe mogelijke risico's geïnterpreteerd moeten worden, is nog onduidelijk (Giuliani *et al.*, 1996). Een mogelijk verband tussen genotoxiciteit in bijvoorbeeld drinkwater en het optreden van tumoren, zal nauwelijks aan te tonen zijn.

5.4 Antibiotica en resistentieontwikkeling bij micro-organismen

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

1. Door genetische aanpassingen (adaptatie) van micro-organismen. Er kunnen hierbij twee typen aanpassingen onderscheiden worden:
 - a) Door natuurlijke selectie van bacteriën (binnen een soort) die door mutatie ongevoelig zijn geworden voor bepaalde antibiotica. Als bij toepassing van een antibioticum de gevoelige bacteriën afnemen in aantal, krijgen de resistente mutanten de overhand.
 - b) Micro-organismen die resistent zijn tegen verschillende antibiotica, kunnen in hun genetisch materiaal resistentiefactoren (de 'R-factor') bezitten, die ze kunnen overdragen op niet-resistente organismen. Deze niet-resistente organismen worden daardoor plotseling blijvend ongevoelig. De R-factor bevat vaak resistentiegenen tegen meerdere antibiotica. Men spreekt dan van kruisresistentie. Dit houdt in dat een micro-organisme niet alleen resistent is geworden tegen een bepaald antibioticum, maar ook tegen verwante stoffen. De kruisresistentie kan volledig zijn, d.w.z. ongevoeligheid voor alle verwante stoffen, of onvolledig, d.w.z. ongevoeligheid

voor een bepaald antibioticum en verminderd gevoelig voor de aanverwante antibiotica. Volledige kruisresistentie komt voor bij penicillines, cefalosporines, macroliden, tetracyclines en een aantal aminoglycosiden. Partiële kruisresistentie komt o.a. voor tussen tetracyclines en Chlooramfenicol, penicillines en cefalosporines en tussen macroliden en de lincomycinegroep. (Anoniem, 1989).

2. Resistentie kan ook ontstaan door acclimatisatie van de micro-organismen, dat wil zeggen vermindering van de gevoeligheid van micro-organismen na langere blootstelling. Deze resistentie verdwijnt in de regel na het stoppen van de toediening van het antibioticum.

Met name de overdracht van resistentiegenen baart zorgen. Gevreesd wordt dat de resistente bacteriën hun resistentiegenen doorgeven aan humane bacteriën. Hierdoor verliezen de antibiotica hun werkzaamheid. Gezien de grote gevolgen is recentelijk veel onderzoek verricht naar resistentie en overdracht van resistentie. Over de mogelijke risico's zijn de meningen verdeeld (o.a. Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995; Wilson, 1994; Anoniem, 1995; Zuidema & Klein, 1993).

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

Geconcludeerd wordt dat de omvang van de risico's ten aanzien van overdracht van resistentiegenen nog ter discussie staat.

5.5 Allergische reacties bij mensen

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

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

Allergische reacties ontstaan vooral bij het gebruik van antibiotica. De allergie-incidentie voor diverse antibiotica is: penicillines (10 %), cephalosporines (5 %), tetracyclines (5 %); sulfonamides (13 %) en Trimethoprim (3 %) (Barragry, 1994).

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

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

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

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

6 Conclusies en aanbevelingen

6.1 Conclusies

- Humane geneesmiddelen betreffen een hele diverse groep stoffen. Op basis van informatie uit de buitenlandse literatuur, het verwachte jaarlijks verbruik, de afbreekbaarheid, de (beschikbare) ecotoxicologische gegevens en de representativiteit van de type geneesmiddelen naar de gebruiksfuncties hebben in deze literatuurstudie de volgende geneesmiddelen aandacht gekregen:
 - * Hart- en vaatmiddelen (fibraten en β -blokkers)
 - * Anti-epileptica
 - * Analgetica
 - * Oncolytica
 - * Antibiotica
 - * Antidepressiva
 - * Joodhoudende röntgencontrastmiddelen
- Er kunnen drie emissieroutes worden onderscheiden via welke humane geneesmiddelen in het watermilieu terecht komen: de industriële route bij productie, de huishoudelijke bij gebruik en de niet geconsumeerde geneesmiddelen. De huishoudelijke route levert kwantitatief de grootste bijdrage. In deze route komen de humane geneesmiddelen en hun metaboliëten na gebruik via feces en urine in rioolwater terecht en worden vervolgens na zuivering in een rwzi op het oppervlaktewater geloosd. Bij de productie van geneesmiddelen wordt het achterblijvende materiaal zorgvuldig ingezameld en teruggewonnen. Wat alsnog overblijft wordt doorgaans met het eerste spoelwater als gevaarlijk afval afgevoerd naar afvalverbrandingsinstallaties. De ervaring is dat in batch-producties met het tweede (en volgende) spoelwater ongeveer 0,2 %

van de werkzame stof per batch wordt geloosd op het riool. Het grootste deel van de niet gebruikte middelen (58 %, d.i. 4,8 % van de totale hoeveelheid verkochte geneesmiddelen) wordt apart ingezameld door deze af te geven aan apotheken. Eénderde van de bij de apotheken afgeleverde vloeibare geneesmiddelen belandt echter alsnog in het riool. Van de niet-geconsumeerde geneesmiddelen komt via de consument circa 3 % in het riool terecht.

- Het gebruik van humane geneesmiddelen leidt tot verontreiniging van het oppervlaktewater, grondwater en incidenteel het drinkwater. Voor Nederland zijn er zeer beperkt meetgegevens beschikbaar. Slechts een zeer beperkt aantal middelen van de duizenden actieve stoffen, ca. 85 actieve stoffen en 10 metabolieten, zijn in de openbare internationale literatuur beschreven in relatie tot de aanwezigheid en risico's voor het watermilieu.
- Zoals verwacht nemen de concentraties af gaandeweg de emissieroute afvalwater uit huishoudens, bedrijven en ziekenhuizen, rioolwater, rwzi-effluenten, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater. In oppervlaktewater liggen de concentraties humane geneesmiddelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l, met uitschieters van enkele stoffen tot boven de µg/l. In influenten en effluenten van rwzi's liggen de concentraties hoger. In drinkwater worden niet of nauwelijks (enkele ng/l) humane geneesmiddelen aangetoond.
- Twee stoffen, te weten het anti-epilepticum Carbamezapine en Clofibrinezuur, een stabiele metaboliet van de enkele fibraten, zijn vrijwel in alle matrices in relatief hoge concentraties aangetroffen. Clofibrinezuur is ook aangetoond in drinkwater, Carbamezapine niet.
- Op basis van de incidenteel zeer lage concentraties aan humane geneesmiddelen in drinkwater en de bekende eventueel nadelige bijwerkingen voor de mens bij gebruik mag verwacht worden dat er geen gezondheidkundige effecten bij de mens zullen optreden bij inname van drinkwater. De marge tussen de maximaal therapeutische dosis en de sporadisch aangetoonde concentraties in drinkwater is zeer groot (faktor 10^6).
- Waterorganismen zullen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, en tegelijkertijd blootgesteld worden aan (zeer) lage concentraties van meerdere humane geneesmiddelen en hun metabolieten.
- Om een goede gedegen risico-inschatting voor het watermilieu te kunnen maken is echter nog te weinig (openbare) informatie beschikbaar over de aanwezigheid in oppervlaktewater en de mogelijke effecten van lage concentraties humane geneesmiddelen en hun metabolieten op waterorganismen
- Veruit de meeste ecotoxiciteitsgegevens hebben betrekking op acute toxiciteitstesten met bacteriën en kreeftachtigen. Voor chronische toxiciteit zijn er een beperkt aantal gegevens beschikbaar. Verder is het niet ondenkbaar dat geneesmiddelen juist vanwege hun specifieke werkingsmechanismen ook in lage concentraties een

negatief effect kunnen hebben op niet-doel (water)organismen. Hierover zijn geen gegevens in de openbare literatuur gevonden.

- De kennislacune omtrent het verbruik, verspreiding en chronische toxiciteit van de uitgangsstoffen en metabolieten, maar bovenal vanwege de kennislacune omtrent de mogelijke specifieke farmacologische werking van geneesmiddelen op niet-doel organismen, rechtvaardigt nader onderzoek naar de mogelijke negatieve effecten voor waterorganismen ten gevolge van humane geneesmiddelen.
- In het toelatingsbeleid van humane geneesmiddelen in Nederland en de EU worden alleen de eventuele bijwerkingen en negatieve effecten op de mens vastgesteld. Er bestaat nog geen wettelijke basis en er zijn geen officiële richtlijnen om de mogelijke risico's voor het (water)milieu ten gevolge van het gebruik van humane geneesmiddelen te bepalen. Binnen de EU wordt momenteel gewerkt aan een conceptrichtlijn. Vraagtekens kunnen worden gezet bij de te verwachten effectiviteit van deze conceptrichtlijn voor de bescherming van het (water)milieu. In de eerste fase kan volstaan met het berekenen van de concentratie aan humane geneesmiddelen in het (water)milieu. Als de te verwachten milieuconcentratie onder een bepaalde grenswaarde (0,01 µg/l) ligt, zal wettelijk geen ecotoxicologische informatie overlegd hoeven worden. Het is echter niet ondenkbaar dat geneesmiddelen, juist vanwege hun specifieke werkingsmechanismen, ook in lagere concentraties dan deze voorgestelde grenswaarde een negatief effect kunnen hebben op niet-doel (water)organismen. Ligt de berekende concentratie hoger dan deze grenswaarde, dan zal een ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling uitgevoerd moeten worden. Hierbij wordt een PNEC uitgerekend veelal op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de PEN/PNEC-ratio groter is dan 1, is er een gedetailleerd aanvullend ecotoxicologisch risicobeoordeling vereist.
- Bij 'worst case' schattingen van de te verwachten milieuconcentraties humane geneesmiddelen in het Nederlandse oppervlaktewater blijkt dat de concentraties aandachtstoffen met uitzondering van de gehalten Bezafibraat, Clofibraat, Cefalexine en oncolytica in de grote rivieren, liggen boven de grenswaarde van de voorlopig voorgestelde grenswaarde van de EU-richtlijn (0,01 µg/l). Deze schattingen van de uitgangsstoffen zijn gemaakt op basis van de verbruikcijfers (als humaan geneesmiddel) in Nederland en hierbij is geen rekening gehouden met de metabolische omzetting in de mens of afbraak, adsorptie of vervluchtiging in een rwzi of in oppervlaktewater.
- Bij vergelijking van de 'worst case' schattingen met de daadwerkelijk gemeten concentraties in oppervlaktewater blijkt dat de gemeten concentraties aan uitgangsstoffen in vrijwel alle gevallen duidelijk onder de 'worst case' schattingen liggen. Uitzondering vormen Bezafibraat en Erythromycine. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de metingen betrekking hebben op andere landen, met name Duitsland, waar het verbruik van deze middelen en de lozingssituatie kunnen verschillen met die in Nederland.

- De gangbare acute toxiciteitstoetsen zijn naar verwachting ontoereikend voor het opsporen van potentiële chronische en specifieke effecten voor waterorganismen ten gevolge van het voorkomen van humane geneesmiddelen in het (water)milieu. Chronische (toxiciteits)toetsen kunnen een meer realistische inschatting van de mogelijke milieurisico's geven, hoewel ook deze testen vooralsnog nog geen uitsluitsel kunnen geven over specifieke werkingsmechanismen. Behalve testen die hormoonontregeling meten, zijn testen die specifieke werkingsmechanismen meten nog niet beschikbaar. Voor een goede risico-inschatting van effecten van geneesmiddelen in het milieu dienen dergelijk specifieke testen ontwikkeld te worden.
- De kennis omtrent de milieurisico's van de verschillende stofgroepen 'humane geneesmiddelen' is als volgt samen te vatten:

type geneesmiddel	verbruik als humaan geneesmiddel	concentratie in oppervlaktewater	afbreekbaarheid	ecotoxicologische gegevens beschikbaar
fibraten/ β -blokkers	+ ¹	+	-	a, b ²
anti-epileptica	+	+	-	a, b
analgetica	++	-	+	a, b
oncolytica	--	--	--	a, c
antibiotica	+	-	-	a, b, c
anti-depressiva	?	?	?	d
röntgencontrast-middelen	?	++	--	a, b

¹ ++ = zeer hoog, + = hoog, - = laag en -- = zeer laag

² a = acute toxiciteit, b = chronische toxiciteit, c = genotoxiciteit, d = specifieke farmacologische werking

- Deze literatuurstudie geeft een goed inzicht in de potentiële probleemvelden en mogelijke probleemstoffen binnen de stofgroep 'humane geneesmiddelen' voor het watermilieu, maar geeft geen antwoord op de vraag welke stoffen daadwerkelijk een probleem zijn en welke prioritair aandacht behoeven.

6.2 Aanbevelingen

De volgende, zowel ecotoxicologische, beleidsmatige en onderzoekstechnische aanbevelingen worden gedaan om de potentiële neveneffecten op het aquatisch milieu door het gebruik van humane geneesmiddelen beter in beeld te brengen danwel onder de aandacht te brengen.

- Prioritering van probleemstoffen.
Bij het ontbreken van ecotoxicologische gegevens zal selectie van potentiële probleemstoffen in eerste instantie dienen plaats te vinden op basis van het verbruik en wijze van gebruik van geneesmiddelen in Nederland. Niet alleen de uitgangsstoffen van de geneesmiddelen dienen bij deze selectie te worden betrokken, maar ook de hieruit

gevormde belangrijkste metaboliëten. Aanknopingspunten hierbij kunnen zijn de in de internationale literatuur gerapporteerde stoffen en de informatie omtrent mogelijke bijwerkingen voor de mens bij langdurig gebruik, die verstrekt wordt bij de toelating. Aansluiting zoeken bij internationaal geselecteerde stoffen kan als nadeel krijgen te blijven hangen bij steeds dezelfde stoffen zonder dat inzicht wordt verkregen in de (milieu)relevantie van deze stoffen ten opzichte van andere gebruikte humane geneesmiddelen in Nederland. Vermelde bijwerkingen voor de mens kunnen in sommige gevallen slechts een indicatie geven voor de mogelijke relevantie voor het (water)milieu.

Een worst-case schatting van de blootstelling kan dienen als een eerste stap voor een globale risicobeoordeling. Op basis hiervan kan een meer gedetailleerde uitwerking van de risicobeoordeling plaats vinden op basis van metabolische omzetting in de mens en biologische afbraak, adsorptie en vervluchtiging in een rwzi of oppervlaktewater.

- Chemische monitoring.
Indien de worst-case schatting een blootstellingsconcentratie voor een geneesmiddel berekent, die groter is dan de detectielimiet van de analysemethode, kan een chemische meetcampagne meer inzicht geven in de daadwerkelijke concentraties die in de verschillende matrices rioolwater, rwzi-effluenten, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater voorkomen.
- Generieke risico-analyse voor het watermilieu.
De gemeten concentraties aan geneesmiddelen zullen gecombineerd met ecotoxicologische meetgegevens een indicatie geven van het milieurisico. Het ecotoxicologisch onderzoek dient evenwel aan te sluiten op de blootstellingsduur in het milieu en op de tijd die nodig is voor het tot expressie komen van het effect. Omdat waterorganismen in oppervlaktewater continu blootgesteld zullen zijn aan (zeer) lage concentraties aan meerdere geneesmiddelen lijken chronische (toxiciteits)toetsen het meest bruikbaar. Door combinatie van een aantal chronische toxiciteitstoetsen kan een breed-spectrum risico-analyse worden uitgevoerd, dat onafhankelijk van de specifieke werkingsmechanismen van de diverse geneesmiddelen is.
- Specifieke risico-analyse voor het watermilieu.
Vanwege de vaak zeer specifieke farmacologische werkingsmechanismen van geneesmiddelen, is het denkbaar dat eventuele specifieke effecten al bij zeer lage concentraties kunnen optreden. Een eventuele risico-analyse wordt hier nadrukkelijk gekoppeld aan het type werkingsmechanisme van een groep geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld de beïnvloeding van het hormoon-of immuunsysteem. Dergelijke biologische testmethoden zijn momenteel niet of slechts ten dele beschikbaar. Aanbevolen wordt na te gaan welke specifieke farmacologische werkingsmechanismen aquatische organismen kunnen beïnvloeden en hiervoor specifieke biologische testmethoden te ontwikkelen om deze in de toekomst te kunnen gebruiken bij het screenen van de werkzame uitgangsstoffen van geneesmiddelen en gevormde metaboliëten. Ook zouden deze nieuw ontwikkelde testmethoden in

de toekomst ingezet kunnen worden bij biologische monitoring van watersystemen naast het vergaren van chemische concentratiegegevens.

- **Resistentie-ontwikkeling.**
Het is ook gewenst meer aandacht te geven aan de gevolgen van lage concentraties antibiotica voor waterorganismen, zoals resistentie-ontwikkeling.
- **Aandacht voor (punt)lozingen van geneesmiddelen.**
Bij de productie van geneesmiddelen kan gedacht worden aan het minimaliseren van de hoeveelheid achtergebleven reststoffen in de tanks aan het eind van het productieproces. In ziekenhuizen etc. zal bij gebruik zoveel mogelijk teruggehouden dienen te worden. Bij niet-geconsumeerde geneesmiddelen kan gedacht worden aan het promoten en verbeteren van het inzamelsysteem voor niet-geconsumeerde geneesmiddelen om te voorkomen dat deze stoffen in het (water)milieu terecht zullen komen.
- **Internationale samenwerking.**
Gelet op de complexiteit van een bruikbare risico-analyse voor geneesmiddelen voor waterorganismen en vergelijkbare probleemverkenningen en onderzoeksvragen in de ons omringende landen ligt internationale samenwerking en afstemming binnen de EU voor de hand. Deze internationale resultaten kunnen in de toekomst worden gebruikt bij de verdere invulling van de vervolgfase van de concept-EU-richtlijn voor de milieurisicobeoordeling bij de toelating van humane geneesmiddelen.
- **Wet- en regelgeving.**
Er zal een verdere ontwikkeling plaats dienen te vinden van een definitieve Europese richtlijn, die gebruikt kan worden voor milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen door de daartoe bevoegde instanties.

7 Literatuur

- Adkinson, N.F. (1980). Immunological consequences of antimicrobials in animal feeds. In: The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds. National Academy of Science NAS. Washington D.C.: p301-316.
- Aherne, G.W., J. English & V. Marks (1985). The role of immunoassay in the analysis of microcontaminants in river samples. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 9(1): 79-83.
- Aherne, G.W., A. Hardcastle & A.H. Nield (1990). Cytotoxic drugs and the aquatic environment: estimation of bleomycin in river and water samples. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 42: 741-742.
- Al-Ahmad, A., F.D. Daschner & K. Kümmerer (1999). Biodegradability of Cefotiam, Ciprofloxacin, Meropenem, Penicillin G and Sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. *Archive of Environmental Toxicology* 37: 158-163.
- Anoniem (1989). Repertorium diergeneesmiddelen: overzicht voor dierenartsen, 5^e editie 1989/1990. Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Nederland FIDIN, Amsterdam. 264p.
- Anoniem (1993). Stoffen en Normen. Overzicht van belangrijke stoffen en normen in het milieubeleid 1993-1994. Directoraat-Generaal Milieubeheer Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke ordening en Milieubeheer, Den Haag. 458p.
- Anoniem (1995). Aquaculture and the environment in the european community. European Commission Directorate-General for Fisheries. Luxembourg. 87p.
- Anoniem (2000). Pharmaceuticals in the Environment. March 9, 2000, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- Assche, van J. (2000). The fate of expired pharmaceuticals in Belgium. Presentatie op het internationale seminar 'Pharmaceuticals in the Environment' March 9, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- AWWR (1996). Ruhrwassergute 1995. Ruhrverband & Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke an der Ruhr (AWWR). Essen, Duitsland.

- Ayscough, N.J., J. Fawell, G. Franklin & W. Young (2000). Review of human pharmaceuticals in the environment. Research Contractor: WRc-NSF Ltd., Marlow, Buckinghamshire. R&D Technical Report P390. WRc Report no. EA 4761. Published by the Environmental Agency, Bristol, England.
- Backhaus, T. & L.H. Grimme (1999). The toxicity of antibiotic agents to the luminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Chemosphere* 38(14): 3291-3301.
- Barragry, T.B., with the assistance of Thomas Power (1994). *Veterinary Drug Therapy*. Leo & Febiger, Malvern, Pennsylvania, USA. 1076p.
- Belfroid, A.C., A.J. Murk, P. de Voogt, A.J. Schäfer, G.B.J. Rijs & A.D. Vethaak, met bijdragen van J.H.N. Meerman, E.G. van der Velde & J. de Boer (2000). *Hormoonontregelaars in water. Oriënterende studie naar de aanwezigheid van oestrogeen-actieve stoffen in watersystemen en afvalwater in Nederland*. Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad en Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Middelburg. RIZA-rapportnummer 99.007, RIKZ-rapportnummer 99.024.
- Berking, S. (1991). Effects of the anticonvulsant drug Valproic acid and related substances on developmental processes in hydroids. *Toxic. In Vitro* 5(2): 109-117.
- Blasius, H. & H. Cranz (1998). *Arzneimittel und recht in Europa*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 164p.
- Blom, A.Th.G., J.C.M.J. de Bruijn & J.G.A.M. de Jong (1995). *Verspilling*. Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, Utrecht.
- Boekema, A.G., N.J. Dam, A. Direcks, W. Duchenne – van den Berge & P.P.A. Razenberg (1997). *Zakboekje Cytostatica 2. Werking en bijwerkingen*. Integraal Kankercentrum Stedendriehoek Twente, Enschede.
- Brambilla, G., C. Civitareale & L. Migliore (1994). Experimental toxicity and analysis of Bacitracin, Flumequine and Sulphadimethoxine in terrestrial and aquatic organisms as a predictive model for ecosystem damage. *Quimica analitica* 13(1): 114-118.
- Buser, H.-R., M.D. Müller & N. Theobald (1998a). Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various swiss lakes and in the North Sea. *Environmental Science and Technology* 32(1): 188-192.
- Buser, H.-R., T. Poiger & M.D. Müller (1998b). Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. *Environmental Science and Technology* 32(22): 3449-3456.
- Calleja, M.C., G. Persoone & P. Geladi (1993). The predictive potential of a battery of ecotoxicological tests for human acute toxicity as evaluated with the first 50 MEIC chemicals. *ATLA* (21): 330-349.
- Cannavan, A., S.A. Hewitt, W.J. Blanchflower & D.G. Kennedy (1996). Gas chromatographic-mass spectrometric determination of sulfamethazine in animal tissues using a methyl/trimethylsilyl derivative. *Analyst* (Cambridge, U.K.) 121: 1457-1461.
- Canton, J.H. & C.J. van Esch (1976). The short-term toxicity of some feed additives to different freshwater organisms. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 15(6): 720-725.
- CBG (1999). *Lijst van farmaceutische producten. 2e en 3e kwartaal 1998*. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Den Haag. Uitg. Koninklijke Vermande, Lelystad.
- CBS (1997). *Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1997*. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. SDU uitgeverij, Den Haag; CBS-publicaties, 1997.

- Daughton, C.G. & T.A. Ternes (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107(6): 907-938.
- Delupis, di G.D., A. Macri, C. Civitareale & L. Migliore (1992). Antibiotics of zootechnical use: effects of acute high and low dose contamination on *Daphnia magna* Straus. *Aquatic Toxicology* 22: 53-60.
- Derksen, J.G.M. & L.R.M. de Poorter (1997). Geneesmiddelen in oppervlaktewater. Aanwezigheid en risico's. In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam. Eindredactie: RIWA projectgroep Stofstudies. Vertrouwelijk.
- DIA (2001). Manual DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.
- EMA (2001). *Draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-gmo) containing medicinal products for human use*. DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.
- ECETOX (1993). Aquatic toxicity data evaluation. Technical Report No. 56. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOX), Brussels.
- Elvers, K.T. & S.J.L. Wright (1995). Antibacterial activity of the anti-inflammatory compound Ibuprofen. *Letters in Applied Microbiology* 20: 82-84.
- European Commission (1994). Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms): Phase I environmental risk assessment. III/5504/94 Draft 4. European Commission, Directorate-General Industry, III/E/3 Pharmaceuticals Service, Ad Hoc Working Party on environmental risk assessment for non GMO containing medicinal products, Brussels.
- Falter, R. & R.-D. Wilken (1999). Determination of carboplatinum and cisplatinum by interfacing HPLC with ICP-MS using ultrasonic nebulisation. *The Science of the Total Environment* 22: 167-176.
- FDA (1998). Guidance for industry. Environmental assessment of human drug and biologics applications. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 1998, CMC 6, Revision 1.
- Fong, P.P. (1998). Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Bull.* 194: 143-149.
- Fong, P.P., P.T. Hulminski & L.M. D'Urso (1998). Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs). *The Journal of Experimental Zoology* 280: 260-264.
- Franke, S., S. Hildebrandt, J. Schwarzbauer, M. Link & W. Francke (1995). Organic compounds as contaminants of the Elbe River and its tributaries. Part II: GC/MS screening for contaminants of the Elbe water. *Fresenius Journal of Analytic Chemistry* 353: 39-49.
- Gärtner (1998). Rechtliche Regelungen zu den Umweltauswirkungen von Arzneimitteln. In: B. Toussaint (ed.). *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* 4. Juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Hessische Landesanstalt für Umwelt.
- Genderen, J. van, Th.H.M. Noij & J.A. van Leerdam (1994). Inventarisatie en toxicologische evaluatie van organische microverontreinigingen aangetoond in Rijn, Maas, IJsselmeer en Haringvliet alsmede in het daaruit bereide drinkwater. Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven RIWA, Amsterdam. 259p.

- Gezondheidsraad (1998). Commissie antimicrobiële groeibevorderaars. Antimicrobiële groeibevorderaars. Rijswijk, Publicatie nr. 1998/15.
- Gezondheidsraad (1999). Hormoonontregelaars in ecosystemen. Beraadsgroep Ecotoxicologie. Den-Haag. Publicatie 1999/3.
- Giuliani, F., T. Koller, F.E. Würzler & R.M. Widmer (1996). Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the *umuC* test. *Mutation Research* 368: 49-57.
- Grahame-Smith, D.G. & J.K. Aronson (1992). *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. Oxford University Press, Oxford. 756p.
- Gool, S. van (1990). Diergeneesmiddelen, wie wordt er eigenlijk beter van? Stichting Natuur en Milieu, Utrecht. 43p.
- Haberer, K & T.A. Ternes (1996). Bedeutung von wasserwerksgängigen Metaboliten für die Trinkwasserversorgung. *Wasser · Abwasser* 137(10): 573-577.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten Lützhøft & S.E. Jørgensen (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36 (2): 357-393.
- Halling-Sørensen, B. (2000). Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40: 731-739.
- Harrass, M.C., A.C. Kindig & F.B. Taub (1985). Response of blue-green and green algae to Streptomycin in unialgal and paired culture. *Aqua. Toxicol.* 6: 1-11.
- Hartmann, A., A. C. Alder, T. Koller & R.M. Widmer (1998). Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of *umuC* genotoxicity in native hospital wastewater. *Environmental Toxicology and Chemistry* 17(3): 377-382.
- Hartmann, A., E.M. Golet, S. Gartsler, A.C. Alder, T. Koller & R.M. Widmer (1999). Primary DNA damage but not mutagenicity correlates with Ciprofloxacin concentrations in German hospital wastewaters. *Environmental Contamination and Toxicology* 36: 115-119.
- Heberer, Th. (1995). Identification and quantification of pesticide residues and environmental contaminants in ground and surface water applying capillary gas chromatography - mass spectrometry. TU Berlin thesis (in German). 437p.
- Heberer, T. & H.-J. Stan (1994). Polare Umweltkontaminanten im aquatischen System. Vorkommen und Identifizierung mittels GC-MS. *GIT Fachz. Lab.* 8: 718-719.
- Heberer, T. & H.-J. Stan (1996a). Determination of trace levels of Dichlorprop, Mecoprop, Clofibric acid, Naphthylacetic acid in soil by gas chromatography/mass spectrometry with selected-ion monitoring. *Journal of AOAC international* 79 (6):1428-1433.
- Heberer, T. & H.-J. Stan (1996b). Vorkommen von polaren organischen Kontaminanten in Berliner Trinkwasser. *Vom Wasser* 86: 19-31.
- Heberer, T. & H.-J. Stan (1997). Determination of Clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-Sarcosine in sewage, river, and drinking water. *International journal of international environmental analytical chemistry* 67: 113-124.
- Heberer, T. & H.-J. Stan (1998). Arzneimittelrückstände im aquatischen system. *Wasser & Boden* 50 (4): 20-25.
- Heberer, T., S. Butz & H.J. Stan (1995). *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 58: 43-53.
- Heberer, T. & U. Dünnebier, Ch. Reilich & H.-J. Stan (1997). Detection of drugs and drug metabolites in ground water samples of a drinking water treatment plant. *Fresenius Environmental Bulletin* 6: 438-443.

- Heberer, T., K. Schmidt-Bäumler & H.-J. Stan (1998). Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin Surface and groundwater. *Acta hydrochim. Hydrobiol.* 26 (5): 272-278.
- Heide, E.F. van der & E.H. Hueck-van der Plas (1982). Geneesmiddelen en Milieu. Studie- en Informatiecentrum TNO voor Milieu-Onderzoek. 54p.
- Heide, E.E. van der & E.H. Hueck van der Plass (1984). Geneesmiddelen en milieu. *Pharmaceutisch weekblad* 119: 936-947.
- Henschel, K.-P., A. Wenzel, M. Diedrich & A. Fliedner (1997). Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory toxicology and pharmacology* 25: 220-225.
- Herrmann (1993). Effects of the anticonvulsant drug Valproic acid and related substances on the early development of the zebra fish (*Brachydanio rerio*). *Toxic. in Vitro* 7(1): 41-54.
- Hignite, C. & D.L. Azarnoff (1977). Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxy-isobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sciences* 20: 337-342.
- Hirsch, R. (1998). Antibiotika in der Umwelt. In: B. Toussaint (ed.). *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* 4. Juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Hessische Landesanstalt für Umwelt.
- Hirsch, R., T.A. Ternes, K. Haberer, & K.L. Kratz (1996). Nachweis von Betablockern und Bronchospasmolytika in der aquatischen Umwelt. *Vom Wasser* 86: 263-274.
- Hirsch, R., T.A. Ternes, K. Haberer, A. Mehlich, F. Ballwanz & K.L. Kratz (1998). Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*: 213-223.
- Hirsch, R., T. Ternes, K. Haberer & K.-L. Kratz (1999). Occurrence of antibiotics in the environment. *The Science of the Total Environment* 225:109-118.
- Hirsch, R., T.A. Ternes, A. Lindart, K. Haberer & R.-D. Wilken (2000). A sensitive method for the determination of iodine containing diagnostic agents in aqueous matrices using LC-electrospray-tandem-MS detection. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* 366: 835-841.
- Holten Lützhøft, H.-C., B. Halling-Sørensen & S.E. Jørgensen (1999). Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 36: 1-6.
- Jagers op Akkerhuis, G.A.J.M., L. den Boer & G.A. Pak (1995). Toevoegingen aan veevoer, Verantwoord of verdacht?. Centrum voor Landbouw en Milieu CLM, Utrecht. 79p.
- Jørgensen, S.E. & B. Halling-Sørensen (2000). Drugs in the environment. Editorial. *Chemosphere* 40 (special issue): 691-699.
- Kalbfus, W. (1997). Belastung bayerischer Gewässer durch Lipidsenker. In: Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft. *Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser. Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie Band 50*, Oldenbourg, München: 190 -198.
- Kalbfus, W. & W. Kopf (1997). Ansätze zur ökotoxikologischen Bewertung von Pharmaka in Oberflächengewässern. 51. Fachtagung Bayerisches Landesamt für Wasserwirtschaft, 1996. Munich, Deutschland.
- Kalsch, W. (1999). Biodegradation of the iodinated X-ray contrast media diatrizoate and iopromide. *The Science of the Total Environment* 225: 143-153.
- Kamstra, A. & J.W. van der Heul (1995). Afvalwater van Viskwekerijen. Dienst Landbouwkundig Onderzoek Rijksinstituut voor Visserijonderzoek RIVO-DLO, IJmuiden. 64p.

- Klingeren, B. van (1990). Microbiologische risico's van veterinair antibioticumgebruik. PAON-cursus Veterinaire Farmaca: nieuwe ontwikkelingen en residu-problematiek. Zeist.
- Knoll (1995). BASF Pharma safety data sheet: Ibuprofen. Issue/revision data 6/4/95. Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, England.
- Kopf, W. (1997). Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen. Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie. Band 50, Stoffe mit endokriner Wirkung im Wasser
- Krämer, I. & H.M. Wendel (1988). Wachtsumverhalten ausgewählter Mikroorganismen in Zytostatika-Zubereitungen. In: Krankenhauspharmazie 9: 439-442.
- Kuiper (1982). Diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. In: Syllabus Voedingsmiddelentoxicologie. Vakgroep Toxicologie. Landbouw Universiteit Wageningen.
- Kümmerer K., T. Steger-Hartmann, A. Baranyai & I. Bürhaus (1996). Evaluation of the biological degradation of the antineoplastics Cyclophosphamide and Ifosfamide with the Closed Bottle Test (OECD 301 D). Zbl Hyg. 198: 215-225.
- Kümmerer, K., T. Steger-Hartmann & M. Meyer (1997). Biodegradability of the anti-tumour agent Ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. Water Resources 31(11): 2705-2710.
- Kümmerer, K., A. AL-Ahmad & V. Mersch-Sundermann (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. Chemosphere 40: 701-710.
- Kümmerer, K. (2000). Occurrence, fate and effect of pharmaceuticals in the environment. Presentatie op het internationale seminar 'Pharmaceuticals in the Environment' March 9, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- Kyak, P.J. (1994). Confirmation of chloramphenicol residues in bovine milk by gas chromatography/mass spectrometry. J. AOAC Int. 77: 34-40.
- Lanzky, P.F. & B. Halling-Sørensen (1997). The toxic effect of the antibiotic Metronidazole on aquatic organisms. Chemosphere 35(11): 2553-2561.
- Lilius, H., B. Isomaa & T. Holmström (1994). A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes and *Daphnia magna*. Aquatic Toxicology 30: 47-60.
- Liebmann, H. (1961). Erfahrungen bei der Beseitigung und Reinigung von Krankenhausabwässern, mit besonderer Berücksichtigung der Beeinflussung der Klärprozesse durch Antibiotika. In: Liebmann, H., red. Die Reinigung von Abwässern aus Schlachthöfen und Krankenhäusern. Verlag R. Oldenburg, München. 163-173.
- Lilius, H., T. Hästbacka & B. Isomaa (1995). A comparison of the toxicity of 30 reference chemicals to *Daphnia magna* and *Daphnia pulex*. Environmental Toxicology and Chemistry 14: 2085-2088.
- Linders, J.B.H.J., J.W. Jansma, B.J.W.G. Mensink & K. Otermann (1994). Pesticides: benefaction of pandora's box? A synopsis of the environmental aspects of 243 pesticides. National Institute of Public Health and Environmental Protection, RIVM, Bilthoven, Holland. Report no. 679101014. 204p.
- Lindner, K, T.P. Knepper, F. Karrenbrock, O. Rörden, H.J. Brauch, F.T. Lange & F. Sacher (1996). Erfassung und Identifizierung von trinkwassergängigen Einzelsubstanzen in Abwässern und im Rhein. Abschlußbericht. ARW/VCI-Forschungsvorhaben. Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet IAWR, Rhein-themen 1. 180p.

- Macri, A., A.V. Stazi & G.D. Di Delupis (1998). Acute toxicity of Furazolidone on *Artemia salina*, *Daphnia magna* and *Culex pipiens molestus* larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 16: 90-94.
- Meer, L. van der, P.J. Meijer & G.C. Duvoort (1992). Aanwijzing klein chemisch afval uit huishoudens. Publicatiereeks afvalstoffen nr. 1992/20. Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Directoraat-Generaal Milieubeheer (VROM/DGM).
- Mersch-Sundermann, V., K.-H. Hauff, P. Braun, L. Wenqing & H. Hof (1994). DNA damage caused by antibiotic drugs: Quinolones. *International Journal of Oncology* 5: 855-859.
- Migliore, L., C. Civitareale, G. Brambilla & G.D. Di Delupis (1997). Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31(7): 1801-1806.
- Migliore, L., S. Cozzolino & M. Fiori (2000). Phytotoxicity to and uptake of Flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria* L. *Chemosphere* 40: 741-750.
- Mons, M.N., J. van Genderen & A.M. van Dijk-Looijaard (2000). Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. RIWA, VEWIN & Kiwa. Kiwa Research & Consultancy, Nieuwegein.
- Montforts, M.H.M.M. & J.B.H.J. Linders (1997). Ecotoxicologische beoordeling diergeneesmiddelen Fase I. De Nederlandse procedure. A. Verspreiding via bemesting volgens EMEA/CVMP/055/96-final note for guidance. Rijksinstituut voor Volksgezondheid, Centrum voor Stoffen en Risicobeoordeling (RIVM-CSR).
- Möhle, E., S. Hilbert, J.W. Metzger, W. Merz (1997). Identifizierung umweltrelevanter Stickstoffverbindungen im Abwasser. Poster auf der Jahrestagung 1997 der Fachgruppe Wasserchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) 5 bis 7 Mai 1997 in Lindau.
- Möhle, E., S. Holvart, W. Merz & J.W. Metzger, (1999). Bestimmung von schwer abbaubaren Verbindungen im Abwasser - Identifizierung von Arzneimittelrückständen. *Vom Wasser* 92: 207-223.
- Nefarma (1998). Farmafeiten 95/96. [Http://www.nefarma.nl/feiten/index.htm](http://www.nefarma.nl/feiten/index.htm), 11/11/98. Oorspronkelijke bron IMS en OECD Health Data, 1995.
- Nefarma (1999). Repertorium 98/99. Overzicht van door het College ter beoordeling van geneesmiddelen geregistreerde informatieteksten van farmaceutische spécialités. Nefarma, Utrecht. Sdu, Den Haag.
- Nickell, L.G. & A.C. Finley (1954). Growth modifiers. Antibiotics and their effects on plant growth. *Agr. Food Chem.* 2: 178.
- Oranjewoud (1999). Effecten van cytostatica in afvalwater. Documentnr. 843-10. In opdracht van Pharmachemie.
- Pendland, S.L., S.R. PISOITELLIE, P.C. Schreckenberger & L.H. Danziger (1994). In vitro activities of Metronidazole and its hydroxy metabolite against *Bacteriodes* spp.. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 38(9): 2106-2110.
- Polderman, A.K.S. (1984). Afvalverwerking in de farmaceutische industrie. *Pharmaceutisch Weekblad* 119: 951-963.
- Pursell, L., O.B. Samuelsen & P. Smith (1995). Reduction in the in-vitro activity of Flumequine against *Aeromonas salmonicida* in the presence of the concentration of Mg²⁺ and Ca²⁺ ions found in seawater. *Aquaculture* 135: 245-255.
- Richardson, M.L. & J.M. Bowron (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (37): 1-12.
- Roijs, Th.A.J.M. de & P.H.U. De Vries (1982). Milieutoxicologische aspecten van het gebruik van veevoederadditieven en therapeutica. Persistentie in dierlijke excreta en milieu. Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne VROM. Serie Bodembescherming 4: 1-134.

- Rosenberg, D., I. Rehmman & C. Gloege (1994). Der Verbleib von Iopromid in der Umwelt, Schering Report SPA 08/94 (niet openbaar). Uit: Steger-Hartmann *et al.* (1998). Vom Wasser 91: 185-194.
- Rote Liste (1996). Arzneimittelverzeichnis des BPI. Hrsg: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V., ECV Editor Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH.
- Römbke, J., Th. Knacker & P. Stahlschmidt-Allner (1996). Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96. Umweltbundesamt, Berlin.
- Sacher, F, E. Lochow, D. Bethmann, H.J. Brauch (1997). Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächenwassern. Poster auf der Jahrestagung 1997 der Fachgruppe Wasserchenie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) 5 bis 7 Mai 1997 in Lindau.
- Sacher, F., E. Lochow, D. Bethmann & H-J. Brauch (1998). Vorkommen von Arzneimittelwirkstoffen in Oberflächenwässern. Vom Wasser 90: 233-243.
- Sanyal, A.K., D. Roy, B. Chowdhury & A.B. Banerjec (1993). Ibuprofen, a unique anti-inflammatory compound with antifungal activity against dermatophytes. Letters in Applied Microbiology 17: 109-111.
- Seel, P. (1998). Arzneimittel in Gewässern - neue Umweltchemikalien. In: Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt? B. Toussaint (Ed.). Fachtagung, 4. Juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden.
- SFK (1998). Data en feiten 1998. Kostenontwikkeling van de farmaceutische hulp. September 1998. Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK), Den Haag. 65p.
- Spindler, P. (2000). Global trends in environmental legislation for nog-GMO pharmaceutical for use in humans. Presentatie op het internationale seminar 'Pharmaceuticals in the Environment' March 9, Hotel Sofitel, Brussels. Georganiseerd door Technological Institute, Section on Environmental Technologie (TI KVIV), België.
- Stahlschmidt-Allner, P. (1996). ECT Ökotoxikologie, Flörsheim, Duitsland. In: Der Spiegel 26/1996.
- Stan, H.J., T. Heberer & M. Linkerhägner (1994). Vorkommen von Clofbrinsäure im aquatischen system - Führt die therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser?-. Vom Wasser 83: 57-68.
- Stan, H.J. & T. Heberer (1997). Pharmaceuticals in the aquatic environment. *Analisis Magazine* 25 (7): 20-23.
- Steger-Hartmann, T., K. Kümmerer, and A. Hartmann (1996). Trace analysis of the antineoplastics ifosamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 726: 179 -184.
- Steger-Hartmann, T., K. Kümmerer, and A. Hartmann. (1997). Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 36: 174-179.
- Steger-Hartmann, T., R. Länge & H. Schweinfurth (1998). Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Vom Wasser 91: 185-194.
- Stoyanov, I.S., I.G. Nicolov, I.N. Chernozemsky & I. Stoichev (1987). Assessment for mutagenicity of 10 pharmaceutical products following Ames, micronucleus and sperm morphology testing. *Toxicity Assessment: An International Quarterly* 2: 207-215.
- Stumpf, M., T.A. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996). Nachweis von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Kläranlagen und Fließgewässern. Vom Wasser 87: 251-261.
- Stumpf, M., T.A. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996). Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern. Vom Wasser 86: 291-303.

- Stumpf, M., T.A. Ternes, K. Haberer & W. Baumann (1998). Isolierung von Ibuprofen-Metaboliten und deren bedeutung als kontaminanten der aquatischen Umwelt. *Vom Wasser* 91: 291-303.
- Stumpf, M., T.A. Ternes, R.-D. Wilken, S.V. Rodrigues & W. Baumann (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment* 225: 135-141.
- Tally, F.P. & C.E. Sullivan (1981). Metronidazole: in vitro activity, pharmacology and efficacy in anaerobic bacterial infections. *Pharmacotherapy* 1(1): 28-38.
- Ternes, T.A. (1998a). Arzneimittelrückstände in Gewässern und Kläranlagen. In: B. Toussaint (ed.). *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* 4. Juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Hessische Landesanstalt für Umwelt.
- Ternes, T.A. (1998b). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32 (11): 3245-3260.
- Ternes, T.A., R. Hirsch, J. Mueller & K. Haberer (1998a). Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and β_2 -sympathomimetics in aqueous matrices using GC/MS and LC/MS/MS. *Fresenius Journal of Analytic Chemistry* 362: 329-340.
- Ternes, T.A., M. Stumpf, B. Schuppert & K. Haberer (1998b). Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water. *Vom wasser* 90: 295-309.
- Ternes, T.A. & R.W. Hirsch (2000). Occurrence and behaviour of iodinated contrast media in the aquatic environment. *Environmental Science and Technology* (in press).
- Thomulka, K.W., D.J. McGee & J.H. Lange (1993). Detection of biohazardous materials in water by measuring bioluminescence reduction with the marine organism *Vibrio fischeri*. *Journal of Environmental Science and Health A28*: 2153-2166.
- Toussaint, B. (ed.) (1998). *Arzneimittel in Gewässern. Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?* 4. juni 1998, Landesmuseum Wiesbaden. Georganiseerd door: Hessische Ministerium für Umwelt, Energie, Jugend, Familie und Gesundheit; Wirtschaftsförderung Hessen Investitionsbank AG; Wasser Agentur Hessen & Hessische Landesanstalt für Umwelt.
- US EPA (1999). Search in Ecotoxicology Database System (US EPPAA MED-Duluth): <http://www.epa.gov/medecotx/ecotox/home.htm>.
- Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, B. Van der Burg & A. Brouwer (eds.) (2000). *Endocrine-disrupting compounds: wildlife and human health risks. Proceedings of a symposium 27 October 1998, The Hague.* Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Middelburg.
- Vlaardingen, P.L.A. van & M.H.M.M. Montforts (1999). *Geneesmiddelen in het milieu. Twee verkennende studies samengevat.* RIVM rapport nr. 734301 017. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Waggott, A. (1981). Trace organic substances in the river Lee. In: W.J. Cooper (Ed.). *Chemistry in water reuse.* Ann. Arbor Publishers. p55-99.
- Wal, J-M., G. Bories, S. Mamas & F. Dray (1975). Radioimmunoassay of Penicilloyl groups in biological fluids. *FEBS Letters* 57: 9-13.
- Watts, C.D., M. Craythorne, M. Fielding & C.P. Steel (1983). Identification of non-volatile organics in water using field desorption mass spectrometry and high performance liquid chromatography. In: Angeletti, G. & A. Bjorseth (ed.). *Analysis of organic micropollutants in water.* D.D. Riedel Publishing Co., Dordrecht. 120-131.

- Webb, S.F. (2000a). Risk assessment approaches for pharmaceuticals. In: Pharmaceuticals in the environment. International Seminar Day, March 9, 2000. Hotel Sofitel Brussels Airport. Technological Institute, Section on Environmental Technology, Antwerpen.
- Webb, S.F. (2000b). A data-based perspective on the environmental risk assessment (ERA) of human pharmaceuticals. M.Phil. Thesis, Open University, UK [in preparation].
- Westphal, R. (1990). Berekeningsmodel 'VerdunWS.pro' t.b.v. de bepaling van verdunningsfactoren. RIZA-notitie.
- Wienbeck, H. & H. Koop (1990). Untersuchungen zum Formalinabbau in Kreislaufanlagen. Arch. FischWiss. 40(1/2): 153-166.
- Wilson, R.C. (1994). Antibiotic residues and the public health. In: Crawford, L.M. & D.A. Franco. Animal drugs and human health. Technomic Publishing Company, Lancaster, Pennsylvania: 63-80.
- Wollenberger, L., B. Halling-Sørensen & K.O. Kusk (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. Chemosphere 40: 723-730.
- Yates, I.E. & J.K. Porter (1982). Appl. Environ. Microbiol. 44: 1072-1075.
- Zuidema, M. & A.E. Klein (1993). Bacteriële antibiotische resistentie en bodemkwaliteit. Technische Commissie Bodembescherming (TCB), Den Haag. Rapportnr. TCB R01(1993). 47p.

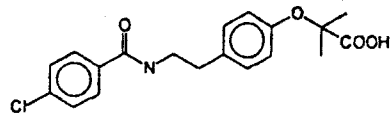
Bijlagen

Bijlage 1

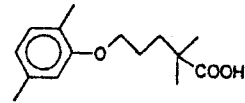
Structuurformules van diverse humane geneesmiddelen

Fibraten

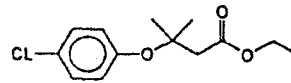
Bezafibraat



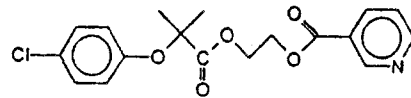
Gemfibrozil



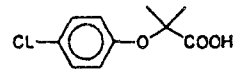
Clofibraat



Etofibraat

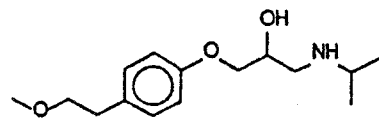


Clofibrinezuur



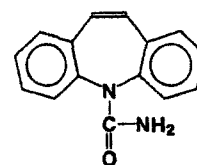
Betablokkers

Metoprolol



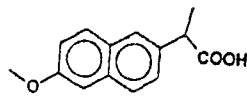
Anti-epileptica

Carbamzepine

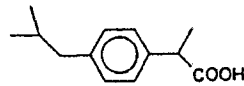


Pijnstillers

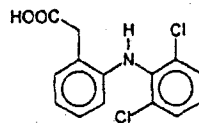
Naproxen



Ibuprofen

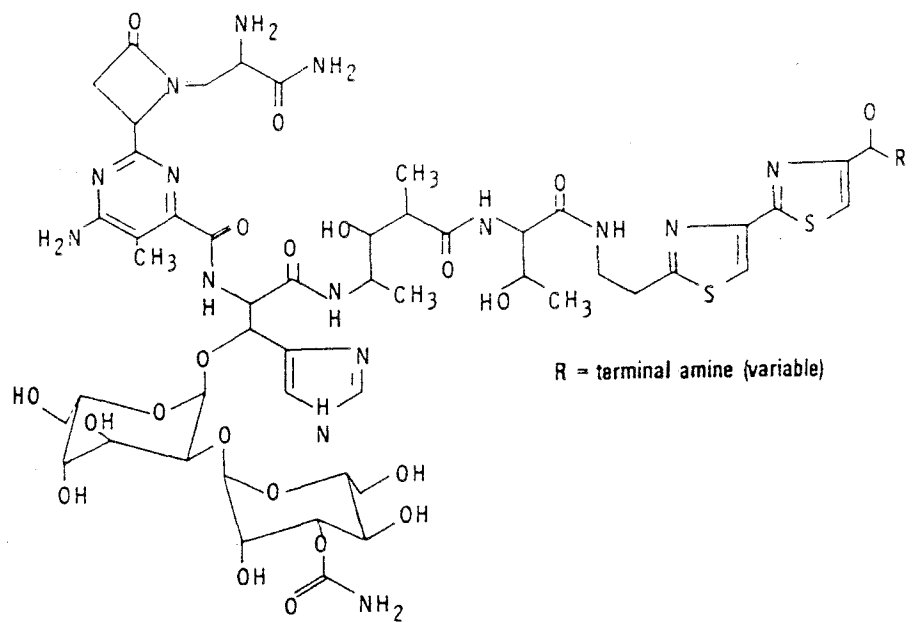


Diclofenac

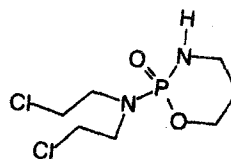


Cytostatica

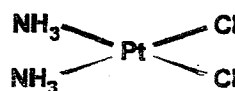
Bleomycine



Cyclofosfamide

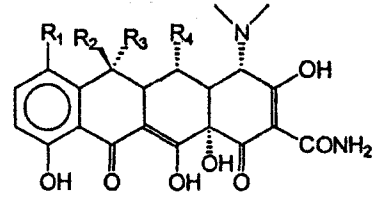


Cisplatine



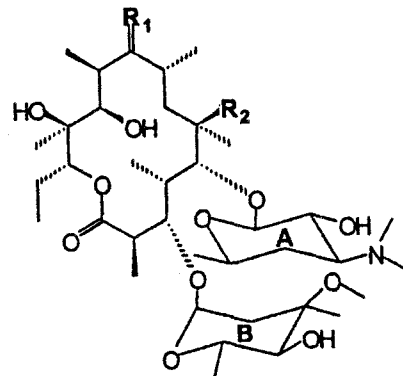
Antibiotica

Doxycycline



$R_1 = H; R_2 = H; R_3 = CH_3; R_4 = OH$

Erytromycine

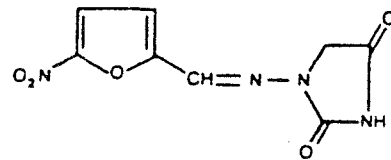


A = desosamine

B = cladinose (3-O-methylmycarose)

$R_1 = O; R_2 = OH$

Nitrofurantoïne

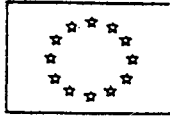


Bijlage 2

Europese conceptrichtlijnen voor milieurisicobeoordeling bij toelating van humane geneesmiddelen

Deze bijlage bevat:

1. European Commission (1994). Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms): Phase I environmental risk assessment. III/5504/94 *Draft 4*. European Commission, Directorate-General Industry, III/E/3 Pharmaceuticals Service, Ad Hoc Working Party on environmental risk assessment for non-GMO containing medicinal products, Brussels.
2. EMEA (2001). *Draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-gmo) containing medicinal products for human use*. DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals. 12-13 February 2001. London, UK.



EUROPEAN COMMISSION

Directorate-General
INDUSTRY

III/E/3
Pharmaceuticals Service

III/5504/94 Draft 4

**AD HOC WORKING PARTY ON ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENTS FOR
NON GMO CONTAINING MEDICINAL PRODUCTS**

Title: Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms); Phase I environmental risk assessment.

Discussion in working party	February - July 1994
Transmission to CPMP	July 1994
Transmission to interested parties	July 1994
Deadline for comments	October 15 1994
Resubmission to working party	
Final approval by CPMP	

N-2.8 Rue de la Loi 200, B-1049 Brussels.
Telephone: direct line 296 1806, standard 299 11.11, Telefax: 296 1520, Telex COMEU B 21877, Telegraphic address
COMEUR Brussels

ASSESSMENT OF POTENTIAL RISKS TO THE ENVIRONMENT POSED BY MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (EXCLUDING PRODUCTS CONTAINING LIVE GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS) :

PHASE I ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT

1. Introduction and Background

The use and disposal of medicinal products can have an adverse effect on the environment and, consequently, present a risk to human health arising from indirect exposure. This is recognised in article 4.6 of Directive 65/65/EEC, as amended. Therefore, from 1. January 1995, an application for marketing authorisation for a medicinal product for human use must be accompanied by, "... if applicable, reasons for any precautionary and safety measure to be taken for the storage of the medicinal product, its administration to patients and for the disposal of waste products, together with an indication of any potential risks presented by the medicinal product for the environment". The article applies irrespective of the procedure used, i.e. national, decentralised or centralised.

Normally for medicinal products, the identification of potential risks to the environment will be achieved by means of an environmental risk assessment (ERA), conducted in two phases. For most medicinal products, it is anticipated that only the first phase of the evaluation will be necessary.

The purpose of this document is to give guidance on the following:

- the applications for marketing authorisation of medicinal products for human use which should be accompanied by an environmental risk assessment
- the data requirements for the Phase I assessment of ecotoxicity
- the conclusions of the Phase I assessment
- the circumstances under which an applicant should proceed to a Phase II assessment

Guidance on the Phase II assessment, which applies to medicinal products for both human and veterinary use, is available in a separate document (II/5505/94). Chapter 1 is of particular relevance to products for human use.

The European Commission has already issued a technical guidance document entitled Risk Assessment of Notified New Substances which was prepared to assist those carrying out risk assessments of new substances notified under Directive 67/548/EEC, as amended. Some sections of this document are not applicable to medicinal products, as the emphasis is on manufacture, rather than use and disposal. Nevertheless, it contains much useful information

which may be helpful to applicants in the preparation of an environmental risk assessment for a medicinal product, including sections on :

- principles of risk assessment
- assessment of human exposure levels
- approaches to the assessment of ecotoxicity, environmental exposure and environmental risk characterisation
- reasonable worst case and statistical approaches
- general processes of release, dispersion and elimination
- estimation of relevant parameters in the aquatic, soil and atmospheric compartments

2. The Scope of the Environmental Risk Assessment

According to Article 4.6 of Directive 65/65/EEC, as amended, the subject of the ERA is the medicinal *product*, i.e. the product as a whole, including the adjuvants/excipients in the formulation, the immediate container and the packaging, as well as the active constituent itself. In addition, Article 4.6 relates to those risks to the environment arising from use, storage and disposal of the medicinal product, rather than those arising from synthesis and manufacture of the active substance and the product.

Whilst it is accepted that most excipients can be described as inert, and are chosen specifically for their lack of pharmacological or toxicological effect, nevertheless it is possible that some may warrant attention in relation to their potential for harmful environmental effects and this should be discussed in the ERA, where relevant.

3. Applications which require an Environmental Risk Assessment

- All applications for marketing authorisations for medicinal products containing a New Active Substance received after 1 January 1995.
- Any application for a medicinal product containing a live vaccine received after 1 January 1995.
- Subsequent renewal of marketing authorisations granted for the above categories.

These restrictions are provisional and may need to be revised later. Any decision not to conduct an environmental risk assessment should be justified by the applicant.

Specific environmental issues relating to live vaccines will be addressed in a separate guideline.

Products consisting of or containing live genetically modified organisms are subject to separate requirements with respect to the evaluation of environmental risk, as laid down in Article 6 of Regulation No. 2309/93.

4. The Role of The Applicant's Expert

Due to the wide diversity of the information to be handled in a Phase I ecotoxicity assessment, an expert suitably qualified to give an overview of all the data together with an evaluation of the category of risk, will be required.

In general terms, the assessment of environmental risk involves the consideration of :

- the assessment of effects (identification of the intrinsic hazardous properties of the substance and the elucidation of dose/response or concentration/effects characteristics where appropriate)
- the assessment of exposure for the different environmental compartments
- risk characterisation, i.e. comparison of information on hazardous properties and effective dose levels/concentrations with exposure levels in order to characterise the degree of risk posed to the environment

Risk characterisation will lead to one of the following conclusions :

1. the product is of no immediate concern; no further data is required;
2. the product may be of concern and further data will be required immediately;
3. the product may be of concern and further data will be required when use reaches a certain level;
4. the product is of concern and recommendations should be made for risk reduction.

Following a Phase I assessment, it is unlikely that the expert will reach a category 4 decision and give an opinion on measures necessary to reduce the risk of an adverse environmental impact, since this will normally come after more refined estimations of predicted environmental concentrations have been made, often with additional studies in a Phase II assessment. It is likely that the expert's expression of concern in categories 2 & 3 will also lead to a more detailed Phase II assessment.

The expert should also consider all of the user information texts and make a statement on the relevance and suitability of the advice regarding the administration and disposal of the medicinal product.

5. Environmental Exposure Assessment

5.1 General Approach.

The assessment of environmental exposure involves the identification of emission sources, the estimation of emission rates and the subsequent distribution and elimination process. The purpose of the Phase I assessment for medicinal products is to provide a first estimate of the distribution among the environmental compartments water, soil and air as well as of the respective concentrations within them, i.e. a crude estimate of the Predicted Environmental Concentrations (PEC).

These first estimates will establish whether or not there is a need for a Phase II assessment. In general, Phase II assessments will not be required for medicinal products which are used in relatively small quantities and released diffusely into the environment thus leading to negligible environmental concentrations.

The Phase I assessment is based on data on the release of the substance(s) under consideration into the environment and certain physico-chemical properties of the active substance and/or its main metabolites. Other relevant information includes the use pattern of the product, the expected extent of use, the concentration of the substance(s) under consideration in urine and faeces, the degradation process under typical conditions and sewage handling and disposal practices. Consequently, experimentally-derived data on environmental effects (e.g. LC₅₀, fish toxicity) are usually not required in Phase I, but must form part of a Phase II assessment.

During the development of the medicinal product it will become apparent whether or not a Phase I assessment provides adequate reassurance regarding potential adverse environmental effects, and the decision whether or not to move to a more detailed Phase II evaluation should be made at this stage.

5.2 Data Requirements

In Phase I the estimate of the release into the environment is based on the following information:

- amount placed on the market per time unit
- use pattern
- excretion and metabolite pattern in humans (generally available from clinical studies)

Furthermore, the prediction of the environmental concentration requires information on physico-chemical properties allowing a first, crude, prediction of the environmental fate:

- water solubility
- n-octanol/water partition coefficient ($P_{o/w}$, or $\log_1 P_{o/w}$)
- dissociation constant (if applicable)
- hydrolysis
- vapor pressure (estimate)

Generally this information should be provided on the drug substance and its main metabolites

(Normally >20% of the dose, possibly less in cases of known or suspected special ecotoxic effects)

The data requirements and issues relating to a Phase II Environmental Risk Assessment are the subject of a separate Guideline.

5.3 General Processes Affecting Environmental Exposure

5.3.1 Release into the environment

The environmental exposure arising from the use of the medicinal product is the main consideration for the exposure assessment in Phase I. Manufacture and production are subject to other regulations, while the release into the environment due to *disposal* and waste treatment will generally be considered diffuse. However, in cases where the mammalian toxicity data or the nature of the product already provide an indication of possible concern (e.g. due to mutagenic or carcinogenic properties) the disposal of the drug product should be included in the Phase I assessment.

The exposure consideration should be restricted to the designated use pattern of the product as defined in the SPC. Indirect release, such as might occur from landspreading of sewage sludge, should also be considered

The emission pattern will generally be a diffuse release into waste water systems due to the excretion of the active substance itself and/or its metabolites by patients. Other patterns may occur (e.g. emission of inhalation anaesthetics or propellants into the atmosphere).

5.3.2 Environmental Fate (Distribution & Elimination Processes)

After emission, distribution of the substance will occur to an extent dependent on the magnitude of the advection, dispersion and diffusion processes.

Regarding sewage concentrations, many medicinal products are used intermittently, consequently there will be considerable dilution from the addition of sewage from the untreated population.

For active substances or their metabolites excreted into waste water this normally means dilution in the waste water streams and subsequently in surface waters.

A consideration of the pattern of use will also be important here.

Subsequent to the release into an environmental compartment and dispersion therein, a substance will distribute between the different compartments (water, air, soil, sediment and biota). This distribution process can be assessed using the above mentioned physico-chemical parameters. The octanol/water partition coefficient is generally used as an indicator of bioconcentration, but can also be useful in the assessment of sorption to sediment and soil particles. The vapour pressure and/or Henry's constant allow an assessment of the relative emission into the air compartment.

While distribution refers to the physical process of transfer from one phase to another (e.g from water to sediment particles or to the atmosphere), elimination means the reduction in concentration of substances by chemical or biochemical process. Thus, elimination of a substance may occur by hydrolysis and photolysis.

5.4 Estimation of Environmental Concentrations

5.4.1 Concentration in Water

In general the active substance and its metabolites will at first be found in the water compartment due to human excretion. Information on metabolism - and thus on the compounds introduced into the environment, will be available from clinical trials. Metabolism often leads to substances which are more hydrophilic and less toxic. During product development, Structure-Activity Relationships, SAR, may have been established which will be useful in this context, especially if quantitative.

These data may already be available and described elsewhere in the submission dossier, e.g. in Part II & Part III, in other cases, the applicant may need to generate some of them to help the expert reach a conclusion in Phase I.

In most cases no specific data for the emission and environmental conditions in a particular environment or region will be available. A first estimate of the predicted environmental concentration in surface waters receiving the discharge of sewage treatment facilities can then be obtained using the following formula:

$$\text{PEC, crude estimate, [g/l]} = \frac{A \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

where

A [kg/yr] = predicted amount used per year in the EU country of highest dosage

R [%] = removal rate (due to loss to sludge particles, volatilization, hydrolysis or biodegradation)

- P = number of inhabitants of the country
- V [m³/day] = volume of waste water per capita and day (generally 0.15 to 0.20 m³)
- D = factor for dilution of waste water by surface water flow (average factor: 10)

In the Phase I assessment under worst-case conditions, R should always be counted as zero, and A/P should be maximum.

Generally an active substance and its metabolites or degradation products will be considered as being of no immediate concern in the water compartment if the crude estimated value for PEC is 0.001 µg/l or below in surface water. This threshold value has been chosen for the following reasons:

- It is hundred times lower than the general limit value for pesticides in drinking water. Thus there is little concern about the respective substances reaching groundwater or surface water which is used for production of drinking water.
- It is considered unlikely that drug substances will produce toxic effects on aquatic organisms at such a low concentration.

5.4.2 Concentration in Soil

It is generally assumed that for medicinal products there is insignificant exposure of the soil compartment. Exposure may occur mainly via landspreading of sewage sludge. The partitioning between the aqueous phase in a waste water treatment plant and sludge particles follows the formula:

$$K' = \frac{C_{ss} \text{ (conc. of substance adsorbed to particles)}}{C_{ww} \text{ (conc. of substance in the aqueous phase)}}$$

The equilibrium constant K' is related to the adsorption constant (related to organic carbon) K_{oc} by:

$$K' = K_{oc} \times \% \text{ organic carbon content}/100$$

For the purposes of Phase I assessment, as a first approximation, K_{oc} may be taken to be equal to P_{o/w}.

Sewage sludge contains a relatively high proportion of organic matter (up to 40% organic carbon). The concentration in soil can be roughly estimated using the following formula:

$$PEC_{soil} = C_{ss} \times 1.7 \times 3000^{-1} \text{ (mg/kg for arable land)}$$

$$PEC_{\text{soil}} = C_{\text{ss}} \times 1.0 \times 1500^{-1} \text{ (mg/kg for grass land)}^1$$

A threshold for PEC_{soil} of 10ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$) can be considered, below which there is no immediate concern about the occurrence of a substance in soil as with veterinary medicinal products.

5.4.3 Concentration in Air

The concentration of active substances or their metabolites in the air compartment are generally assumed to be low due to their low vapour pressures, low production volumes and significant dilution.

For example, in the case of propellants for inhalation aerosols the potential risk for depletion of the ozone layer and / or 'greenhouse' effects should be considered.

6. SUMMARY OF ACTION LIMITS

Usually, if the substances under consideration in a Phase I environmental risk assessment fulfil the following criteria then further investigations (e.g. in the form of a Phase II assessment) will not be considered necessary :

- estimated PEC in soil < $10\mu\text{g}/\text{kg}$
- estimated PEC in surface water < $0.001\mu\text{g}/\text{l}$

However, it may not be relevant to apply these limits to substances of known, 'special' toxic or adverse environmental effects, or where such effects are suspected on the basis of Structure/ Activity Relationships. Stricter criteria would apply in these cases, and the expert will be required to consider other, more appropriate, action limits. A dose (concentration) - response (effect) assessment would normally be required. For example, it may be more appropriate in Phase I to relate the Predicted Environmental Concentration to the Lethal Concentration for certain appropriate animal species, e.g. a requirement that $PEC < 1\%$ Acute LC_{50} or a Predicted No Effect Concentration.

Conversely, regarding bioaccumulation potential, it is accepted that a persistent chemical is not necessarily a toxic one, nor will it necessarily have adverse environmental effects, and the expert will be expected to comment accordingly.

¹[Risk Assessment of Notified New Substances Technical Guidance Document]



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 25 January 2001
CPMP/SWP/4447/00 draft corr.

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**DISCUSSION PAPER ON ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT
OF NON-GENETICALLY MODIFIED ORGANISM (NON-GMO)
CONTAINING MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	June 1999 - November 2000
TRANSMISSION TO THE CPMP	January 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	July 2001

Any comments should be sent to the EMEA, SWP Secretariat (fax no +44 20 7 418 8613), before the end of *July 2001*.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (+44-20) 74 18 84 00 Fax: (+44-20-) 74 18 86 13
E-Mail: mail@emea.eudra.org <http://www.eudra.org/emea.html>

DISCUSSION PAPER ON ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF NON-GENETICALLY MODIFIED ORGANISM (NON-GMO) CONTAINING MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

1 INTRODUCTION

Council Directive 65/65/EEC recognises that an application for the marketing authorisation for a medicinal product for human use must be accompanied, if applicable, by reasons for any precautionary and safety measure to be taken for the storage of the medicinal product, its administration to patients and for the disposal of waste products, together with an indication of any potential risks represented by the medicinal product for the environment. This discussion paper is applicable for non-Genetically Modified Organism (non-GMO) containing medicinal products that apply to Council Directive 65/65/EEC; it is applicable for proprietary medicinal products for human use intended to be placed on the market in the European Union, and subsequent renewals of such products.

This discussion paper is not applicable for medicinal products containing or consisting of Genetically Modified Organisms; applicants are referred to the *Note for guidance on Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOs* (CPMP/III/5507/94).

This discussion paper presents

- Commonly accepted principles for the environmental risk assessment of medicinal products when administered to patients.
- Labelling provisions: an outline of the information that applicants could provide on precautionary and safety measures to be taken, for the purpose of reducing any risks to the environment, with regard to the administration to patients, and to storage and disposal of waste products.

2 GENERAL PRINCIPLES OF ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS WHEN TAKEN BY PATIENTS

Assessment of potential risks to the environment is a step-wise, tiered procedure that may be terminated when sufficient information/data are available to either suggest that the medicinal product is unlikely to represent a risk to the environment or else to identify and sufficiently characterise the potential risks. If relevant experimental data (e.g. metabolism) can be obtained from other parts of the dossier, these should be used in the assessment, and such studies therefore need not to be repeated. If, based on the available information and data, the applicant concludes that the medicinal product is unlikely to represent a risk to the environment and that therefore it would not be necessary or useful to generate additional experimental data, the applicant should justify this decision. When the medicinal product exhibits potential risks to the environment, the applicant should propose appropriate precautionary and safety measures to be observed when the product is administered to patients and/or for the disposal of waste products. These measures should be included in the Summary of Products Characteristics (SPC) (Figure 2).

Since for medicinal products the benefit for humans has relative precedence over any environmental risks, the environmental risk management procedures adopted for industrial chemicals and pesticides (i.e. prohibiting or restricting their use if an unacceptable risk to the environment is evident) is neither possible nor desirable in this case. Precautionary measures through product labelling are therefore the recommended risk management procedures for medicinal products, when concerns for the environment are present.

Article 4.6 of Directive 65/65/EEC, as amended, requires the applicant to indicate any potential risks exhibited by the medicinal product for the environment. Although it is expected that emphasis will be given to the main substance(s) being excreted (parent compound and/or metabolite(s), as determined by human excretion profile), the assessment should consider any substance of concern in the medicinal product. It should be noted that Article 4.6 relates to those risks to the environment arising from use, storage and disposal of the medicinal product rather than to those arising from synthesis and manufacture of the product. Manufacture and production are subject to other regulations.

Whilst it is accepted that most excipients can be described as inert, and are chosen specifically for their lack of pharmacological or toxicological effect, it is nevertheless possible that some may warrant attention in relation to their potential for harmful environmental effects. This should be discussed in the Environmental Risk Assessment Report, where relevant.

3 ENVIRONMENTAL EXPOSURE ASSESSMENT: OVERALL CONSIDERATIONS OF ENVIRONMENTAL COMPARTMENTS OF POTENTIAL CONCERN

Of the different environmental compartment(s) (aquatic, atmospheric, and/or terrestrial), mainly those of potential concern need to be considered. The environmental exposure considerations should, however, not be restricted to the designated use pattern as defined in the Summary of Product Characteristics (SPC). For example, indirect release, such as might occur from land spreading of sewage sludge, should also be considered.

It is generally assumed that for medicinal products emission patterns will mainly consist of a diffuse release into waste water systems due to excretion of the active substance and/or its metabolites by patients (see Figure 1). Other patterns may occur in special situations, e.g., emission of inhalation anaesthetics or propellants into the atmosphere. As it can be assumed that in most cases there is only an insignificant exposure of the compartments soil and air, these compartments need generally not to be considered in the first step of an assessment.

The concentrations of active substances and/or their metabolites in the air compartment are generally assumed to be low due to their low vapour pressure, low production volumes and significant dilution. However, specific environmental concerns should be considered, for example, in the case of propellants for inhalation aerosols, where the potential risk for depletion of the ozone layer and/or 'greenhouse' effects has to be looked at. Matters relating to the replacement of chlorofluorocarbons (CFC) are referred to in the Note for Guidances on *Replacement of Chlorofluorocarbons (CFC) in Metered Dose Inhalation Products* (CPMP/III/5378/93) and *Matters Relating to the Replacement of CFC's in Medicinal Products* (CPMP/III/5462/93).

Where relevant, assessments of exposures and effects in non-aquatic environmental compartments should be conducted on a case-by-case basis.

3.1 Environmental exposure assessment: initial considerations

The exposure assessment is based mainly on data on the release of the substance(s) under consideration into the environment and on certain physico-chemical properties of the substance. Other relevant information includes the use pattern of the product (e.g., seasonal vs. continuous use; population-based vs. hospital based use), the expected extent of use (e.g., short-term vs. chronic use, magnitude of patient population), the concentration of the substance(s) under consideration in urine and faeces, the degradation processes under typical environmental conditions and sewage handling and disposal practices.

Subsequent to the release into one environmental compartment and dispersion therein, a substance will be further distributed between the different additional compartments (water, air, soil, sediment and biota). This distribution process can be estimated using the above

mentioned physico-chemical parameters. The octanol/water partition coefficient is generally used as an indicator of bioconcentration, but can also be useful in the assessment of sorption to sediment and soil particles. The vapour pressure and/or Henry's constant allow an assessment of the relative emission into the air compartment.

While distribution refers to the physical process of transfer from one phase or compartment to another (e.g. from water to sediment particles or to the atmosphere), elimination means the reduction in concentration of substances by chemical or biochemical processes. Thus, elimination of a substance may occur by hydrolysis, photolysis or biodegradation (or a combination thereof).

The prediction of environmental concentrations requires information on the physico-chemical properties allowing a first, crude, prediction of the environmental fate. Data on the following should be provided, if applicable:

- Molecular weight
- Water solubility
- N-octanol/water partition coefficient (K_{ow} , P_{ow} , $\log_{10}P_{ow}$ etc.)
- Estimate of vapour pressure
- Dissociation constant for acids or bases
- Hydrolysis rate
- Other degradation processes, e.g., oxidation, and photolysis.

Other data, which may be useful in refining crude PEC's include information relating to removal and passage from one environmental compartment into another, e.g.,

- Biodegradation
- Adsorption to sewage sludge
- Adsorption to soil particles

This information should preferably be provided for the substance being assessed. When such information is not available for the substance itself, information from similar substances through structure-activity relationships may be useful, but the reliability of such data has to be discussed by the applicant.

3.2 Environmental exposure assessment: the substance(s) to be evaluated

The substance(s) to be included in the environmental risk assessment should generally be determined based on the excretion profile in man. The main excretory moiety should generally be assessed. In most cases, however, it is sufficient to consider just the active entity (the parent compound, or the active metabolite for pro-drugs), especially when a crude PEC is calculated under worst case conditions (i.e., no removal, low water consumption per capita) in the relevant environmental compartment, and the PEC value obtained gives no reason for concern and for further environmental effect analysis.

3.3 Environmental exposure assessment: aquatic compartment

Based on the common environmental exposure pattern of medicinal products for human use, the risk assessment for the water compartment generally needs to be considered as the first step (Figure 1).

3.4 Environmental exposure assessment: crude predicted environmental concentrations in the aquatic compartment

The initial step of assessment should be to estimate the environmental concentration in that part of the aquatic compartment receiving the discharge of sewage treatment facilities.

In most cases it is sufficient to predict the concentration of the active moiety of a medicinal product at the point of entry into the aquatic environment as defined in the following formula

for crude calculation of the Predicted Environmental Concentration in surface water ($PEC_{\text{SURFACE WATER}}$):

$$PEC_{\text{SURFACE WATER}} [\text{g/l}] = (A \times (100 - R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

where,

A (kg) = Predicted amount used per year in the relevant geographic area in any of the next five years. This area may be a single EU country (the EU member state with a maximum ratio of A/P should be used), or another, relevant area for national/multinational applications

R [%] = Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, by hydrolysis, by biodegradation or other specific, naturally-occurring processes)

P = Number of inhabitants of the geographic area considered (EU member state(s))

V [m³] = Volume of wastewater per capita and day (generally 0.15 to 0.30 m³ in the EU).

D = Factor for dilution of waste water by surface water flow (average factor: 10)

This crude calculation of PEC in surface water assumes

- the predicted amount used per year is evenly distributed over the year,
- the medicinal product is used evenly throughout the geographic area,
- the sewage system (sewage treatment plants) is the main gate for the entry of the medicinal product into the environment,
- there is no metabolism

Case-specific alterations in these assumptions may justify modifications of the formula for the calculation of the $PEC_{\text{SURFACE WATER}}$.

The applicant should choose and justify appropriate and realistic values for the parameters used in this formula (A, R, P, V and D).

3.5 Environmental exposure assessment: action limits and conclusions from the calculation of crude predicted aquatic concentration

If this crude PEC value (crude predicted concentration of the substance in surface water) is below 0.01 µg/l, and no other environmental concerns are apparent, it may be assumed that the medicinal product is unlikely to represent a risk for the environment following its prescribed usage in patients.

If this crude PEC value is above 0.01 µg/l, a crude environmental effect analysis should be performed as described below (section 4).

These action limits may not be universally applicable, e.g.:

- for substances with known or suspected special ecotoxic effects, lower PEC action limits would be appropriate, e.g. for estrogens, or genotoxic substances, while
- substances of known low ecotoxic potential may warrant higher PEC action limits, e.g. paracetamol.

In every case, the applicant should justify the action limits applied and all action taken or not taken.

3.6 Environmental exposure assessment: prediction of concentrations in non-aquatic compartments

When indicated, predicted concentrations in other compartments should be calculated by using methodologies as described in the Guideline *Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO-Containing and Immunological Products* (EMEA/CVMP/055/95).

4. CRUDE ENVIRONMENTAL EFFECT ANALYSIS

The purpose of this analysis is to predict the concentration of the substance for which adverse effects are not expected to occur in the environmental compartment of concern, i.e. to estimate the predicted no-effect concentration (PNEC).

If the calculated PEC is below the threshold of concern, environmental effect analysis and further testing is not needed.

4.1 Crude environmental effect analysis: aquatic compartment

If a $PEC_{\text{SURFACE WATER}}$ has been calculated and has been shown to exceed the action limit, the tiered testing should be continued with a determination of $PNEC_{\text{WATER}}$, as described below.

For the first assessment approach, a standard acute toxicity test set on fish, daphnia and algae may be used to determine the $PNEC_{\text{WATER}}$. The lowest value of the respective LC_{50} or EC_{50} should be used for risk evaluation. The applicant should justify the test species used

The PNEC is calculated by applying an assessment factor to the values resulting from tests on environmental organisms from the compartment of concern, e.g. LC_{50} , EC_{50} or NOEC. The assessment factor is an expression of the degree of uncertainty in the extrapolation from the test data on a limited number of species to the real environment. In general, the more extensive the data and the longer the duration of the tests, the smaller is the degree of uncertainty and the size of the assessment factor.

The assessment factor is determined by the nature of the available toxicity data and accounts for

- extrapolation from acute to chronic toxicity (a factor 10)
- inter-species variations differences in sensitivity (a factor of 10)
- intra-species variability (a factor of 10)

Usually, an assessment factor of 1000, applied to the lowest $L(E)C_{50}$ value, should be used when reviewing data from laboratory testing in at least three aquatic organisms.

For the establishment of a crude PNEC, the following basic formula should be used:

$$PNEC = EC / AF$$

where;

PNEC = Predicted no effect concentration

EC = Effect concentration determined as the lowest LC_{50} or EC_{50} from acute toxicity tests in several test organisms

AF = Assessment factor

Priority should be given to test methods adopted in, or being developed for, Annex V to Directive 67/548/EEC, or adopted as OECD test guidelines. Test methodologies accepted by the FDA may also be used.

Experimental studies should be performed according to Good Laboratory Practices (GLP).

4.2 Conclusions from the crude environmental effect analysis: aquatic compartment

If the ratio $PEC_{\text{SURFACE WATER}} : PNEC_{\text{WATER}}$ is below 1, further testing will be unnecessary, and it can be concluded that the medicinal product is unlikely to represent a risk to the environment.

If the ratio $PEC_{\text{SURFACE WATER}} : PNEC_{\text{WATER}}$ is above 1, further considerations are needed on a case-by-case basis, i.e., a more detailed assessment of the substance in the appropriate environmental compartment and using appropriate models should be conducted. The principles of such an assessment are described in the Guideline *Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMO Containing and Immunological Products* (EMA/CVMP/055/96). Further assessment may also include field studies.

5. PRECAUTIONARY AND SAFETY MEASURES TO BE TAKEN FOR THE STORAGE, ADMINISTRATION AND DISPOSAL OF THE MEDICINAL PRODUCT AND LABELLING

When the possibility of environmental risks cannot be excluded, precautionary and safety measures may consist of, but not be restricted to,

- Restricted clinical use, e.g. hospitals only
- Product labelling, SPC, PL, etc. for patient use, product storage and disposal
- Environmental monitoring (field studies)

Labelling should generally aim at minimising the quantity discharged into the environment by appropriate mitigation measures, e.g. through state-of-the-art hospital treatment plants.

Appropriate disposal of unused pharmaceuticals, e.g. when shelf life is expired, is considered important to reduce the exposure of the environment. In order to enhance environmental protection, it is therefore recommended that – even for medicinal products that do not require special disposal measures - package inserts (patient information leaflets) should include the following statement:

“Unused preparations or old preparations should be returned to pharmacies. Old preparations should not be disposed of via wastewater or the municipal drainage system. These measures will reduce pollution of the environment.”

6. SCIENTIFIC ADVICE FROM THE CPMP

The applicant may request scientific advice from the CPMP -according to the EMA procedures for such advice- on issues related to environmental risk assessment and on possible precautionary and safety measures to be taken with respect to the use, storage and disposal of a medicinal product.

7. REPORTING – THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT REPORT

An Environmental Risk Assessment Report should always be prepared. It should be a self-standing document without unnecessary cross-referral to other parts of the dossier and should be presented in the Part I of the dossier.

The Environmental Risk Assessment Report should include an evaluation the applicability of the environmental assessment performed. In particular, the report should provide:

1. An estimate of the potential environmental exposure (PEC) with an assessment of the underlying assumptions

2. An assessment of possible risks to the environment from the point of view of use, and a presentation and evaluation of data in support of such risk evaluation,
3. An evaluation of precautionary and safety measures to be taken regarding the storage of the medicinal product, environmental release from use in patients, and disposal of unused products or waste materials derived from such products,
4. Proposals for labelling (SPC, PL etc.) which would reduce potential risks to the environment

The Environmental Risk Assessment Report should state the justifications if any of the above evaluations are not found to be applicable for the medicinal product.

The curriculum vitae of the author of the Environmental Risk Assessment Report should be provided.

8. LIST OF ABBREVIATIONS

CPMP Committee for Proprietary Medicinal Products

PNEC Predicted No-Effect Concentration

PEC Predicted Environmental Concentration

AF Assessment Factor

NOEC No Observed Effect Concentration

ERA Environmental Risk Assessment

SPC Summary of Product Characteristics

PL Package Leaflet

FDA United States Food and Drug Administration

OECD Organization for Economic Co-operation and Development

GLP Good Laboratory Practices

Figure 1:

Usual environmental exposure scenario for medicinal products when prescribed to patients:

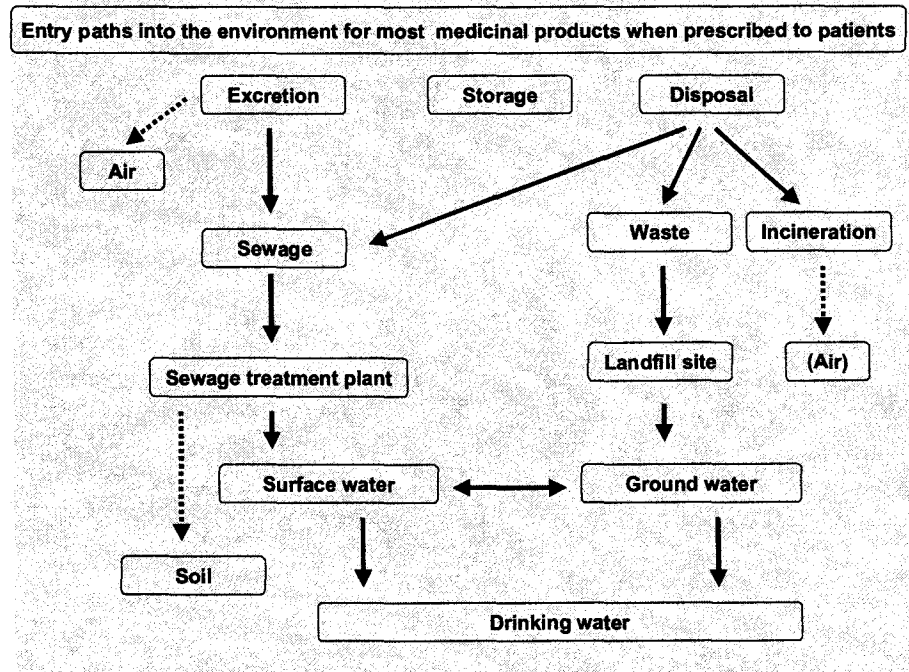
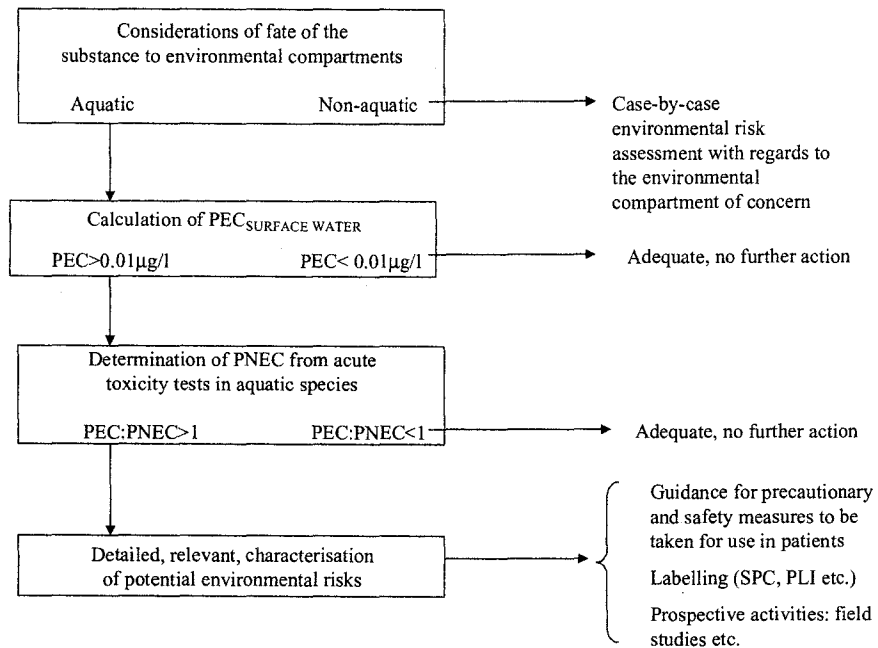


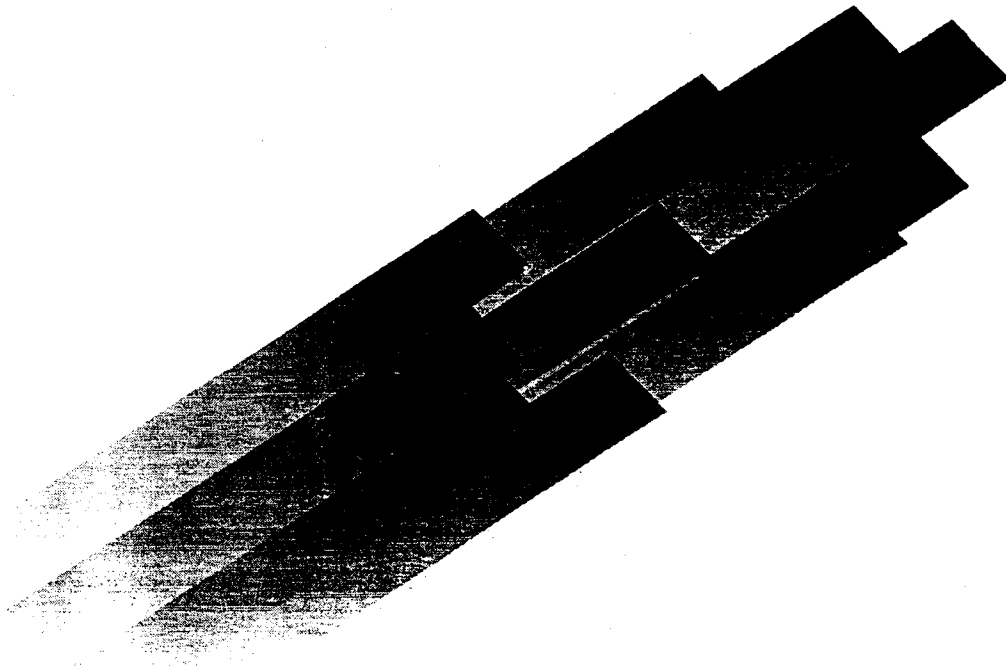
Figure 2:
Schematic decision tree for environmental risk assessment of non-GMO medicinal products.



Bijlage 3
Amerikaanse richtlijn voor milieurisicobeoordeling bij toelating van humane geneesmiddelen

Guidance for Industry

Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications



**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
July 1998
CMC 6
Revision 1**

Biologics Evaluation and Research (CBER). Topics covered include (1) when categorical exclusions apply, (2) when to submit an EA, (3) the content and format of EAs, (4) specific guidance for the environmental issues that are most likely to be associated with human drugs and biologics, (5) test methods, (6) an applicant's treatment of confidential information submitted in support of an EA, and (7) master files for drugs and biologics.

This guidance, which is based on the July 1997 final rule, will remain in effect until superseded by new regulations or new guidance. The guidance is intended to supersede CDER's *Guidance for Industry For the Submission of an Environmental Assessment in Human Drug Applications and Supplements*, which was published in November 1995. Information in this guidance, along with information in the Code of Federal Regulations (CFR) at 21 CFR part 25 and 40 CFR parts 1500-1508 and the FDA *Environmental Assessment Technical Handbook* (NTIS Publication Number PB 87 175345/AS), which provides information on acceptable test methods, represents the core information available from CDER and CBER to assist industry in preparing an EA.

II. WHAT TYPES OF ACTIONS ARE SUBJECT TO CATEGORICAL EXCLUSION?

Certain classes of actions are subject to categorical exclusion and, therefore, ordinarily do not require the preparation of an EA because, as a class, these actions, individually or cumulatively, do not significantly affect the quality of the human environment (21 CFR 25.5(c)). However, as required under 21 CFR 25.21 and 40 CFR 1508.4, FDA will require "at least an EA" for any specific action that ordinarily would be excluded if extraordinary circumstances indicate that the specific proposed action may significantly affect the quality of the human environment.² See section III.C for additional information regarding extraordinary circumstances.

Submissions to CDER or CBER that ordinarily are excluded categorically under the regulations include actions on (1) NDAs, abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, and supplements to such applications if FDA's approval of the application does not increase the use of the active moiety; (2) NDAs, abbreviated applications, and supplements to such applications if FDA's approval of the application increases the use of the active moiety, but the estimated concentration of the substance at the point of entry into the aquatic environment will be below 1 part per billion (ppb); (3) NDAs, abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, and supplements to such applications for substances that occur naturally in the environment when the approval of the application does not alter significantly the concentration or distribution of the substance, its metabolites, or degradation products in the environment; (4) INDs; and (5) applications for marketing approval of a biologic product for transfusable human blood or blood components and plasma. An applicant is eligible

² Regulations would require an EIS (environmental impact statement) when "evaluation of data or information in an EA or otherwise available to the agency leads to a finding by the responsible agency official that a proposed action may significantly affect the quality of the human environment (21 CFR 25.22(b)).

to file a claim of categorical exclusion from the requirement to submit an EA if the action meets the criteria of at least one categorical exclusion.

A person submitting an application or petition of a type subject to categorical exclusion under 21 CFR 25.31 is not required to submit an EA if the person states that the action requested qualifies for categorical exclusion, citing the particular categorical exclusion that is claimed, and states that to the applicant's knowledge, no extraordinary circumstances exist (21 CFR 25.15(d)). An applicant ordinarily need not provide data to demonstrate that the action qualifies for categorical exclusion. CDER and CBER can rely on other information submitted in an application to evaluate the appropriateness of a claim for categorical exclusion. In the limited instances when it may be necessary, CDER or CBER will request additional information as needed to establish to their satisfaction that the criteria for categorical exclusion have been met.

III. WHEN IS AN EA REQUIRED?

Preparation of an environmental assessment ordinarily is required unless the proposed action qualifies for an exclusion under 21 CFR 25.30 or 25.31. An EA would also be required if extraordinary circumstances indicate that the specific proposed action may significantly affect the quality of the human environment (21 CFR 25.21).

Detailed information is provided below for the most common situations when actions would not qualify for categorical exclusion.

A. NDAs, Abbreviated Applications, and Supplements

Note: Section 1, below, should be used to assess increased use of a biological product as referenced in 21 CFR 25.31(a). Section 2 does not apply to biologics license applications (BLAs) because BLAs are not included in the categorical exclusion on which this section is based (21 CFR 25.31(b)). BLAs should be evaluated for whether they are eligible for categorical exclusion using 21 CFR 25.31(a) or (c) or other appropriate categorical exclusions found in 21 CFR 25.30 and 25.31.

NDAs, abbreviated applications, and supplements to such applications would not qualify for categorical exclusion if FDA's approval of the application increases the use of the active moiety *and* the estimated concentration of the substance at the point of entry into the aquatic environment will be 1 ppb or greater.

1. Increased Use

Increased use of an active moiety may occur if the drug will be administered at higher dosage levels, for longer duration, or for different indications than were previously in effect, or if the drug is a new molecular entity. The term *use* also encompasses disposal of FDA-regulated articles by consumers.

Attachment A contains examples of actions that would not be considered to increase the use of a drug and Attachment B contains examples of actions that would be considered to increase the use of a drug or biologic. These lists are not inclusive. An applicant is encouraged to contact the appropriate Center if any questions arise as to whether a particular action is considered to increase the use of a drug or biologic.

2. Estimating the Concentration of a Substance at the Point of Entry into the Aquatic Environment

The expected introduction concentration (EIC) of an active moiety into the aquatic environment should be calculated as follows:

$EIC\text{-Aquatic (ppb)} = A \times B \times C \times D$ where

A = kg/year produced for direct use (as active moiety)

B = 1/liters per day entering POTWs*

C = year/365 days

D = 10^9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (conversion factor)

* 1.214×10^{11} liters per day entering publicly owned treatment works (POTWs). Source: *1996 Needs Survey, Report to Congress*. Information regarding the *Needs Survey* is available on the Internet at <http://www.epa.gov/owm>. It is updated periodically.

This calculation assumes:

- All drug products produced in a year are used and enter the publicly owned treatment works (POTW) system.
- Drug product usage occurs throughout the United States in proportion to the population and amount of waste water generated.
- There is no metabolism.

The estimate of the kilogram/year active moiety should be based on or include (1) the highest quantity of the active moiety expected to be produced for direct use in any of the next five years. *Produced for direct use* means the quantity intended for use in humans during a given year (i.e., excludes any quantity produced for inventory buildup), (2) the quantity used in all dosage forms and strengths included in the application, and (3) the quantity used in an applicant's related applications. Related applications include those for other dosage forms using the same active moiety and for products using different forms of the active moiety (e.g., level of hydration, salt, free acid/base). All concentrations should be reported as the

concentration of active moiety, rather than the salt or complex.

The calculation of the expected introduction concentration (EIC) of an active moiety entering into the aquatic environment from patient use can consider the extent of metabolism of the active moiety to less pharmacologically active or inactive compounds, if that information is available. The pharmacological activity of metabolites relative to the active moiety should be considered when calculating the EIC. The weighted contribution of the metabolite to the EIC should be calculated (e.g., kg/year active moiety x 10% x 0.5 for a metabolite found at a level of 10% and that has half the pharmacological activity of the active moiety). If the pharmacological activity of the metabolite is unknown, it can be assumed to be the same as the active moiety.

An alternative calculation should be used if the drug product is intended for use in a specific geographic location (e.g., use an alternative value for the amount of liters per day entering POTWs — term B in the EIC calculation above). Moreover, if an alternative calculation is used to estimate localized use, or for any other reason, the calculation and the source and basis for the alternative calculation should be provided when filing an EA or a claim of categorical exclusion and would be subject to review.

B. Applications for Substances that Occur Naturally in the Environment

NDA's, abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product and supplements to such applications for substances that occur naturally in the environment would not qualify for categorical exclusion under 21 CFR 25.31(c) when FDA's approval of the application alters significantly the concentration or distribution of the substance, its metabolites, or degradation products in the environment. This might be the case when the use and disposal occur in a geographic area where the substance does not naturally occur. However, the application may be eligible for a categorical exclusion under other provisions in 21 CFR 25.31.

In addition to drug and biologic products derived from natural sources or from biological systems, substances can be considered naturally occurring even if they are chemically synthesized. The Agency will consider the form in which the FDA-regulated article will exist in the environment when determining whether the drug or biologic is a naturally occurring substance. For example, a modified active moiety (e.g., salt) that does not occur naturally could be considered a naturally occurring substance if it is established that, in vivo and in the environment, the active moiety exists in a form that is found naturally.

Biological and biotechnological products will be similarly evaluated. For example, a protein or DNA comprising naturally occurring amino acids or nucleosides, but having a sequence different from that of a naturally occurring substance, will normally qualify as a

naturally occurring substance after consideration of metabolism. The same principle would apply to synthetic peptides and oligonucleotides and living and dead cells and organisms. CDER and CBER may rely on other information submitted in an application (e.g., information about metabolism, excretion, and stability; viability (if applicable); and physical and/or chemical characteristics of the product) in determining whether the FDA-regulated article would be considered a naturally occurring substance.

CDER and CBER will evaluate on a case-by-case basis the appropriateness of categorical exclusions claiming that the quantity of the naturally occurring substance that is expected to enter the environment as a result of an action will not alter significantly the concentration or distribution of the substance, its metabolites, or degradation products in the environment.

C. Extraordinary Circumstances

As stated in 21 CFR 25.21 and 40 CFR 1508.4, FDA will require at least an EA for any specific action that ordinarily would be categorically excluded if extraordinary circumstances indicate that the specific proposed action could significantly affect the quality of the human environment. Extraordinary circumstance can be shown by data available either to the Agency or the applicant and can be based on the production, use, or disposal from use of the FDA-regulated article. Data available to the Agency can include public information, information submitted in the application, and data available to the Agency on the same or similar products.

1. Actions for which available data establish that there is a potential for serious harm to the environment at the expected level of exposure.

FDA considers harm to the environment to include not only toxicity to environmental organisms but also environmental effects other than toxicity, such as lasting effects on ecological community dynamics.

2. Actions that adversely affect a species or the critical habitat of a species determined under the Endangered Species Act or the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora to be endangered or threatened, or wild fauna or flora that are entitled to special protection under some other Federal law.

Actions that adversely affect a species or the critical habitat of a species determined under the Endangered Species Act to be endangered or threatened, wild fauna or flora listed in the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES), or wild fauna or flora that are entitled to special protection under some other Federal law or international treaty to which the United States is a party would be considered an extraordinary circumstance, and an EA should be submitted unless there are specific exemptions relating to the

pharmaceutical substances or FDA action. An example of an exception would be when a species is afforded special protection under Federal law or international treaty, but the pharmaceutical is derived only from nonwild specimens. If nonwild specimens are exempted from Federal law or treaty, the action would be eligible for categorical exclusion as indicated in section III.C.3.a. Both direct effects (e.g., pharmaceuticals derived from fauna or flora, see section III.C.3) and indirect effects (e.g., adverse effects from manufacturing site emissions) should be considered.

Under the U.S. Endangered Species Act (ESA), Congress declared, "[T]he United States has pledged itself as a sovereign state in the international community to conserve to the extent practicable the various species of fish or wildlife and plants facing extinction, pursuant to the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora" (16 U.S.C. 1531(a)(4)(F)). Identification as an endangered or threatened species does not preclude the use of such fauna or flora. However, under the ESA, if a species has been determined to be endangered or threatened, a Federal agency is required to consult with the Secretary of Interior or the Secretary of Commerce to ensure that the agency's actions are not likely to jeopardize the continued existence of endangered or threatened species or their critical habitats (16 U.S.C. 1536).

3. Use of Fauna or Flora

FDA intends to examine closely the proposed actions for FDA-regulated articles obtained from fauna and flora and will use the extraordinary circumstances provision to require an EA in any instance in which it appears from an examination of the proposed action that the action may jeopardize the continued existence of a species. The following sections discuss CDER's and CBER's current position on when the use of fauna or flora normally would constitute an extraordinary circumstance for which an EA should be submitted to support the application.³

a. Cultivated Specimens

Actions involving drug or biologic products derived from cultivated plants (e.g., plantation, nursery stock) or bred or domestic animals (e.g., laboratory breed, cows, pigs) are not normally considered an extraordinary circumstance that would require an EA for an action that is normally categorically excluded (see section III.C.2 for a possible exception).

b. Wild Specimens

³ FDA may clarify the environmental information that must be submitted to the Agency in marketing applications for specific drug or biologic products derived from plants or animals (e.g., paclitaxel, 61 FR 58694).

- i. NDAs, abbreviated applications, applications for marketing approval of a biologic product, or certain supplements to such applications.

NDAs, abbreviated applications and applications for marketing approval of a biologic product where the drug or biologic product is derived from plants or animals taken from the wild, supplements to such applications that relate to changes in the source of the wild biomass (e.g., species, geographic region where biomass is obtained), or supplements to such applications that are considered to increase the use of an active moiety or biologic substance (see Attachment B) and which will cause more harvesting than what was described in the original EA would be considered an extraordinary circumstance, and an EA should be submitted.

- ii. INDs

INDs generally involve relatively small quantities of a drug or biologic product and treatment of a limited number of patients. Many INDs never result in the filing of an NDA or application for marketing approval of a biologic product, which would allow for the wide-spread commercial sale of the product. CDER and CBER will evaluate INDs on a case-by-case basis where the drug or biologic product is derived from wild plants or animals to determine whether the extraordinary circumstance provision in 21 CFR 25.21 is invoked.

To facilitate Center review, when submitting a claim of categorical exclusion for actions where the drug or biologic product is derived from plants or animals, CDER and CBER request that the applicant provide the following information with the claim, or specifically identify where the information can be located (e.g., page number of application): (1) biological identification (i.e., common names, synonyms, variety, species, genus and family); (2) a statement as to whether wild or cultivated specimens are used; (3) the geographic region (e.g., country, state, province) where the biomass is obtained; and (4) a statement indicating whether the species is (a) determined under the Endangered Species Act or the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) to be endangered or threatened, (b) entitled to special protection under some other Federal law or international treaty to which the United States is a party, or (c) the critical habitat of a species that has been determined to be endangered or threatened under the Endangered Species Act or the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) or is entitled to

special protection under some other Federal law or international treaty to which the United States is a party. CDER and CBER will use this information to evaluate whether the claim of categorical exclusion is appropriate.

4. Production and Disposal Sites

FDA has found that regulated articles produced and disposed of in compliance with all applicable emission requirements do not significantly affect the environment and has determined it is unnecessary to review a company's compliance with Federal, State, and local environmental laws. In addition, both CDER and CBER routinely require as part of their safety evaluations that live organisms be inactivated following production and prior to release into the environment if there is a reasonable possibility that the living system may be harmful to the environment. Therefore, CDER and CBER will not routinely request submission of manufacturing and disposal information in an EA. However, if information available to the Agency or the applicant establishes that the general or specific emission requirements promulgated by Federal, State, or local environmental protection agencies do not address unique emission circumstances and the emissions may harm the environment, this would be sufficient grounds for requesting manufacturing or disposal information in an EA. Actions that threaten a violation of Federal, State, or local law or requirements imposed for the protection of the environment may constitute a significant impact (40 CFR 1508.27(b)(10)).

5. Significant Effects as Defined in 40 CFR 1508.27

The Council on Environmental Quality has provided a definition of "significantly" to aid in determining if an action may significantly affect the quality of the human environment. These examples should be considered when evaluating whether extraordinary circumstances exist that may warrant submission of at least an EA (See Attachment C).

IV. PREPARING AN EA FOR SUBMISSION TO CDER or CBER

A. Content and Format

This section describes the basic information that should be submitted in an EA if an EA is required. Attachment D contains an outline of the format for an EA. Alternative formats may be used, but the applicant should recognize that use of a standard format, such as described in this guidance, promotes efficiency in the review process.

1. Date

The EA should include the date the EA was originally prepared and the date(s) of any subsequent amendments.

2. Name of Applicant or Petitioner

The EA should identify the applicant who is submitting the application.

3. Address

The EA should contain the address where all correspondence is to be directed.

4. Description of Proposed Action

a. Requested Approval

The description of the requested approval should include the drug or biologic application number (if available), the drug or biologic product name, the dosage form and strength, and a brief description of the product packaging. For example, "XYZ Pharmaceuticals has filed an NDA pursuant to section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for TRADE NAME (established name), 250 mg and 500 mg, packaged in OHDPE bottles. An EA has been submitted pursuant to 21 CFR part 25."

b. Need for Action

The EA should briefly describe the drug's or biologic's intended uses in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease.

c. Locations of Use

The EA should identify the location(s) where the product will be used. Depending on the type of product and its use, the locations of use are typically identified as hospitals, clinics and/or patients in their homes. If use is expected to be concentrated in a particular geographic region, this fact should be included.

d. Disposal Sites

Unless other disposal methods by the end user are anticipated, it is sufficient to state that at U.S. hospitals, pharmacies, or clinics, empty or partially empty packages will be disposed of according to hospital, pharmacy, or clinic procedures and/or that in the home, empty or partially empty containers will typically be disposed of by a community's solid waste management system, which may include landfills, incineration, and

recycling, although minimal quantities of the unused drug could be disposed of in the sewer system.

5. Identification of Substances that are the Subject the Proposed Action

The EA should contain information that allows for the accurate location of data about the substance in the scientific literature and for identification of closely related compounds. At a minimum, the information listed below should be provided, if available. For many biological products, format items 5.a.iii. b. c. and d will not apply. Other information, such as the international nonproprietary name (INN) or nonsystematic or semisystematic chemical names should be included if deemed useful in the identification of the compounds.

Usually this information need only be provided for the drug or biologic substance, but the same information also should be provided for the form of the active ingredient in the drug or biologic product if it is different from the drug or biologic substance (e.g., a salt formed in situ from a free base) or for a pharmacologically active related substance formed by conversion from a pharmacologically inactive parent compound (e.g., a prodrug product is converted to the pharmacologically active form).

- a. Nomenclature
 - i. Established Name (U.S. Adopted Name-USAN)
 - ii. Brand/Proprietary Name/Tradename
 - iii. Chemical Names or Genus/Species of Biologic Product (e.g., virus)
 - Chemical Abstracts (CA) Index Name (inverted form)
 - Systematic Chemical Name (uninverted form)
- b. Chemical Abstracts Service (CAS) registration number
- c. Molecular Formula
- d. Molecular Weight
- e. Structural (graphic) Formula/Amino Acid Sequence

6. Environmental Issues

The type of information provided will vary depending on the environmental issues associated with the particular action. In general, the EA should include a succinct description of the environmental issues. The affected environment and the environmental effects and their significance should be discussed. Data and analyses to support the discussions should be provided as appropriate. Specific guidance is provided in section IV.B for the environmental issues that are most likely to be associated with human drugs and biologics. For environmental issues not specifically addressed in section IV.B (e.g., those included in sections III.C.4 and 5), applicants are encouraged to consult the appropriate Center prior to preparing the EA.

7. Mitigation Measures

Describe measures taken to avoid or mitigate any potential adverse environmental effects associated with the proposed action. If no adverse environmental effects have been identified, it should be so stated and indicated that, therefore, no mitigation measures are needed. See section IV.B.2.b for additional information regarding the discussion of mitigation measures for actions involving fauna and flora.

8. Alternatives to the Proposed Action

If no potential adverse environmental effects have been identified for the proposed action, the EA should state this. If potential adverse environmental effects have been identified for the proposed action, the EA "shall discuss any reasonable alternative course of action that offers less environmental risk or that is environmentally preferable to the proposed actions" (21 CFR 25.40(a)). The discussion should include the no-action alternative and measures that FDA or another government agency could undertake as well as those the applicant or petitioner would undertake. The EA should include a description of those alternatives that will enhance the quality of the environment and avoid some or all of the adverse environmental effects of the proposed action. The environmental benefits and risks of the proposed action and the environmental benefits and risks of each alternative should be discussed. See section IV.B.2.c for additional information regarding the discussion of alternatives for actions involving fauna and flora.

9. List of Preparers

The EA should include the name, job title, and qualifications (e.g., educational degrees) of those persons preparing the assessment and should identify any persons or agencies consulted. Contract testing laboratories should be included in the list of consultants, although this may be included in a confidential appendix. Curriculum vitae can be included in lieu of a description of an individual's

qualifications.

10. References

The EA should include a list of citations for all referenced material and standard test methods used in generating data in support of the EA. Copies of referenced articles that are not generally available and that are used to support specific claims in the EA document should be attached in a nonconfidential appendix.

11. Appendices

Both confidential and nonconfidential appendices can be included. See section IV.E for additional information about the treatment of confidential information. A list of the appendices should be included in the EA summary document with a designation of confidential or nonconfidential following each of the listings. Typically, the nonconfidential appendices include data summary tables and copies of referenced articles that are generally unavailable or that were used to support specific claims in the EA. Proprietary or confidential information, such as use estimates and test reports, should be included in the confidential appendices.

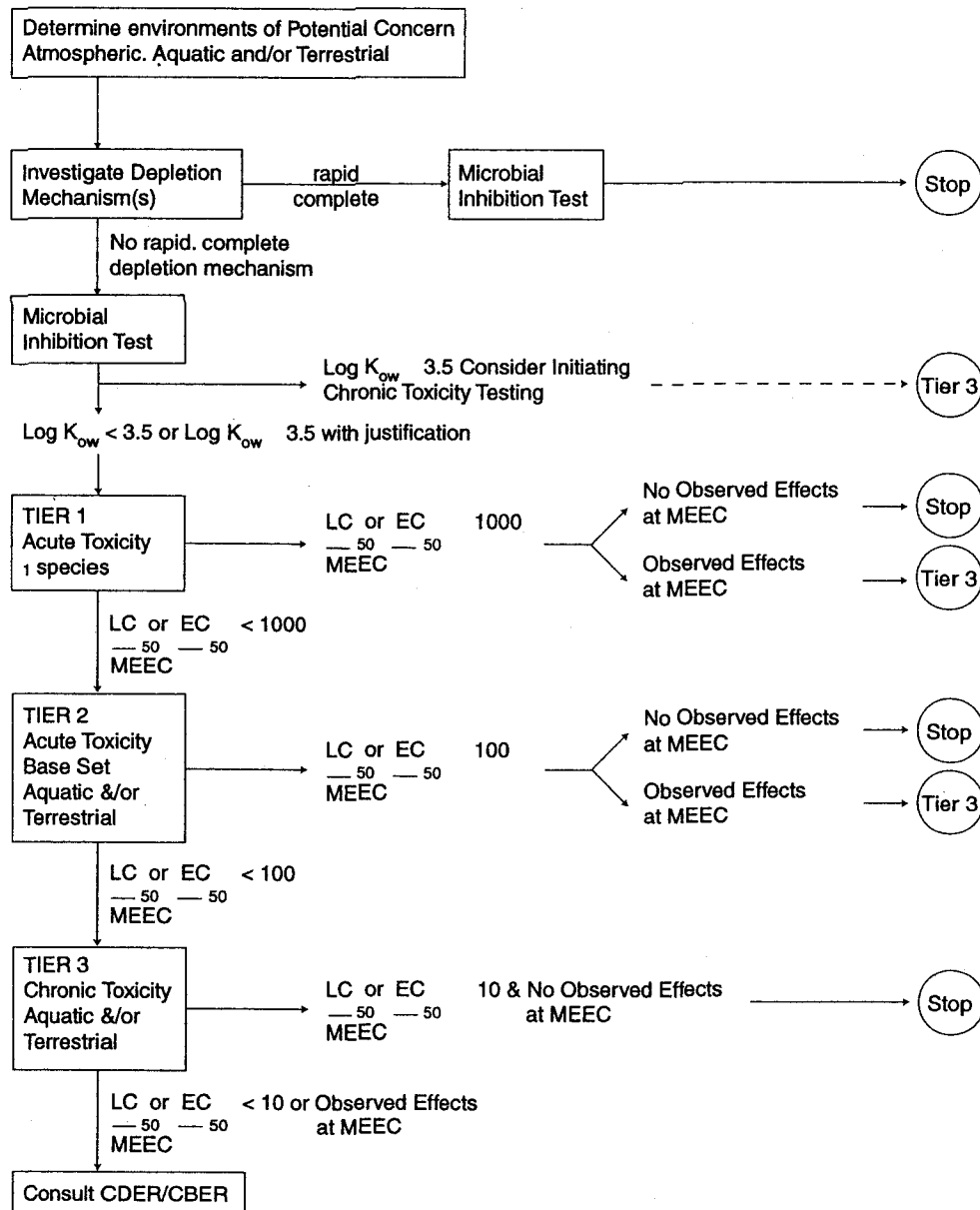
B. Specific Guidance — Environmental Issues

1. Assessing Toxicity to Environmental Organisms

If an EA is required, it normally should focus on characterizing the fate and effects of the compound of interest in the environment (1) when FDA's approval of the application increases the use of an active moiety and the estimated concentration of the active moiety at the point of entry into the aquatic environment is 1 ppb or greater (see section III.A); (2) when the substance occurs naturally in the environment and FDA's approval of the application alters significantly the concentration or distribution of the substance, its metabolites, or degradation products in the environment (see section III.B); or (3) in some cases, when data available to the Agency or applicant establish that at the expected level of exposure, there is the potential for serious harm to the environment (see section III.C.1). The provided information should focus on the fate and effects of the active moiety and/or structurally related substances (SRSs), rather than on excipients, for example.

The Centers encourage the use of a logical, tiered approach to testing so that adequate information is available to assess the potential environmental fate and effects of pharmaceuticals while minimizing the cost to industry. Figure 1 provides an illustration of a tiered approach. Alternative, scientifically justified approaches also can be used.

Figure 1
Tiered Approach to Fate and Effects Testing



Note: MEEC = EEC or EIC whichever is greater

Information submitted for fate and effects can include specific data generated on the test substance or relevant information on analogous compounds from the submitter or from peer-reviewed literature as appropriate. Actual experimental data regarding base parameters are generally preferable to computer modeling; however, in some circumstances computer modeling may be appropriate. FDA should be consulted if a company believes computer modeling is appropriate and wishes to use modeling in an EA.

a. Environmental Fate of Released Substances

i. Identification of Substances of Interest

The actual substances that will enter or exist in the environment (i.e., atmospheric, aquatic, terrestrial) can include the parent compound (i.e., drug or biologic substance) or SRSs such as the dissociated parent compound, metabolites, or degradants. The EA should list the drug or biologic substance and the predominant SRSs expected to enter or exist in the environment; provide the name, chemical structure and CAS number when possible; and provide a rationale for the decision as to which substance(s) will be studied. Predominant SRSs should be considered those greater than 10 percent of dose.

In most cases, fate (and effects) information should be provided on the parent (or active) drug or biologic substance, as representative of substances entering the environment. Such information is relevant to SRSs when the SRSs possess the same fundamental structure as the parent drug or biologic substance and are comparably or more polar. At a minimum, the EA should contain a discussion of the potential fate and effects of the predominant SRSs based on their structural differences and/or similarities to the parent compound (e.g., due to a functional group change, the metabolite should be more soluble than the parent compound, or the SRS is more polar). Computerized structure-activity relationship modeling programs may be useful in supporting extrapolation of fate and effects information from the parent (or active) drug or biologic substance to the SRS. Relevant available pharmacologic activity and toxicity information should be provided for the SRSs. Specific toxicity-activity information for SRSs may be included in a confidential appendix. Additional environmental information on a predominant SRS may be warranted, following consultation with the appropriate Center, if the fate of the compound is expected to differ from the parent compound, or there is an indication that the

SRSs effect on the environment would be substantially greater than from the parent drug or biologic substance.

ii. Physical and Chemical Characterization

The following tests should be conducted to determine if the compound is most likely to amass predominantly in aquatic, terrestrial, and/or atmospheric environments:

- Water Solubility
- Dissociation Constant(s)
- Octanol/Water Partition Coefficient
- Vapor Pressure or Henry's Law Constant

If there is a scientific basis for not performing a test, the justification should be included in the EA (e.g., water solubility was not determined because the compound is hydrolytically unstable). For a test compound that associates or dissociates in water, water solubility and the octanol/water partition coefficient may have to be determined at pH 5 and 9 as well as pH 7.

The octanol/water partition coefficient (K_{ow}) is an indicator of a nonionized compound's potential to adsorb to the organic fraction of soil, sediment, or biosolids (i.e., sludge) in addition to being an indicator of a compound's lipophilicity. It is not as good a predictor for inorganic chemicals, metal organic complexes, dissociating, ionic organic compounds, or compounds with other mitigating structural features such as molecular size. Further study of the sorption and/or desorption properties (K_{oc}) of a substance to biosolids should be considered if $\log K_{ow}$ is greater than 3 or other properties indicate that sorption or desorption may occur.

iii. Environmental Depletion Mechanisms

Depletion mechanisms should be investigated to determine if there is degradation of the compound in the environment(s) of interest. It is usually sufficient to provide basic supporting information that identifies the potential for a compound to be removed from the environment by a depletion mechanism (e.g., photolysis or hydrolysis based on information developed for analytical methods validation or from stability studies). It is unnecessary to go to

extraordinary effort to identify a depletion mechanism once the typical depletion mechanisms (i.e., hydrolysis, photolysis, biodegradation) have been investigated or to continue investigating other potential depletion mechanisms once one has been identified.

If the depletion mechanism is being used to reduce the expected introduction concentration or to eliminate effects testing, a formal, detailed analysis of the depletion mechanism should be provided (e.g., according to a standard test method, rate determination, analysis of expected exposure time in the environment).

Consideration should be given to the nature and extent of the degradation. If a rapid, complete depletion mechanism is identified (degradants are relatively simple, polar by-products), no testing to determine the environmental effects of the compound should be performed except for a microbial inhibition test or other appropriate test to assess the potential for the compound to disrupt waste treatment processes. Based on the estimated time prior to emission from a treatment facility, the following would be considered rapid depletion mechanisms:

Hydrolysis $t_{1/2}$ (pH 5-9):	≤ 24 hours
Aerobic Biodegradation $t_{1/2}$:	≤ 8 hours
Soil Biodegradation $t_{1/2}$:	≤ 5 days

Direct and indirect photolysis, although significant under laboratory conditions, may not be as rapid a depletion mechanism in the environment due to significant variation in light intensity (e.g., related to weather, latitude, depth penetration) and duration of exposure. Efforts to characterize photolysis as a depletion mechanism should take these factors into consideration.

iv. Environmental Concentrations

Expected Introduction Concentration (EIC): The environmental introduction concentrations into those environments (i.e., aquatic, terrestrial, atmospheric) where the substance(s) of interest is most likely to amass (see section IV.B.1.a.ii) should be estimated. A method of calculating the expected introduction concentration of a substance into the aquatic environment is described in section III.A.2. The calculation of the expected introduction concentration (EIC) entering into the aquatic environment from patient use, in addition to considering metabolism as described in section III.A.1, may include consideration of the environmental depletion

mechanisms that occur in the waste treatment process (e.g., adsorption, degradation, hydrolysis), if the information is available (see section IV.B.1.a.iii).

Some drug or biologic substance and/or active moiety may enter the terrestrial environment when biosolids from waste water treatment facilities, which contain adsorbed material, are applied to land. Application of biosolids to land is subject to regulation by the Environmental Protection Agency (EPA) or an appropriate State authority. Biosolids are generally subjected to some form of aerobic or anaerobic digestion in the waste treatment facility. The EIC for the terrestrial compartment should be estimated if, based on the available physical or chemical properties of the compound, significant quantities of the active moiety are expected to adsorb to biosolids. The calculation used will depend on the typical treatment, disposal, and application processes. Currently, approximately 6.8 million tons of biosolids (dry basis) are generated per year with 54 percent of that quantity being applied to land. The remaining biosolids are incinerated, landfilled or disposed of by other means. Depletion mechanisms (e.g., biodegradation, hydrolysis) that occur in the waste treatment process can be considered when calculating the EIC for the terrestrial compartment, if the information is available. Additional information regarding land application of biosolids is available from EPA's Office of Wastewater Management (on the Internet at <http://www.epa.gov/owm/bio.htm>).

The concentration expected in the atmospheric compartment need not be routinely calculated for pharmaceutical products administered through inhalation because, for the majority of these, the active moiety or other compound of interest is not released into the air. However, the EIC should be considered for products that are released primarily into the air (e.g., medical gases).

CDER and CBER have defined *use* to encompass disposal of FDA-regulated articles by consumers. Normally, the EIC from disposal need not be calculated since the majority of pharmaceutical products will be totally consumed, and any residual waste will typically be disposed of in landfills or at incineration facilities that are regulated by the EPA or appropriate State agencies. These agencies have considered the environmental impacts from the operation of these facilities in their licensing process and require controls (e.g., scrubbers, lined landfills, migration tests) to limit the release of materials into the environment. The EIC for disposal

should be calculated if significant quantities of material are expected to be disposed of other than by landfill, incineration or other procedures regulated by the EPA or appropriate State agencies.

Expected Environmental Concentration (EEC): The expected environmental concentration (EEC), sometimes referred to as the *predicted environmental concentration* (PEC), is the concentration of the active moiety or other compound of interest that organisms would be exposed to in the environment (e.g., surface water) after consideration of, for example, spatial or temporal concentration or depletion factors such as dilution, degradation, sorption and/or bioaccumulation. Adjustments to the expected introduction concentration may be made, based on spatial and temporal concentration or depletion factors, to provide an expected environmental concentration. Supporting information and/or discussion should be provided to explain the factors used in calculating the expected environmental concentration. The concentration should be provided for each environmental compartment (aquatic, terrestrial, atmospheric) expected to be affected based on the physical and/or chemical characterization of the compound of interest. In the majority of cases, the EEC for the aquatic environment would be expected to be significantly less than the EIC for the aquatic environment due to dilution. Based on dilution factors for POTWs available from the EPA, applying a dilution factor of 10 to the EIC-aquatic to estimate the EEC-aquatic is normally appropriate.

v. Summary

A summary discussion of the environmental fate of the substance(s) of interest should be provided for each environmental compartment based on the information and data provided in the EA, and the environmental compartment(s) in which the substance is expected to predominantly amass should be identified. In some circumstances, transport between environmental compartments should be considered when determining the fate of the substance(s) of interest in the environment.

Aquatic Environment: In general, pharmaceutical substances are expected to enter predominantly into the aquatic environment and, therefore, the focus of any effects studies most likely will be on aquatic organisms. If the substance(s) of interest rapidly degrades (see section IV.B.1.a.iii) or adsorbs completely and irreversibly to

biosolids, then fate and effects in the aquatic environment should not usually be considered.

Terrestrial Environment: In general, substances enter the terrestrial environment predominantly from biosolids removed from waste water treatment plants that are subsequently applied to land. Therefore, effects on the terrestrial environment are more likely if a compound adsorbs to biosolids (see section IV.B.1.a.ii). Biosolids are generally subjected to some form of aerobic or anaerobic digestion in the waste treatment facility; only a fraction of the biosolids may be applied to land, while the remainder is incinerated or land filled. Fate and effects testing in the terrestrial environment should be considered if testing indicates that the substance(s) of interest will significantly adsorb to biosolids (e.g., $K_{oc} \geq 1000$).

Atmospheric Environment: In general, substances that do not adsorb readily to soils, have a high vapor pressure, and have a low water solubility, are likely to volatilize significantly from the aquatic or terrestrial environments, although actual volatilization rates will depend on environmental conditions (e.g., dispersion away from the evaporation site) and on factors that can lessen or enhance the effective vapor pressure or behavior of the chemical at a liquid-air or solid-air interface. The atmospheric compartment may be of interest for medical gases. But, based on the polarity of the majority of compounds at relevant aquatic environmental conditions, it is unlikely that there would be substantive partitioning from the aquatic to the atmospheric environment for other pharmaceuticals. Any potential for a substance to volatilize and recycle into the aquatic or terrestrial environments should be discussed based on the information and data available for the substance.

b. Environmental Effects of Released Substances

Tiered approach to environmental effects testing (see below, Microbiological Inhibition Testing through Tier 3 Testing and Figure 1): If no rapid, complete depletion mechanism has been identified, it should be assumed that the compound will persist in the environment for some time and, therefore, the toxicity of the released substances to environmental organisms should be evaluated. The fate of the substance should be considered when designing the studies. For those compounds that enter the atmospheric environment, testing should be designed based on the extent to which the substance recycles into the aquatic or terrestrial environments. All toxicity test results for the drug or biologic substance

should be reported in terms of the quantity and/or concentration of the active moiety. When using this tiered approach to effects testing, it is important to design the test conditions appropriately so that a no-observed-effects concentration is determined.

Microbial Inhibition Testing: A microbial inhibition test or other appropriate test (e.g., respiration inhibition testing) should be performed to assess the substance(s) of interest's potential to inhibit microorganisms and subsequently disrupt waste treatment processes.

Assessment Factors: The assessment factors are intended to provide a consistent regulatory basis for determining when additional ecotoxicity testing should be performed (tiered approach). They are directly related to the amount of valid ecotoxicity data available. If the LC_{50} or EC_{50} or other appropriate test endpoint divided by the maximum expected environmental concentration (MEEC: EIC or EEC, whichever is greater) is less than the assessment factor, additional testing should be performed. The use of EC_{50} or test end point other than the LC_{50} should be limited to those test organisms for which the LC_{50} is not the test endpoint.

<u>TEST TIER</u>	<u>ASSESSMENT FACTOR</u>
1	1000 (see below)
2	100 (see below)
3	10 (see below)

Alternative scientifically justified approaches also can be used.

Tier 1 Testing: Acute ecotoxicity testing should be performed on a minimum of one suitable test organism (see base set for Tier 2 testing). If the EC_{50} or LC_{50} divided by the MEEC is greater than or equal to 1000, no further testing should be conducted unless sublethal effects are observed at the MEEC. If the EC_{50} or LC_{50} divided by the MEEC is less than 1000, Tier 2 testing should be performed. Sublethal effects (observed effects) at the MEEC indicate that chronic toxicity testing (Tier 3) should be performed. The use of the assessment factor of 100 could be used for Tier 1 testing if there is evidence (e.g., Tier 2 testing on a similar compound) to support that the single test organism used would be expected to be the most sensitive of the base set test organisms. If the compound is expected to partition to both the aquatic and terrestrial environments, usually testing of an aquatic test organism is sufficient since CDER has routinely observed lower toxicity results reported for aquatic test organisms as compared to terrestrial test organisms.

Tier 2 Testing: Acute ecotoxicity testing should be performed on the minimum base set of aquatic and/or terrestrial organisms. The aquatic base set usually consists of (1) a fish acute toxicity test, (2) an aquatic invertebrate acute toxicity test, and (3) an algal species bioassay. The terrestrial base set usually consists of (1) plant early growth tests, (2) earthworm toxicity tests, and (3) soil microbial toxicity tests. Usually only an earthworm toxicity study is indicated if the substance binds tightly to soil. A rodent acute toxicity is not included in the terrestrial base set since there is usually a significant quantity of mammalian (e.g., mouse, rat, dog, monkey, human) toxicity testing performed, both acute and chronic, to support the underlying application and to demonstrate the safety of the drug or biologic product. Consultation with CDER or CBER is suggested prior to initiating any terrestrial studies.

If the EC_{50} or LC_{50} for the most sensitive organism in the base set divided by the MEEC is greater than or equal to 100, no further testing should be conducted unless sublethal effects are observed at the MEEC. If the EC_{50} or LC_{50} divided by the MEEC is less than 100, Tier 3 testing should be performed. Sublethal effects (observed effects) at the MEEC indicate that chronic toxicity testing (Tier 3) should be performed.

Tier 3 Testing: Chronic toxicity testing should be considered if the compound has the potential to bioaccumulate or bioconcentrate, if indicated based on Tier 1 and/or Tier 2 testing, or if there are other indications that the compound undergoes biotransformation to more toxic compounds.

Bioaccumulation, or bioconcentration, is a complex, dynamic process that depends on the availability, persistence, and physical and/or chemical properties of a compound in the environment. In general, pharmaceuticals tend not to be very lipophilic and are produced and/or used in relatively low quantities compared to industrial chemicals. In humans, the majority of pharmaceuticals are metabolized to some extent to SRSs that are more polar, less toxic, and less pharmacologically active than the parent compound. This suggests that there is a low potential for bioaccumulation or bioconcentration of pharmaceuticals; however, because of the length of time it takes to conduct chronic toxicity studies, applicants are encouraged to identify as early as possible compounds that are candidates for these studies.

A primary indicator of the potential for bioaccumulation is a compound's octanol/water partition coefficient (K_{ow}). A high octanol/water partition coefficient indicates that the compound will tend to be lipophilic. Chronic toxicity testing should be considered if $\log K_{ow}$ of a compound is greater

than or equal to 3.5 under relevant environmental conditions (e.g., pH 7), and a justification should be provided if chronic toxicity testing is not performed. Structural features (e.g., molecular size, polarity) that limit passage across biological membranes or the lack of bioavailability to environmental organisms (e.g., strong adsorption to soil) are mitigating factors that could be considered when determining if bioaccumulation (bioconcentration) would be a concern for compounds with a K_{ow} greater than or equal to 3.5. It may be important to obtain acute toxicity data for the organism to be tested to set the concentrations for the chronic studies properly. If the preparer of an EA is considering initiating chronic toxicity studies, consultation with CDER or CBER is recommended to ensure that such studies are appropriate and properly designed.

For chronic toxicity testing, if the EC_{50} or LC_{50} divided by the MEEC is greater than or equal to 10, no further testing should be conducted unless sublethal effects are observed at the MEEC. CDER or CBER should be consulted if the EC_{50} or LC_{50} divided by the MEEC is less than 10 or there are sublethal effects at the MEEC.

Test Methods and Test Organisms: Studies should be performed using test organisms and methods that have been identified by the FDA

Environmental Assessment Technical Handbook, the EPA (40 CFR 797), the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), or other peer-reviewed literature, as appropriate, for use in environmental studies. If the drug or biologic product is intended to act upon an environmental organism (e.g., antiparasitic, antibiotic), information regarding the toxicity to the target organism(s) should be included.

c. Summary

A summary discussion of the environmental fate and effect of the substance(s) of interest should be provided. Discussion of the affected environments (aquatic, terrestrial, or atmospheric) should be included. The toxicity test results should be compared to the MEEC and the difference between the values discussed (e.g., in terms of the assessment factor, > 1000, > 100). It also may be appropriate to relate the toxicity test results to other estimated environmental concentrations (see section IV.B.1.a.iv).

2. Use of Fauna or Flora

If an EA is to be submitted for an action because the use of fauna or flora is the environmental issue (see section III.C.2 or 3), the EA should include specific information regarding the source of the fauna or flora, the mitigation measures associated with the harvesting of the resources, and a discussion of the reasonable

alternatives.

a. Use of Resources

Information relating to the source of the plant or animal, such as biological identification, government oversight of harvesting, geographic region where biomass is obtained, and harvesting methods and techniques should be included in the EA. The EA should include, but not be limited to, the following types of information:

- Biological identification (i.e., common names, synonyms, variety, species, genus, and family).
- A statement as to whether wild or cultivated specimens are used.
- The geographic region (e.g., country, state, province) where biomass is obtained and whether harvesting occurred on public or private land.
- A brief description of government oversight of the harvesting including, if applicable, the identity of the authority permitting harvesting and identity of authorities consulted regarding the harvesting. Submission of copies of permits or harvesting regulations relating to the specific species is helpful. For species covered under CITES, CDER or CBER could request copies of relevant permits.
- A brief description of the applicant's oversight of the harvesting.
- A statement indicating whether the species is (1) determined under the Endangered Species Act or the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) to be endangered or threatened, (2) entitled to special protection under some other Federal law or international treaty to which the United States is a party, or (3) the critical habitat of a species that has been determined to be endangered or threatened under the Endangered Species Act or the Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora (CITES) or is entitled to special protection under some other Federal law or international treaty to which the United States is a party.
- A statement describing the part of plant or animal used and whether it is a renewable resource.

- A detailed description of the method of harvest including such information as the type of harvesting (e.g., clear cut, gleaning from timber stands destined for clear cutting, salvaging, pruning), frequency of harvest, whether the harvesting technique will affect the ecosystem (and if so, how), and whether the harvesting is conducted in accordance with government regulations or guidances (include citations to applicable regulations or guidances).
- Bulk weight or other appropriate measure of biomass needed to yield one kilogram of active moiety or biologic substance, the amount that has been harvested to date to support the proposed Agency action for the product, and the amount expected to be harvested in the future.
- The amount of biomass needed to produce the active moiety or biological substance used to treat the average patient. This should be provided in terms easy to understand (e.g., 2-3 trees per patient). The expected patient population and number of kilograms of active moiety or biologic substance needed per year should be provided.
- An estimate of the total number of plants or animals in the geographic region where the biomass is obtained.
- Any uses of the plant or animal other than for the proposed use (humans, food source, habitat for fauna).
- Plant or animal growth rate and/or life span and, if applicable, the rate of reproduction/regeneration.
- A discussion of whether the harvesting provides for sustained yield (e.g., percentage of sustainable harvest needed to supply annual needs based on the proposed use and any prior approved uses).

b. Mitigation Measures

Mitigation measures taken before (e.g., developing a process that uses a renewable part of a plant), during (e.g., limiting/selecting specimens to be harvested), and after harvesting (e.g., reforestation) should be included in the discussion of mitigation measures (see 40 CFR 1508.20).

c. Alternatives to the Proposed Action

A discussion must be provided of the reasonable alternatives that were considered when deciding which biomass source would be used to produce the active moiety or biologic substance (21 CFR 25.40(a)). All alternatives that were considered (e.g., other species, wild or cultivated sources, chemical synthesis) should be discussed. A brief discussion of the factors (e.g., environmental effects) that were considered in deciding whether or not the alternative would be used should be provided. The no-action (i.e., no approval) alternative should also be discussed. It should be indicated if any of the alternatives not currently used are planned for use in the future.

C. Data Summary Table

To facilitate review, the EA, if appropriate, should include a data summary table in a nonconfidential appendix (EA format item 11). Attachment E provides an example of a suitable data summary table.

D. Test Methods and Report Formats

Test methods and report formats are provided in the FDA *Environmental Assessment Technical Handbook*. Equivalent tests, such as those provided by the EPA (40 CFR 796 and 797), the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), or other validated, peer-reviewed methods can be used. Environmental fate studies should be compliant with either FDA's current Good Manufacturing Practice (cGMP) regulations (21 CFR 211.194) or FDA's Good Laboratory Practice (GLP) regulations (21 CFR part 58). The reports submitted in support of fate testing should include a description of the test method sufficient for a reviewer to determine the scientific merit of the methodology. Test performance and test reporting for environmental effects studies should meet FDA's GLP standards. Guidance on test reporting formats is included in the FDA *Environmental Assessment Technical Handbook* or 40 CFR parts 796 and 797. Raw test data (e.g., copies of notebook pages, HPLC chromatograms for each assay) should not be included in the EA.

E. Confidential and Nonconfidential Information

Some of the information that is submitted in an EA may be available elsewhere in an application or in a publicly available document. This information may be incorporated by reference in the EA (21 CFR 25.40(d)). However, the EA summary document, the document that contains the information recommended in section IV.A, should be a stand-alone document that contains a summary of the public information that is incorporated by reference and, to the extent possible, a summary of the confidential information that is either incorporated by reference or included in confidential appendices to the EA (21 CFR 25.51(a)). The EA will be made public by the FDA as required by regulations issued by

the Council on Environmental Quality. Therefore, the EA should contain, if appropriate, three distinct parts: (1) the EA summary document (see section IV.A), which is nonconfidential; (2) nonconfidential appendices; and (3) appendices with confidential information used to support the EA. Confidential data and information pertinent to the environmental review of a proposed action should be included in confidential appendices whenever possible to facilitate review of the EA. All confidential appendices should be at the end of the environmental assessment document. References to nonconfidential and confidential appendices may be included in the EA summary document, as appropriate. The EA summary document, nonconfidential appendices, and FONSI are made available for public inspection to the extent allowed by applicable laws (21 CFR 25.50(a) and (b)).

Attachment F provides general guidance as to which information can be included in confidential appendices of the EA. It is the applicant's responsibility to clearly identify the information in the EA that it believes is confidential.

F. Master Files for Drugs and Biologics

CDER and CBER do not take action on drug master files (DMFs) or master files (MFs) (i.e., they do not approve or disapprove submissions to a DMF (21 CFR 314.420(a)) or MF). Therefore, NEPA does not apply, and no EA needs to be submitted for a master file.

However, if an EA is required for the particular application, certain information that is included in a master file may be needed to address the relevant environmental issue(s). In these instances, the applicant seeking marketing approval should include the nonconfidential information in the EA summary document, rather than provide reference to the master file. The master file holder may be the applicant or an independent manufacturer who wants to limit the applicant's access to proprietary information. A master file reference may be provided for the confidential information, although this information must be summarized to the extent possible and included in the EA for public release. To expedite review of the EA, CDER and CBER prefer that copies of confidential information from master files be submitted in confidential appendices to the EA, whenever possible. If a letter of authorization is provided to reference confidential information in a master file, the specific type of information that is being referenced, the submission date, and page number where the information can be located should be stated. References to master files should be included in a confidential appendix since such references are considered confidential commercial information under the Freedom of Information Act (FOIA).

ATTACHMENT F: CONFIDENTIAL/NONCONFIDENTIAL

EA FORMAT ITEM	SUBSECTION	NONCONFIDENTIAL	CONFIDENTIAL
1. Date	***	X	
2. Name of Applicant/Petitioner	***	X	
3. Address	***	X	
4. Description of Proposed Action	a. Requested Approval	X	
	b. Need for Action	X	
	c. Locations of Use	X	
	d. Disposal Sites	X	
5. Identification of Substances that are the Subject of the Proposed Action	a. Nomenclature	X	
	b. CAS Number	X	
	c. Molecular Formula	X	
	d. Molecular Weight	X	
	e. Structural Formula	X	

EA FORMAT ITEM	SUBSECTION	NONCONFIDENTIAL	CONFIDENTIAL
<p>6. Environmental Issue</p> <p>(Specific environmental issues identified in section IV.B)</p>	<p>a. Assessing Toxicity to Environmental Organisms</p>	<p>For example:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Substances expected to enter or exist in the environment. * Summary discussion of toxicity/activity of predominant SRSs relative to the parent (active) compound * Test results physical/chemical characterization * Method of calculating estimates of environmental concentration * Supporting information for spatial/temporal depletion factors. * Environmental effects test results 	<p>For example:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Specific toxicology/ pharmacological activity data for SRSs * Test reports * Environmental concentration estimates
	<p>b. Use of Fauna or Flora</p>	<p>For example:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Biological identification and other information relating to species used (e.g., plant growth rate) * Geographic region of the source * Government oversight * Method of harvesting 	<p>For example:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Bulk weight of biomass needed to produce a kg of active moiety * Amount harvested * The expected patient population and kg of active moiety expected to be used per year
<p>7. Mitigation Measures</p>	<p>***</p>	<p>X</p>	
<p>8. Alternatives to the Proposed Action</p>	<p>***</p>	<p>X</p>	
<p>9. List of Preparers</p>	<p>***</p>	<p>X</p>	

Expected introduction concentration (EIC) for use: The expected introduction concentration, based on fifth-year marketing estimates, of the active moiety that can enter the environment due to use. Depletion mechanisms that occur prior to introduction into the environment and human metabolism may be considered in the calculation as indicated in the text.

Half-life ($t_{1/2}$): Time required to reduce by one-half the concentration of a material.

Lowest observed effect concentration (LOEC): The lowest concentration of a material used in a toxicity test that has a statistically significant adverse effect on the exposed population of the test organisms as compared with the controls.

Master file: A submission of information to the FDA by a person who intends it to be referenced during the review of an application. See 21 CFR 314.420 for specific information on drug master files.

Maximum expected environmental concentration (MEEC): The expected introduction concentration (EIC) or expected environmental concentration (EEC), whichever is greater.

Median effective concentration (EC_{50}): The concentration of material to which organisms are exposed that is estimated to be effective in producing some sublethal response in 50 percent of the test organisms. The EC_{50} is usually expressed as a time-dependent variable (e.g., 24 hour EC_{50}).

Median lethal concentration (LC_{50}): The concentration of material to which organisms are exposed that is estimated to be lethal to 50 percent of the test organisms. The LC_{50} is usually expressed as a time-dependent variable (e.g., 24 hour LC_{50}).

Minimum inhibitory concentration (MIC): The lowest concentration of a chemical that inhibits the visible growth of the test organisms.

New molecular entity: An active moiety (present as the unmodified base [parent] compound, or an ester or a salt, clathrate, or other noncovalent derivative of the base [parent] compound) that has not been previously approved or marketed as the active moiety in the United States for use in a drug product, either as a single ingredient or as part of a combination product, or as part of a mixture of stereoisomers.

No observed effect concentration (NOEC): The highest concentration of a material used in a toxicity test that has no statistically significant adverse effect on the exposed population of test organisms as compared with the controls.

Octanol/water partition coefficient (K_{ow}): The ratio of a chemical's solubility in n-octanol and water at equilibrium; also expressed as P. A measurement of a drug's or biologic's lipophilicity and an indication of its ability to cross cell membranes. The logarithm of P or K_{ow} is used as an estimate of the tendency of the chemical to bioaccumulate or adsorb to soil or sediments.

Parts per billion (ppb): One unit of chemical (usually expressed as mass) per 1,000,000,000 (10^9) units of medium (e.g., water) or organism (e.g., tissue) in which it is contained. For water 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ = 1 ppb; for tissue 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 1 ng/g = 1 ppb.

Parts per million (ppm): One unit of chemical (usually expressed as mass) per 1,000,000 (10^6) units of medium (e.g., water) or organism (e.g., tissue) in which it is contained. For water 1 mg/L = 1 ppm; for tissue 1 mg/kg = 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ = 1 ppm.

Parts per trillion (pptr): One unit of chemical (usually expressed as mass) per 1,000,000,000,000 (10^{12}) units of medium (e.g., water) or organism (e.g., tissue) in which it is contained. For water 1 ng/L = 1 pptr; for tissue 1 ng/kg = 1 pptr.

Soil or sediment/water partition coefficient (K_{oc}): The ratio of chemical adsorbed per unit weight of organic carbon in soil or sediment to the concentration of the chemical in solution at equilibrium.

Toxicity: The inherent potential or capacity of a material to cause adverse effects in a living organism.

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
effluent rioolwaterzuivering							
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>							
Betaxolol	betablokker	<25 - 188	25	63	103 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Betaxolol	betablokker	<25 - 190	29	57	100 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Bisoprolol	betablokker	<25 - 370	25	57	176 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Bisoprolol	betablokker	<25 - 370	29	57	130 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Carazolol	betablokker	<25 - 117	25	<25	88 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Carazolol	betablokker	<25 - 120	29	<25	70 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Metoprolol	betablokker	220 - 530	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Metoprolol	betablokker	tot 2200	25	732	1320 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Metoprolol	betablokker	tot 2200	29	730	1300 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Nadolol	betablokker	<25 - 57	25	26	45 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Nadolol	betablokker	<25 - 60	29	25	42 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Propranolol	betablokker	<25 - 286	25	166	228 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Propranolol	betablokker	<25 - 290	29	170	230 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Timolol	betablokker	<25 - 69	25	<25	38 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Timolol	betablokker	<25 - 70	29	<25	<25 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Bezafibraat	fibraat	<250 - 4560	39	2610	3490 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Bezafibraat	fibraat	<250 - 4600	49	2200	3400 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Bezafibraat	fibraat	3320	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Bezafibraat	fibraat	~850	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Bezafibraat	fibraat	~600	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Bezafibraat	fibraat	<10 - 20	4		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Clofibraat	fibraat	<100	20	<100	<100 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenofibraat	fibraat	<50	20	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenofibraat	fibraat	15 - 75	5		effluent rwzi	DL	Kalbfus (1997)
Fenofibraat	fibraat	<100	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Etofibraat	fibraat	<100	20	<100	<100 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Gemfibrozil	fibraat	<50 - 1460	39	300	870 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Gemfibrozil	fibraat	<50 - 1500	49	400	840 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Gemfibrozil	fibraat	1320	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Gemfibrozil	fibraat	~250	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Gemfibrozil	fibraat	~100	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<50 - 1560			effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)?
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	2540 - 9710	7		effluent rwzi	USA	Hignite & Azarnoff (1977)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<20 - 1600	49	360	720 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	450-680	2		effluent rwzi	DL	Heberer et al. (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	50 -1056			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	60 - 420			effluent rwzi	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	460 - 1030			effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<10 - 70	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<50 - 1190	39	270	700 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<50 - 1200	49	380	680 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	680	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	~450	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	~200	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)							
Carbamazepine	anti-epilepticum	580 - 870	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Carbamazepine	anti-epilepticum	tot 6300	30	2100	3700 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Analgetica (pijnstillers)							
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<100 - 1500	49	220	320 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<50 - 1051			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	290			effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	~1000			effluent rwzi		Richardson & Bowron (1985)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<50 - 1510	39	130	460 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	500	6		effluent rwzi	DL	Ternes et al. (1998b)
Diclofenac	analgeticum	100 - 280	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Diclofenac	analgeticum	tot 1590	39	750	1050 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Diclofenac	analgeticum	310 - 930	4		effluent rwzi	CH	Buser et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	tot 2100	49	810	1600 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Diclofenac	analgeticum	135 - 760	2		effluent rwzi	DL	Heberer et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	50 - 1590			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)
Diclofenac	analgeticum	1000	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	~700	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Diclofenac	analgeticum	~200	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Dihydrocodeïne	analgeticum	<1000 - 3590	5		effluent rwzi	DL	Möhle et al. (1999)
Dimethylaminofenazon	metaboliet van Fenazon?	<100 - 1000	16	<100	150 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<100 - 410	30	160	300 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Gentisine zuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<100	6		effluent rwzi	DL	Ternes et al. (1998b)
Gentisine zuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<200 - 590	36	<200	200 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Ibuprofen	analgeticum	<50 - 3350	39	260	1200 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Ibuprofen	analgeticum	<50 - 3400	49	370	1200 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Ibuprofen	analgeticum	<n.d. - 10	2		effluent rwzi	DL	Heberer et al. (1998)
Ibuprofen	analgeticum	<50 - 3350			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)
Ibuprofen	analgeticum	<10	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Ibuprofen	analgeticum	3350			effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Ibuprofen	analgeticum	tot 1900	10	340	1040 effluent rwzi	DL	Stumpf et al. (1998)
Ibuprofen	analgeticum	~850	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Ibuprofen	analgeticum	~650	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Ibuprofen-COOH	metaboliet ibuprofen	tot 260	10	140	240 effluent rwzi	DL	Stumpf et al. (1998)
Ibuprofen-OH	metaboliet ibuprofen	tot 5960	10	920	5360 effluent rwzi	DL	Stumpf et al. (1998)
Indometacine	analgeticum, antirheumaticum	tot 520	39	270	390 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Indometacine	analgeticum, antirheumaticum	tot 520	49	270	400 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Indometacine	analgeticum, antirheumaticum	290	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Indometacine	analgeticum, antirheumaticum	~300	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Indometacine	analgeticum, antirheumaticum	~150	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	<50 - 380	39	180	260 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	<50 - 380	49	200	250 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	<50	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	~250	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	~200	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Meclofenamine zuur	analgeticum?	<50	10	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Naproxen	analgeticum	<50 - 520	10	300	420 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Naproxen	analgeticum	~550	1		effluent rwzi (biol. filter)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
Naproxen	analgeticum	~100	1		effluent rwzi (actief slib)	BRAZ	Stumph et al. (1999)
o-hydroxyhippurisch zuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<200	36	<200	<200 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
o-hydroxyhippurisch zuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<100	6		effluent rwzi	DL	Ternes et al. (1998b)
Paracetamol	analgeticum	<100	4		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Paracetamol	analgeticum	<200	6		effluent rwzi	DL	Ternes et al. (1998b)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<20	6		effluent rwzi	DL	Ternes et al. (1998b)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	1830 - 95620	5		effluent rwzi	USA	Hignite & Azarnoff (1977)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur	<50 - 140	36	<50	63 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)

Geneesmiddel of metabool	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Cytostatica (middelen voor de behandeling van kanker)							
Bleomycine	cytostaticum (antibiotisch middel)	11 - 19 (radioimmuno assay)			effluent rwzi		Aherne et al. (1990)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	6 - 17	21		effl. rwzi nabij ziekenhuizen		Steger-Hartmann et al. (1996)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	<10 - 20	16	<10	18 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	tot 60			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	<10	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	24			behandeld ziekenhuis effl.	DL	Steger-Hartmann et al. (1996)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	8 - 29	geschat		effluent rwzi	DL	Kümmerer et al. (1997)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	<6 - 43	6	6.5	effluent rwzi	DL	Kümmerer et al. (1997)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	10 - 40	6	9.3	effluent rwzi	DL	Kümmerer et al. (1997)
Antibiotica, middelen tegen protozoen en middelen tegen parasieten							
Doxycycline	antibioticum (tetracyclines)	< 50	5		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	< 50	5		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	< 50	5		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Clarithromycine	antibioticum (macroliden)	tot 240	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	120 - 900	2		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Erythromycine-H2O	antibioticum (macroliden)	tot 6000	10	2500	5100 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Roxithromycine	antibioticum (macroliden)	tot 1000	10	680	800 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Cloxacilline	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Dicloxacilline	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Methicilline	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Nafcilline	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Oxacilline	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Penicilline G	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Penicilline V	antibioticum (penicillines)	< 20	4		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Sulfamethazine	antibioticum (sulfonamides)	< 20	10		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamides)	<10 - 70	4		effluent rwzi	NL, B	Mons et al. (2000)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamides)	tot 2000	10	400	900 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Chloramphenicol	antibioticum (overige categoriën)	tot 560	10		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Trimethoprim	antibioticum (overige categoriën)	tot 660	10	320	620 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1999)
Antidepressiva (anti-depressiemiddelen) en andere psychiatrische middelen							
Diazepam	psychiatrisch middel	<1000			effluent rwzi		Richardson & Bowron (1985)
Diazepam	psychiatrisch middel	<30 - 40	20	<30	30 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Diazepam	psychiatrisch middel	<1000			effluent rwzi		In: Römbke et al. (1996)

Geneesmiddel of metabooliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Röntgencontrastmiddelen							
Diatrizoaat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 8700			effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
Diatrizoaat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	1140	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
lopamidol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 1500		490	effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
lopamidol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	590	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
lomeprol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 8700			effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
lomeprol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	2060	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
lopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	3070	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
lopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 9000		5000	effluent rwzi	DL	Rosenberg et al. (1994)
lopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 11000			effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
lothalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	range ng/l			effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
lothalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	90	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
loxithalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	range ng/l			effluent rwzi	DL	Ternes & Hirsch (2000)
loxithalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	niet aantoonbaar	1		effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (2000)
Overige middelen							
Clenbuterol	bronchospasmolyticum	<25 - 181	25	<25	72 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Clenbuterol	bronchospasmolyticum	<50 - 80	29	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenoterol	bronchospasmolyticum	<25 - 67	25	<25	29 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Fenoterol	bronchospasmolyticum	<50 - 60	29	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Salbutamol	bronchospasmolyticum	<25 - 174	25	48	74 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Salbutamol	bronchospasmolyticum	<50 - 170	29	<50	72 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Terbutalin	bronchospasmolyticum	<25 - 115	25	65	89 effluent rwzi	DL	Hirsch et al. (1996)
Terbutalin	bronchospasmolyticum	<50 - 120	29	<50	87 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenoprofen	antirheumaticum	<50	39	<50	<50 effluent rwzi	DL	Stumph et al. (1996)
Fenoprofen	antirheumaticum	<50	49	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Fenoprofen	antirheumaticum	<50	1		effluent rwzi	DL	AWWR (1996)
Tolfenamine zuur	antirheumaticum	<50	10	<50	<50 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)
Hydrocodon	antihoeftmiddel	<100 - 1940	5		effluent rwzi	DL	Möhle et al. (1999)
Acetaminofen		<500 - 6000	49	<500	<500 effluent rwzi	DL	Ternes (1998b)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	Mediaan n	90-perc. ng/l	Matrix	Land	Referentie
afvalwater (in- of effluent)							
Hart- en vaatmiddelen							
Bezafibraat	fibraat	3320			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Gemfibrozil	fibraat	1320			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Pentoxifylline	bloedverdunner	<380			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	460-1030			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<50-1560			afvalwater	DL	Sacher et al. (1997)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	680			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)							
Carbamazepine	anti-epilepticum	5000-46000			afvalwater	DL	Sacher et al. (1997)
Carbamazepine	anti-epilepticum	500-2000			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Pheneturide	anti-epilepticum	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Primidon	anti-epilepticum	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Analgetica (pijnstillers)							
Acetylsalicylzuur	analgeticum	290			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	1000			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	6590-11920			afvalwater		Möhle et al. (1997)
Dihydrocodeïne	analgeticum	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Ibuprofen	analgeticum	3350			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Indometacin	analgeticum	290			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antipyretisch en analgetisch	<50			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Propyfenazon	analgeticum	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
4-Acetylaminoantipyrin	metaboliet metamizol (antipyretisch, analgetisch)	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)
Overige middelen							
Fenoprofen	antirheumaticum	<50			afvalwater	DL	AWWR (1996)
Hydrocodon	antihoeftmiddel	aangetoond			afvalwater	DL	Möhle et al. (1997)

Geneesmiddel of metaboliët	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
ontvangend oppervlaktewater							
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>							
Betaxolol	betablokker	<3 - 28	24	6	9 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Betaxolol	betablokker	<10 - 28	45	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Bisoprolol	betablokker	<3 - 124	24	6	38 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Bisoprolol	betablokker	<10 - 2900	45	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Carazolol	betablokker	<3 - 124	24	<3	8 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Carazolol	betablokker	<10 - 110	45	<10	100 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Metoprolol	betablokker	<10 - 30	11		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Metoprolol	betablokker	<3 - 1540	24	31	114 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Metoprolol	betablokker	tot 2200	45	45	1200 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Nadolol	betablokker	<5 - 9	24	<5	9 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Nadolol	betablokker	<10	45	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Propranolol	betablokker	<3 - 98	24	7	27 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Propranolol	betablokker	<10 - 590	45	12	440 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Timolol	betablokker	<3 - 10	24	6	9 diverse rivieren	DL	Hirsch et al. (1996)
Timolol	betablokker	<10 - 10	45	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Pentoxifiline	bloedverdunner	<60			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Pentoxifiline	bloedverdunner	<25 - 190	50		<25 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Pentoxifiline	bloedverdunner	<25 - 260	35		150 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Bezafibraat	fibraat	<10 - 40	22		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Bezafibraat	fibraat	<25 - 295	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Bezafibraat	fibraat	156 - 380	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Bezafibraat	fibraat	<25 - 3100	43	350	1200 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Bezafibraat	fibraat	<100 - 200	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Bezafibraat	fibraat	tot 315	14		rivier (Rijn)	DL	Ternes (1998b)
Bezafibraat	fibraat	<150			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Bezafibraat	fibraat	<10 - 210			49 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998).
Bezafibraat	fibraat	<10 - 75	35		59 rivier (Eibe)	DL	Sacher et al. (1998).
Bezafibraat	fibraat	380	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Bezafibraat	fibraat	<25	8		rivier (Paraíba do Sul)	BRAZ	Stumpf et al. (1999)
Clofibraat	fibraat	~ 40			rivier		Richardson & Bowron (1985)
Clofibraat	fibraat	<30	36		diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Clofibraat	fibraat	<0,5	10		rivier (Lech)	DL	Kalbfus (1997)
Etofibraat	fibraat	<30	36		diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Fenofibraat	fibraat	<10	11		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Fenofibraat	fibraat	<1-100			oppervlaktewater	DL	Kalbfus (1997)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Fenofibraat	fibraat	<10	36		diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Fenofibraat	fibraat	<25	50		rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Fenofibraat	fibraat	<25	35		rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Fenofibraat	fibraat	7 - 87	10		rivier (Lech)	DL	Kalbfus (1997)
Gemfibrozil	fibraat	<20	?		oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Gemfibrozil	fibraat	<5	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Gemfibrozil	fibraat	<5 - 190	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Gemfibrozil	fibraat	<10 - 510	43	52	190 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Gemfibrozil	fibraat	<20 - 30	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Gemfibrozil	fibraat	<5-110	50		<5 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Gemfibrozil	fibraat	<5 - 220	35		18 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Gemfibrozil	fibraat	120	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<10 - 30	11		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	1,0 - 9,0	>4		diverse meren	CH	Buser & Müller (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	0,5 - 7,8	6		Noordzee		Buser & Müller (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	27 - 157	?		rivier (Elbe)	DL	Heberer et al. (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<5 - 51	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<0,5 - 1750			rivier in Berlijn	DL	Heberer (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<0,5 - 220			rivier in Europa		Heberer (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<5 - 180	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<10 - 550	43	66	210 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<5 - 51	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	tot 220			diverse rivieren	DL	Stan et al. (1993); Heberer (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	30	1		rivier (Po)	I	Heberer & Stan (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<20 - 30	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	tot 120	14		rivier (Rijn)	DL	Ternes (1998b)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<detectielimiet - 875	27		rivieren & kanalen in Berlijn	DL	Heberer et al. (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<detectielimiet - 222	17		diverse rivieren	DL	Stan et al. (1993); Heberer (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	1 - 300			oppervlaktewater	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	140 - 180			oppervlaktewater	DL	AWWR (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	tot 120			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	1 - 1750			diverse bronnen		In: Römbke et al. (1996)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<detectielimiet - 460			kanaal (Teltow)	DL	Heberer et al. (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<10 - 200	50		43 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<10 - 140	35		36 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<1	10		rivier (Lech)	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofillinclofibraat	<10 - 30	8		rivier (Paraitba do Sul)	BRAZ	Stumph et al. (1999)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<5	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<5 - 172	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<10 - 280	43	45	170 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	<20 - 30	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Fenofibrinezuur	metaboliet van Fenofibraat	50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)							
Carbamazepine	anti-epilepticum	<10 - 230	11		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Carbamazepine	anti-epilepticum	<30 - 1100	26	250	820 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Carbamazepine	anti-epilepticum	aangehouden, maar niet gekwantificeerd			rivier (Mulde)	DL	Franke et al. (1995)
Carbamazepine	anti-epilepticum	< 800			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Carbamazepine	anti-epilepticum	<20 - 2100	161		690 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Carbamazepine	anti-epilepticum	<20 - 170	35		42 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Analgetica (pijnstillers)							
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<20 - 340	43	<20	160 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<20	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<10			diverse bronnen		In: Römbke et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<10	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	<10	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Dextropropoxyfeen	analgeticum	~ 1000			rivier		Richardson & Bowron (1985)
Diclofenac	analgeticum	<10 - 20	11		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Diclofenac	analgeticum	15 - 304	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Diclofenac	analgeticum	38 - 489	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Diclofenac	analgeticum	<1 - 12	24		diverse rivieren en meren	CH	Buser et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	11 - 310	10		rivier (Aabach)	CH	Buser et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	~5 - 370	3		rivier (Aabach)	CH	Buser et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	tot 1200	43	150	800 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Diclofenac	analgeticum	70 - 140	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Diclofenac	analgeticum	tot 570	14		rivier (Rijn)	DL	Ternes (1998b)
Diclofenac	analgeticum	<detectielimiet - 960	27		rivieren & kanalen in Berlijn	DL	Heberer et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	14			oppervlaktewater	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	15 - 489			diverse bronnen		In: Römbke et al. (1996)
Diclofenac	analgeticum	<20 - 300	49		190 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	<20 - 420	35		270 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Diclofenac	analgeticum	90	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	20 - 60	8		rivier (Paraíba do Sul)	BRAZ	Stumph et al. (1999)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Ibuprofen	analgeticum	< 5 - 41	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Ibuprofen	analgeticum	17 - 139	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Ibuprofen	analgeticum	<10 - 530	43	70	280 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Ibuprofen	analgeticum	<20 - 20	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Ibuprofen	analgeticum	tot 120	14		rivier (Rijn)	DL	Ternes (1998b)
Ibuprofen	analgeticum	<n.d.-280	27		rivieren & kanalen in Berlijn	DL	Heberer et al. (1998)
Ibuprofen	analgeticum	<50			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Ibuprofen	analgeticum	<5 - 139			diverse bronnen		In: Römbke et al. (1996)
Ibuprofen	analgeticum	<5 - 12	49		<5 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Ibuprofen	analgeticum	<5 - 450	35		77 rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Ibuprofen	analgeticum	140	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Ibuprofen	analgeticum	<10	8		rivier (Paraíba do Sul)	BRAZ	Stumpf et al. (1999)
Ibuprofen	analgeticum	tot ~150	12		diverse rivieren	DL	Stumpf et al. (1998)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<20 - 950	26	24	150 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<280			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<25 - 370	50		290 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<25	35		rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Indometacine	analgeticum	<10			oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Indometacine	analgeticum	<5 - 26			rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Indometacine	analgeticum	17 - 121			diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Indometacine	analgeticum	<5 - 26	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Indometacine	analgeticum	17 - 121	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Indometacine	analgeticum	<10 - 200	43	40	170 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Indometacine	analgeticum	<20 - 30	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Indometacine	analgeticum	<5 - 30	50		<5 rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Indometacine	analgeticum	<5	35		rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Indometacine	analgeticum	50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Morfine-achtige structuur	(analgeticum)	< 1000			rivier		Richardson & Bowron (1985)
Paracetamol	analgeticum	<100	22		oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Naproxen	analgeticum	tot 390	20	70	150 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Naproxen	analgeticum	tot 260	14		rivier (Rijn)	DL	Ternes (1998b)
Naproxen	analgeticum	<10 - 50	8		rivier (Paraíba do Sul)	BRAZ	Stumpf et al. (1999)
Naproxen	analgeticum	<5 - 400	22		diverse rivieren	DL	Ternes et al. (1998b)
Propyfenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<detectielimiet - 1900			rivieren en kanalen in Berlijn	DL	Heberer et al. (1998)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Fenoprofen	antirheumaticum	<50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Fenoprofen	antirheumaticum	<5	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Fenoprofen	antirheumaticum	<5	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Fenoprofen	antirheumaticum	<10	43	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Fenoprofen	antirheumaticum	<20	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Fenoprofen	antirheumaticum	niet aangetoond	?		oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Fenoprofen	antirheumaticum	<5	36		rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Fenoprofen	antirheumaticum	<5 - 42	35		rivier (Elbe)	DL	Sacher et al. (1998)
Fenoprofen	antirheumaticum	<50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Tolfenamisch zuur	antirheumaticum	<10	30	<10	<10 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<5	8		rivier (Rijn)	DL	Stumph et al. (1996)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<5	11		diverse rivieren	DL	Stumph et al. (1996)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<10 - 12	43	<10	12 diverse rivieren	DL	Ternes (1998b)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<detectie limiet	?		oppervlaktewater	DL	Sacher et al. (1997)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<20	7		rivier (Main)	DL	Ternes (1998b)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<10	36		rivier (Rijn)	DL	Sacher et al. (1998)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<10	35		rivier (Elbe)	DL	Franke et al. (1995)
Ketoprofen	anti-inflammatoir, antirheumaticum	<50	1		rivier (Ruhr)	DL	AWWR (1996)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	~ 1000			rivier		Watts et al. (1983)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
ontvangende waterbodem (sediment)							
Hart- en vaatmiddelen							
Clofibraat	fibraat	<100 ng/kg	10		sediment	DL	Kalbfus (1997)
Fenofibraat	fibraat	1000 -180000 ng/kg	10		sediment	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<100 ng/kg	10		sediment	DL	Kalbfus (1997)
grondwater							
Hart- en vaatmiddelen							
Clofibraat	fibraat	<0,5	3		grondwater	DL	Kalbfus (1997)
Fenofibraat	fibraat	<detectielimiet - 45	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Fenofibraat	fibraat	5,3 - 45	3		grondwater	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	1 - 4000			grondwater	DL	Heberer (1995)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	70 - 7300	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Clofibrinezuur derivaat	metaboliet van clofibrinezuur	50 - 2900 (geschat)	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<0,5	3		grondwater	DL	Kalbfus (1997)
Analgetica (pijnstillers)							
Ibuprofen	analgeticum	<detectielimiet - 200	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Fenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<10 - 1250	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Propyfenazon	analgetisch, antipyretisch, anti-inflammatoir	<detectielimiet - 146	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)
Röntgencontrastmiddelen							
diverse	joodhoudend röntgencontrastmiddel	tot 2400			grondwater	DL	Ternes & Hirsch (2000)
Overige middelen							
Diclofenac	antirheumaticum	<detectielimiet - 380	17		grondw. (bij drinkw. pompstation)	DL	Heberer et al. (1997)

Geneesmiddel of metabool	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
oppervlaktewater tijdens behandeling tot drinkwater							
Hart- en vaatmiddelen							
Metoprolol	betablokker	<10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Bezafibraat	fibraat	<10	8		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Fenofibraat	fibraat	<100	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Clofibrinezuur	metabool Clofibrinaat, Etofibrinaat & Etofyllinclofibrinaat	<10 - 10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)							
Carbamazepine	anti-epilepticum	<10 - 190	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Analgetica (pijnstillers)							
Ibuprofen	analgeticum	<10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Paracetamol	analgeticum	<100	8		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Cytostatica (middelen voor de behandeling van kanker)							
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	<10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Antibiotica, middelen tegen protozoen en middelen tegen parasieten							
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	<10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	<10 - 100	8		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)
Overige middelen							
Diclofenac	antirheumaticum	<10	4		behandeld oppervlaktewater	NL, B	Mons et al. (2000)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
drinkwater							
Hart- en vaatmiddelen							
Betaxolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Betaxolol	betablokker	<10	1		oeverfiltraat	DL	Hirsch et al. (1996)
Bisoprolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Carazolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Metoprolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Metoprolol	betablokker	<10	1		oeverfiltraat	DL	Hirsch et al. (1996)
Metoprolol	betablokker	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Nadolol	betablokker	<5	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Propranolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Timolol	betablokker	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Bezafibraat	fibraat	<10	12		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Clofibraat	fibraat	<0,5	3		drinkwater	DL	Kalbfus (1997)
Fenofibraat	fibraat	<100	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Fenofibraat	fibraat	91 - 210	3		drinkwater	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	niet aantoonbaar	>2		drinkwater	USA	Hignite & Azarnoff (1977)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<1 - 170	14		drinkwater (rondom Berlijn)	DL	Heberer & Stan (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	tot 165	64		drinkwater (rondom Berlijn)	DL	Stan et al. (1994)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<0,5	3		drinkwater	DL	Kalbfus (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	tot 270	48		drinkwater	DL	Heberer & Stan (1996b)
Clofibrinezuur	metaboliet Clofibraat, Etofibraat & Etofyllinclofibraat	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)							
Carbamazepine	anti-epilepticum	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Analgetica (pijnstillers)							
Acetylsalicylzuur	analgeticum	290			drinkwater	DL	AWWR (1996)
Diclofenac	analgeticum	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Ibuprofen	analgeticum	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Paracetamol	analgeticum	<100	12		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Salicylzuur	metaboliet van aspirine	niet aantoonbaar	>2		drinkwater	USA	Hignite & Azarnoff (1977)
Cytostatica (middelen voor de behandeling van kanker)							
Bleomycine	cytostaticum (antibiotisch middel)	5,0 -13,0	9		drinkwater	GB	Aherne et al. (1990)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	<6,25			drinkwater		Aherne & English (1985)

Geneesmiddel of metaboliet	Therapeutisch gebruik	Concentratie in matrix in ng/l	n	Mediaan ng/l	90-perc. ng/l Matrix	Land	Referentie
Antibiotica, middelen tegen protozoen en middelen tegen parasieten							
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	<10	6		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	<10	12		drinkwater	NL, B	Mons et al. (2000)
Penicille achtige groep	metaboliet van een metaboliet van penicilline	tot 10			drinkwater, m.b.v. immunoassay		Wal et al. (1975)
Antidepressiva (anti-depressiemiddelen) en andere psychiatrische middelen							
Diazepam	psychiatrisch middel	~ 10			drinkwater		Waggott (1981)
Röntgencontrastmiddelen							
Diatrizoaat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	60	1		drinkwater	DL	Hirsch et al. (2000)
Iopamidol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	70	1		drinkwater	DL	Hirsch et al. (2000)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	40	1		drinkwater	DL	Hirsch et al. (2000)
Iothalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	10	1		drinkwater	DL	Hirsch et al. (2000)
Ioxithalamisch zuur	joodhoudend röntgencontrastmiddel	niet aantoonbaar	1		drinkwater	DL	Hirsch et al. (2000)
Overige middelen							
Clenbuterol	bronchospasmolyticum	<5	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Fenoterol	bronchospasmolyticum	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Salbutamol	bronchospasmolyticum	<5	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)
Salbutamol	bronchospasmolyticum	<10	1		oeverfilteraat	DL	Hirsch et al. (1996)
Terbutalin	bronchospasmolyticum	<3	16		drinkwater	DL	Hirsch et al. (1996)

Bijlage 5

Overzicht van analysemethoden voor humane geneesmiddelen in het milieu

	Monstervolume	Extractie	Voorbehandeling	Analyse/Detectie	Detectielimiet	Recovery	Referenties
Fibraten							
Bezafibraat	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	25 ng/L	80%	Stumpf et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH3	derivatisering	GC-MS-MS	10 ng/L	96%	Sacher et al., 1998
Gemfibrozil	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	5 ng/L	85%	Stumpf et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH3	derivatisering	GC-MS-MS	5 ng/L	48%	Sacher et al., 1998
Clofibraat	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS	20-100 ng/L	71%	Ternes et al., 1998a
Betablokkers							
Metoprolol	1,4L?	SPE (C18), pH 7,5	derivatisering	GC-MS	n.b.	n.b.	Hirsch et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS	5-25 ng/L	93-98%	Ternes et al., 1998a
Anti-epileptica							
Carbamazepine	1-2L	nat. met hexaan	-	GC-MS	-(louter screening)	-	Franke et al., 1995
	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS	20-100 ng/L	99%	Ternes et al., 1998a
	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	LC-ESMS-MS	10 ng/L	92%	Ternes et al., 1998a
	1L	SPE (C18), pH3	-	GC-MS-MS	20 ng/L	86%	Sacher et al., 1998
Valproïnezuur	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Natrium-valproaat	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Pijnstillers							
Acetylsalicylzuur	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	10 ng/L	90%	Stumpf et al., 1996
Naproxen	?	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS (SIM)	10-50 ng/L	91%	Ternes et al., 1998b; Ternes 1998b
Ibuprofen	0,5L	SPE (C18) bij pH < 2	derivatisering	GC-MS(-MS) (SIM)	n.b.	n.b.	Heberer et al., 1997, 1998
	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	5 ng/L	71%	Stumpf et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH3	derivatisering	GC-MS-MS	5 ng/L	73%	Sacher et al., 1998
Diclofenac	1L	SPE bij pH 2	methylering	GC-MS	<1 ng/L	50-90%	Buser et al. 1998b
	0,5L	SPE (C18) bij pH < 2	derivatisering	GC-MS(-MS) (SIM)	n.b.	n.b.	Heberer et al., 1997, 1998
	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	5 ng/L	75%	Stumpf et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH3	derivatisering	GC-MS-MS	20 ng/L	100%	Sacher et al., 1998
Cytostatica							
Cyclofosamide	0,5L	SPE (C18)	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS (SIM)	6 ng/L	72-86%	Steger-Hartmann et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS	50-250 ng/L	57%	Ternes et al., 1998a
	1L	SPE (C18), pH 7,5	filtr. 0,45 µm, derivatisering	LC-ESMS-MS	10 ng/L	47%	Ternes et al., 1998a
Bleomycine	25mL	vriesdrogen	-	radioimmunoassay	60 ng/L	85%	Aherne et al., 1990
Cisplatine							
Antibiotica							
Doxycycline	100mL	vriesdrogen (of SPE)	filtr. 0,45µm, EDTA	HPLC-ESMS-MS	50 ng/L	68-80%	Hirsch et al., 1998
Erytromycine	100mL	vriesdrogen (of SPE)	filtr. 0,45µm, EDTA	HPLC-ESMS-MS	20 ng/L	54-106%	Hirsch et al., 1998
Amoxicilline	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Ciprofloxacine	2L	geen	filtr. 0,45 µm	HPLC (fluorescentie)	0,5 µg/L	102-104%	Hartmann et al. 1998
Nitrofurantoinine	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Cefalexine	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Joodhoudende röntgencontrastmiddelen							
diverse	n.b.	SPE, pH 2.8	filtr. glasvezel (<1µm)	LC-MS-MS	10 ng/L	>70%	Hirsch et al. 2000
Metabolieten							
Clofibrinezuur	0,5-1L	SPE bij pH 2	methylering	HRGC-MS(-MS) (SIM)	0,2-1,0 ng/L	>50%	Buser et al., 1998a
	1L	SPE (C18) bij pH < 2	derivatisering	GC-MS-MS (SIM)	~1 ng/L	90-100%	Stan et al., 1994
	1L	SPE (C18), pH 2	filtr. 0,45 µm, derivatisering	GC-MS(-MS)	5 ng/L	58%	Stumpf et al., 1996
	1L	SPE (C18), pH3	derivatisering	GC-MS-MS	10 ng/L	63%	Sacher et al., 1998

n.b. = niet bekend

- = niet van toepassing

SPE = Solid Phase Extraction

GC = Gas Chromatography

HRGC = High Resolution GC

LC = Liquid Chromatography

HPLC = High Performance Liquid Chromatography

MS = Mass Spectrometry

ESMS = Electrospray Tandem MS

SIM = Selective Ion Monitoring

Bijlage 6

Overzicht van ecotoxicologische gegevens voor humane geneesmiddelen

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l)	Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Hart- en vaatmiddelen							
Propranolol	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	3.1	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Propranolol	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	17.7	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Propranolol HCl	betablokker	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	184	EC50, 15 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Propranolol HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	15.6	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Propranolol HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	17.7	EC50, acuut	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Propranolol HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	1.84	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Propranolol HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	2.59	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Propranolol HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	402	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Propranolol HCl	betablokker	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	482	EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Verapamil	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	50.9	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Verapamil	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	302.3	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Verapamil	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	53.9 - 328	EC50 (acuut?)	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Verapamil HCl	betablokker	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	438	EC50, 15 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Verapamil HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	55.1	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Verapamil HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	6.18	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Verapamil HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	10.7	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Verapamil HCl	betablokker	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	356	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Verapamil HCl	betablokker	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	1841	EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Diltiazem	calciumantagonist	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	35.3	EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Diltiazem	calciumantagonist	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	152	EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Diltiazem	calciumantagonist	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	388	EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Nifedipine	calciumantagonist	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	35	EC60, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Digoxine	hartglycoside	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	24.2	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Digoxine	hartglycoside	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	780.8	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Digoxine	hartglycoside	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	21.2	EC50, 24 uur	immobiliteit	US EPA (1999)
Clofibrat	fibraat	alg & bacterie	niet nader aangeduid	0.005 - 0.040	NOEC	niet nader aangeduid	Kalbfus & Kopf (1997)
Clofibrat	fibraat	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia</i>	0.010	NOEC, chronisch?	reproductie?	Kalbfus & Kopf (1997)
Clofibrat	fibraat	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia</i>	0.106	EC50, 24 uur	immobiliteit	Kalbfus & Kopf (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	89	EC50, 72 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	100	EC50, 30 min	bioluminescentie	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	106	EC50, 48 uur	immobiliteit	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	protozo (ciliaat)	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	175	EC50, 48 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	126	EC50, 48 uur	mortaliteit	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	175	EC50, 48 uur	hartslag embryo's	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur	metaboliet clofibrat, etofibrat & etofyllineclofibrat	vis cellen in vitro	<i>Bluegill sunfish</i>	14	EC50, 48 uur	cel dichtheid	Henschel et al. (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	5.4	EC10, 72 uur	biomassa o.b.v chlorofyl	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	12	EC50, 72 uur	biomassa o.b.v chlorofyl	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	14.2	EC10, 30 min	bioluminescentie	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	40.3	EC50, 30 min	bioluminescentie	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	0.0084	EC10, 21 dgn	reproductie	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	0.01	NOEC, 21 dgn	reproductie	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	0.106	EC50, 21 dgn	reproductie	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	17.7	EC10, 24 uur	immobiliteit	Kopf (1997)
Clofibrinezuur ethylester	metaboliet van Clofibrinezuur?	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	28.2	EC50, 24 uur	immobiliteit	Kopf (1997)
Isosorbide dinitraat	vasodilatator (tegen agina pectoris)	bacterie	<i>Salmonella</i> (TA1535, TA1537, TA98 &	geen effect		genotoxiciteit (Ames-test)	Stoyanov et al. (1987)
Isosorbide mononitraat	vasodilatator (tegen agina pectoris)	bacterie	<i>Salmonella</i> (TA1535, TA1537, TA98 &	geen effect		genotoxiciteit (Ames-test)	Stoyanov et al. (1987)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Anti-epileptica (middelen tegen epileptie)						
Fenobarbital	anti-epilepticum	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	2992 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Fenobarbital	anti-epilepticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1399 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Fenobarbital	anti-epilepticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	232.2 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Fenobarbital	anti-epilepticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1400.3 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Fenobarbital	anti-epilepticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	1191 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Fenobarbital	anti-epilepticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	5199 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Fenobarbital	anti-epilepticum	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	6781 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	128.7 EC50 misvormingen, 48 uur	embryogenese	Berking (1991)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	715 EC50, 24 uur	vertraging metamorfose	Berking (1991)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	1430 sterk effect, 3 uur	stimulatie metamorfose	Berking (1991)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	poliep (zoet water)	<i>Hydra attenuata</i>	5.72 EC50, 24 uur	tentakel vorming	Berking (1991)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	4.29 LOEC vertraging ontwikkeling	early life stage test	Herrmann (1993)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	14.3 LOEC misvormingen	early life stage test	Herrmann (1993)
Valproïnezuur	anti-epilepticum	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	429 LOEC dood embryo's	early life stage test	Herrmann (1993)
2-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	84.6 EC50 misvormingen, 48 uur	embryogenese	Berking (1991)
2-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	846 EC50, 24 uur	vertraging metamorfose	Berking (1991)
2-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	poliep (zoet water)	<i>Hydra attenuata</i>	42.3 EC50, 24 uur	tentakel vorming	Berking (1991)
2-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	42.3 LOEC vertraging ontwikkeling	early life stage test	Herrmann (1993)
2-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	423 LOEC dood embryo's	early life stage test	Herrmann (1993)
4-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	705 EC50, 24 uur	vertraging metamorfose	Berking (1991)
4-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	hydroid (zout water)	<i>Hydractinia echinata</i>	155.1 EC50 misvormingen, 48 uur	embryogenese	Berking (1991)
4-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	poliep (zoet water)	<i>Hydra attenuata</i>	5.64 EC50, 24 uur	tentakel vorming	Berking (1991)
4-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	>423 NOEC dood embryo's	early life stage test	Herrmann (1993)
4-en-valproïnezuur	tevens werkzame analoog van valproïnezuur	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	42.3 LOEC vertraging ontwikkeling	early life stage test	Herrmann (1993)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Analgetica (pijnstillers)						
Acetylsalicylzuur	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	167.5 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	167.5 LC50 (acuut)	sterfte	Uit: Römbke et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1468.2 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	61-68 EC50, 21 dgn	reproductie	US EPA (1999)
Acetylsalicylzuur	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	164 - 1492 EC50 (acuut)	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Acetylsalicylzuur (ortho-)	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 EC50	immobiliteit	Safety Data Sheet, Chem. Fabrik Anberg GmbH, Mannheim
Acetylsalicylzuur (ortho-)	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1000 EC50, 24 uur	immobiliteit	Safety Data Sheet, Rhône-Poulenc NL B.V., Amstelveen
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	alg & bacterie	niet nader aangeduid	15 - 60 NOEC	niet nader aangeduid	Kalbfus & Kopf (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	> 100 EC50, 72 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	90 EC50, 30 min	bioluminescentie	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	213.9 EC50, 5 min	bioluminescentie	Somasundaram et al. (1990)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia</i>	10 NOEC	niet nader aangeduid	Kalbfus & Kopf (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	118 EC50, 48 uur	immobiliteit	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	potworm	<i>Enchytraeus albidus</i>	16 LC50 (acuut)	sterfte	Uit: Römbke et al. (1996)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	protozo (ciliaat)	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	>100 EC50, 48 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	37 EC50, 48 uur	mortaliteit	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	50 EC50, 48 uur	hartslag embryo's	Henschel et al. (1997)
Salicylzuur	metaboliet van acetylsalicylzuur (analgeticum)	vis cellen in vitro	<i>Bluegill sunfish</i>	>500 EC50, 48 uur	cel dichtheid	Henschel et al. (1997)
Ibuprofen	analgeticum	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	>30 NEL, 96 uur	groeiremming	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	alg (zout water)	<i>Skeletonema costatum</i>	7.1 EC50, 96 uur	groeiremming	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Mucor sp.</i>	120 - 140 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Staphylococcus aureus</i>	50 MIC, pH = 6	niet nader aangeduid	Elvers & Wright (1995)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Staphylococcus aureus</i>	150 MIC, pH = 7	niet nader aangeduid	Elvers & Wright (1995)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Staphylococcus aureus</i>	40 - 80 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	12.30 EC50, 5 min	bioluminescentie	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Epidermophytes floccosum</i>	20 - 40 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Mycrosporium fulva</i>	10 - 40 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Trichphyton mentagrophytes</i>	5 - 20 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Trichphyton rubrum</i>	5 MIC	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Trichphyton rubrum</i>	5 - 10 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	bacterie	<i>Trichphyton tonsurans</i>	20 - 40 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	9.06 - 11.5 EC50, 48 uur	immobiliteit	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	ca. 3 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	kreeftachtige (zout water)	<i>Mysodopsis bahia</i>	30 NOEC, 96 uur	immobiliteit	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	kreeftachtige (zout water)	<i>Mysodopsis bahia</i>	>100 NEL, 96 uur	immobiliteit	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	pathogene gist	<i>Candida albicans</i>	140 - 160 MIC, pH = 5	niet nader aangeduid	Sanyal et al. (1993)
Ibuprofen	analgeticum	vis	<i>Cyprinodon variegatus</i>	>300 NEL, 96 uur	sterfte	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	vis	<i>Lepomis macrochirus</i>	10 NOEC, 96 uur	sterfte	Knoll (1995)
Ibuprofen	analgeticum	vis	<i>Lepomis macrochirus</i>	173 LC50, 96 uur	sterfte	Knoll (1995)
Paracetamol	analgeticum	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	134 EC50, 72 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	650 EC50, 30 min	bioluminescentie	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	50 EC50, 48 uur	immobiliteit	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	9.2 EC50, 48 uur	immobiliteit	US EPA (1999)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	136 EC50, 24 uur	immobiliteit	US EPA (1999)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	136 EC50, 24 uur	immobiliteit	US EPA (1999)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	40.9 - 136 EC50 (acuut)	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Paracetamol	analgeticum	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	29.6 LC50, 24 uur	sterfte	US EPA (1999)
Paracetamol	analgeticum	protozo (ciliaat)	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	112 EC50, 48 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	378 EC50, 48 uur	mortaliteit	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	920 EC50, 48 uur	hartslag embryo's	Henschel et al. (1997)
Paracetamol	analgeticum	vis cellen in vitro	<i>Bluegill sunfish</i>	19 EC50, 48 uur	cel dichtheid	Henschel et al. (1997)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Cytostatica (middelen voor de behandeling van kanker)						
Cisplatin	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	1.25 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	niet nader aangeduid	vanaf 770 effect concentratie	toxiciteit	Krämer & Wendel (1988)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	bij 2.5 geen effect	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (1996)
Cyclofosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (1996)
Dacarbazin	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	>1 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>25 NOEC	groeiremming	Kümmerer et al. (1996)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	bij 2.5 geen effect	toxiciteitscontrole	Kümmerer et al. (1996)
Ifosfamide	cytostaticum (alkylerend middel)	bacterie	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (1996)
Bleomycine	cytostaticum (antibiotisch middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.05 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Mitomycine C	cytostaticum (antibiotisch middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.02 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Flourouracil	cytostaticum (antimetabolisch middel)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.014 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Flourouracil	cytostaticum (antimetabolisch middel)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.122 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Flourouracil	cytostaticum (antimetabolisch middel)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	1.25 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Flourouracil	cytostaticum (antimetabolisch middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	>26 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	260 EC50, 72 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	1220 EC50, 30 min	bioluminescentie	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 EC50, 48 uur	immobiliteit	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	protozo (ciliaat)	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	45 EC50, 48 uur	aantal cellen	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	85 EC50, 48 uur	mortaliteit	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	142 EC50, 48 uur	hartslag embryo's	Henschel et al. (1997)
Methotrexaat	cytostaticum (antimetabolisch middel)	vis cellen in vitro	<i>Bluegill sunfish</i>	3 EC50, 48 uur	cel dichtheid	Henschel et al. (1997)
Etoposide	cytostaticum (natuurlijk middel)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	25 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Antibiotica, middelen tegen protozoen en middelen tegen parasieten						
Chloortetracycline	antibioticum (tetracyclines)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	3.1 EC50, 3 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Chloortetracycline	antibioticum (tetracyclines)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.05 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	4.5 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	alg (zoet water)	<i>Rhodomonas salina</i>	1.6 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.207 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	7.4 EC10, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	46.2 EC50, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	100 LOEC, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	waterplant	<i>Lemna minor</i>	>10 remming	groei	Nickell & Finley (1954)
Oxytetracycline	antibioticum (tetracyclines)	waterplant	<i>Lemna minor</i>	bij 5 en 10 stimulatie	groei	Nickell & Finley (1954)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	2.2 EC50, 3 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0046 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0251 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0738 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.09 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	29.4 EC10, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	44.8 EC50, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Tetracycline+A298	antibioticum (tetracyclines)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	340 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Tetracycline	antibioticum (tetracyclines)	vis	niet nader aangeduid	1818 LC50	sterfte	Uit: v.d. Heide & Hueck v.d. Plass (1984)
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	387.7 EC50, 24 uur	immobiliteit	di Delupis et al. (1992)
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	211 LC50 (acicut)	sterfte	Uit: Römcke et al. (1996)
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	geen effect afname of toename	phototactisch gedrag	Macri et al. (1998)
Erythromycine	antibioticum (macroliden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	210.6 EC50, 48 uur	immobiliteit	Macri et al. (1998); di Delupis et al. (1992)
Spiramycine	antibioticum (macroliden)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	2.3 EC50, 3 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Spiramycine	antibioticum (macroliden)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.005 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Amoxicilline	antibioticum (penicillines)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	250 NOEC, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Amoxicilline	antibioticum (penicillines)	alg (zoet water)	<i>Rhodomonas salina</i>	3108 (geëxtrapoleerd) EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Amoxicilline	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	20 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Amoxicilline	antibioticum (penicillines)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.0037 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Ampicilline	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	90.1 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ampicilline	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	163 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ampicilline	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	238 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ampicilline	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Vibrio harveyi</i>	>100 ?	groeisnelheid	Thomulka et al. (1993)
Benzylpenicilline (Penicilline G)	antibioticum (penicillines)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	100 NOEC, 3 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Benzylpenicilline (Penicilline G)	antibioticum (penicillines)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.006 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Penicilline G	antibioticum (penicillines)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>256 IC50, 16 uur	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Penicilline G	antibioticum (penicillines)	bacteriën	<i>gevoelige pathogenen</i>	0.004 - 16.0 MIC50	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Penicilline G	antibioticum (penicillines)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Penicilline G	antibioticum (penicillines)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect toxiciteitscontrole	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Penicillienisch zuur	metaboliet van penicilline (antibioticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	7.44 EC50, 20 min	bioluminescentie	Yates & Porter (1982)
Penicillienisch zuur	metaboliet van penicilline (antibioticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	8.72 EC50, 15 min	bioluminescentie	Yates & Porter (1982)
Penicillienisch zuur	metaboliet van penicilline (antibioticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	10.65 EC50, 10 min	bioluminescentie	Yates & Porter (1982)
Penicillienisch zuur	metaboliet van penicilline (antibioticum)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	15.95 EC50, 5 min	bioluminescentie	Yates & Porter (1982)
Cinoxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	0.5 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	alg (zoet water)	<i>Senedesmus capricornutum</i>	2.97 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Hollen Lützhaff et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	0.0002 - 0.0004 LOEC, 2 uur	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	184 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.08 IC50, 16 uur	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.010 NOEC, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.080 EC50, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.320 EC100, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.025 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.0052 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> test) +S9	Hartmann et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.0059 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> test) -S9	Hartmann et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	<i>gevoelige pathogenen</i>	0.002 - 8.0 MIC50	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	<i>gevoelige pathogenen</i>	0.002 - 8.000 MIC50	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect toxiciteitscontrole	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Ciprofloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	zwak, sign. effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)

Geneesmiddel/metaboliët	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Ciprofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect toxiciteitscontrole (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	zwak, sign. effect Colony Forming Units (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Ciprofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.005 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft & Halling-Sørensen (ongepubl.), geciteerd in Hall
Enoxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	18 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Fleroxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	25 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	5 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	alg (zout water)	<i>Rhodomonas salina</i>	18 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	4 MIC, 24 uur; trypton soya bouillon	groeiremming	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	16 MIC, 72 uur; trypton soya bouillon	groeiremming	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	16 MBC, 24 uur; trypton soya bouillon	100% bacteriële sterfte	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	32 MBC, 72 uur; trypton soya bouillon	100% bacteriële sterfte	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	128 MIC, 24 uur; trypton + Mg & Ca ione	groeiremming	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	256 MIC, 72 uur; trypton + Mg & Ca ione	groeiremming	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	256 MBC, 72 uur; trypton + Mg & Ca ion	100% bacteriële sterfte	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Aeromonas salmonicida</i>	2048 MBC, 24 uur; trypton + Mg & Ca ion	100% bacteriële sterfte	Pursell et al. (1995)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.159 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	477 LC50, 24 uur	sterfte	Brambilla et al. (1994)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	96 LC50, 72 uur	sterfte	Migliore et al. (1997)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	308 LC50, 48 uur	sterfte	Migliore et al. (1997)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i> nauplii	6.3 LC22	sterfte	Migliore et al. (1997)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.05 sign. reductie, 35 dgn	lengte hypocotyl	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.050 sign. stimulatie, 35 dgn	lengte derde blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 20 en 30 dgn	lengte primaire wortels	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 30 dgn	aantal secundaire wortels	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 10, 20 en 30 dgn	lengte hypocotyl	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 10, 20 en 30 dgn	lengte cotyledon	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 10, 20 en 30 dgn	aantal bladeren per plant	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 10, 20 en 30 dgn	lengte eerste blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 10, 20 en 30 dgn	lengte tweede blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	100 sign. reductie, 30 dgn	lengte derde blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	>5.000 LOEC, 35 dgn	lengte primaire wortels	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	>5.000 LOEC, 35 dgn	lengte cotyledon	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	>5.000 LOEC, 35 dgn	lengte vierde blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.050 - 5.000 sign. stimulatie, 35 dgn	aantal bladeren per plant	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.050 - 5.000 sign. stimulatie, 35 dgn	aantal secundaire wortels	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.050 - 5.000 sign. stimulatie, 35 dgn	lengte eerste blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.050 - 5.000 (sign.) stimulatie, 35 dgn	lengte tweede blad	Migliore et al. (2000)
Flumequine	antibioticum (fluorochinolonen)	waterplant	<i>Lythrum salicaria</i>	0.100 - 5.000 geen effect, 35 dgn	lengte hypocotyl	Migliore et al. (2000)
Nalidine zuur	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	0.5 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Nalidine zuur	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.1092 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Nalidine zuur	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.206 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Nalidine zuur	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.308 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Norfloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	120 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Norfloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.025 LOEC (<i>umuC</i> IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (<i>umuC</i> -test)	Hartmann et al. (1998)
Norfloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0115 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Norfloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0223 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Norfloxacine	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0339 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	0.001 - 0.002 LOEC, 2 uur	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	70 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.010 EC50, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	0.040 EC100, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	<0.010 NOEC, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0039 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0135 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0298 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	gevoelige pathogenen	0.0075 MIC50	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Ofloxacin	antibioticum (fluorochinolonen)	bacteriën	uit effluent rwzi ziekenhuizen	zwak, sign. effect toxiciteitscontrole (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Pipemine zuur	antibioticum (fluorochinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	4.6 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)

Geneesmiddel/metaboliëet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Rosoxacine	antibioticum (fluorchinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	85 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Sparfloxacin	antibioticum (fluorchinolonen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	2400 SOSIP (delta IF/nmol)	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Mersch-Sundermann et al. (1994)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	7.8 EC50, 72 uur	groeiremming	Holten Lützhøft et al. (1999)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	alg (zoet water)	<i>Rhodomonas salina</i>	403 (geëxtrapoleerd) EC50, 72 uur	groeiremming	Holten Lützhøft et al. (1999)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.135 EC50, 7 dgn	groeiremming	Holten Lützhøft et al. (1999)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	8.8 EC10, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	13.7 EC50, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	127 EC10, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	150 LOEC, 24 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Sulfadiazine	antibioticum (sulfonamiden)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	221 EC50, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	256 IC50, 16 uur	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	bacteriën	gevoelige pathogenen	0.002 - >256 MIC50	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect toxiciteitscontrole	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Sulfamethoxazol	antibioticum (sulfonamiden)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	sterk effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Ornidazol	tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	5 LOEC (umuC IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (umuC-test)	Hartmann et al. (1998)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	alg (zoet water)	<i>Chlorella sp.</i>	12.5; 38.8; 45.1 EC50, 72 uur (n=3)	groeiremming (chlorofyl)	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	alg (zoet water)	<i>Chlorella sp.</i>	2.03; 4.41; 5.07 EC10, 72 uur (n=3)	groeiremming (chlorofyl)	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	19.9; 21.7 EC10, 72 uur (n=2)	groeiremming (chlorofyl)	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	39.1; 40.4 EC50, 72 uur (n=2)	groeiremming (chlorofyl)	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	anaerobe gram pos. cocci & Clostridium	0.1 - 3.1 MIC	groeiremming	Tally & Sullivan (1981)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Bacteroides fragilis</i>	0.2 - 3.1 MIC	groeiremming	Tally & Sullivan (1981)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Bacteroides sp.</i>	1.0 MIC	groeiremming	Pendland et al. (1994)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Escherichia coli mutant</i>	marginaal (IF 1.8) maximaal effect na 2 uur	genotoxiciteit (SOS-chromotest)	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	gram neg. bacilli	0.1 MIC	groeiremming	Tally & Sullivan (1981)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	64 NOEC, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>64 EC50, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>64 EC100, 16 uur; gemiddeld (n=2)	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacterie	<i>Salmonella typhimurium</i>	50 LOEC (umuC IF = 2), 30 min	genotoxiciteit (umuC-test)	Hartmann et al. (1998)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacteriën	gevoelige pathogenen	0.060 MIC50	groeiremming	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacteriën	uit effluent rwzi ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	bacteriën	uit effluent rwzi ziekenhuizen	geen effect toxiciteitscontrole (n=2)	in Closed Bottle Test	Kümmerer et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	250 NOEC, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1000 LOEC, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	kreftachtige (zoet water)	<i>Acartia tonsa</i>	100 NOEC	immobiliteit	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
Metronidazol	antibioticum, tegen protozoen (imidazolen)	vis	<i>Brachydanio rerio</i>	500 NOEC, 96 uur	sterfte	Lanzky & Halling-Sørensen (1997)
1-(2-hydroxy ethyl)-2-hydroxy me	metaboliëet van Metronidazol (antibioticum)	bacterie	<i>Bacteroides sp.</i>	1.0 - 2.0 MIC	groeiremming	Pendland et al. (1994)
2-methyl-5-nitroimidazol-1-azijnz	metaboliëet van Metronidazol (antibioticum)	bacterie	niet nader aangeduid	geen effect MIC	groeiremming	Pendland et al. (1994)
Bacitracine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	5 afname	phototactisch gedrag	di Delupis et al. (1992)
Bacitracine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	126.4 EC50, 24 uur	immobiliteit	di Delupis et al. (1992)
Bacitracine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	30.5 EC50, 48 uur	immobiliteit	Macri et al. (1998); di Delupis et al. (1992)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0187 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.0643 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.129 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	1696 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio harveyi</i>	0.16 EC50	bioluminescentie	Thomutka et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1095 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	302 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	2086 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	2039 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chlooramfenicol	antibioticum (overige categoriën)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	3.55 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Fosfomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	5.32 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Fosfomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	16.8 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Fosfomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	35.3 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Fusidinezuur	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.175 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Fusidinezuur	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	1.68 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Fusidinezuur	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	34.0 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Lincomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	5 afname	phototactisch gedrag	Macri et al. (1998)
Lincomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	379.4 EC50, 72 uur	immobiliteit	Macri et al. (1998); di Delupis et al. (1992)
Meropenem	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	<2 IC50, 16 uur	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Meropenem	antibioticum (overige categoriën)	bacteriën	gevoelige pathogenen	0.008 - 16.0 MIC50	groeiremming	Al-Ahmad et al. (1999)
Meropenem	antibioticum (overige categoriën)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	geen effect Colony Forming Units	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Meropenem	antibioticum (overige categoriën)	bacteriën	uit effluent rwzi nabij ziekenhuizen	zwak, sign. effect toxiciteitscontrole	in Closed Bottle Test	Al-Ahmad et al. (1999)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	0.133 EC50, 3 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	2.25 EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	8.21 EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	18.8 EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.007 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Halling-Sørensen (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	32 NOEC, 21 dgn	reproductie	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	64 EC100, 19 dgn	sterfte	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	120 EC10, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	408 EC10, 24 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	487 EC50, 48 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine	antibioticum (overige categoriën)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	947 EC50, 24 uur	immobiliteit	Wollenberger et al. (2000)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg	<i>Ankistrodesmus sp.</i>	6.6 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	0.66 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg	<i>Pediastrum sp.</i>	2.1 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg	<i>Stigeoclonium sp.</i>	6.6 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg	<i>Ulothrix sp.</i>	21.0 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg (zoet water)	<i>Chlorella vulgaris</i>	66 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus obliquus</i>	21.0 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	2.1 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Anabaena cylindrica</i>	0.28 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Anabaena flos-aquae</i>	0.28 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	0.86 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Lyngbya sp.</i>	0.09 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	0.28 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Oscillatoria tenuis</i>	0.28 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Streptomycine sulfaat	antibioticum (overige categoriën)	diatomee	<i>Navicula sp.</i>	6.6 MIC	groeiremming	Harrass et al. (1985)
Trimetoprim	antibioticum (overige categoriën)	alg (zoet water)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	130 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Trimetoprim	antibioticum (overige categoriën)	alg (zout water)	<i>Rhodomonas salina</i>	16 EC50, 72 uur	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Trimetoprim	antibioticum (overige categoriën)	cyanobacterie	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	112 EC50, 7 dgn	groeiremming (chlorofyl)	Holten Lützhøft et al. (1999)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	856 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	42.9 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	11.3 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	3.26 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	2054 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Chloroquine fosfaat	antiparasitair middel (tegen malaria)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	20976 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	alg (zoet water)	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	20 EC50, 48 uur	groeiremming	Canton & van Esch (1976)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	25 EC60, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.8 EC50, 48 uur	immobiliteit	Canton & van Esch (1976)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	kreftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	5.8 LC50, 48 uur	sterfte	Canton & van Esch (1976)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	vis	<i>Lebistes reticulatus</i>	7.5 LC50, 48 uur	sterfte	Canton & van Esch (1976)
Pyrimethamine	antiparasitair middel (tegen malaria)	vis	<i>Salmo gairdneri</i>	5.9 LC50, 48 uur	sterfte	Canton & van Esch (1976)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Antidepressiva (anti-depressie middelen) en andere psychiatrische middelen						
Amitriptyline	anti-depressie middel	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	21.5 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.93 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	1.1 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römcke et al. (1996)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	5 EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römcke et al. (1996)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	5.0 EC50 (acuut?)	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	0.76 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	0.80 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Amitriptyline	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	36.6 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Amitriptyline	anti-depressie middel	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	132 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Fluoxetine (Prozac)	anti-depressie middel	mossel	<i>Dreissena polymorpha</i>	~ 1.50 (10-6M) significante stimulatie vrouwtjes	kuit schieten ('spawning')	Fong (1998)
Fluoxetine (Prozac)	anti-depressie middel	mossel	<i>Dreissena polymorpha</i>	~ 0.150 (10-7M) significante stimulatie mannetjes	kuit schieten ('spawning')	Fong (1998)
Fluoxetine (Prozac)	anti-depressie middel	mossel	<i>Sphaerium striatinum</i>	>150 (>100 µM) NOEC, 4 uur	stim. reproductie ('parturition')	Fong et al. (1998)
Fluvoxamine (Luvox)	anti-depressie middel	mossel	<i>Dreissena polymorpha</i>	~ 0.0318 (10-7M) significante stimulatie vrouwtjes	kuit schieten ('spawning')	Fong (1998)
Fluvoxamine (Luvox)	anti-depressie middel	mossel	<i>Dreissena polymorpha</i>	~ 0.000318 (10-9M) significante stimulatie mannetjes	kuit schieten ('spawning')	Fong (1998)
Fluvoxamine (Luvox)	anti-depressie middel	mossel	<i>Sphaerium striatinum</i>	~0.00318 (10 nM) LOEC, 4 uur	stim. reproductie ('parturition')	Fong et al. (1998)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	18660 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	33.2 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	112 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	709 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	4275 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Lithium sulfaat	anti-depressie middel	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	106803 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Loxapinesuccinaat	anti-depressie middel	bacterie	<i>Salmonella</i> (TA1535, TA1537, TA98 &	geen effect	genotoxiciteit (Ames-test)	Stoyanov et al. (1987)
Paroxetine (Paxil)	anti-depressie middel	mossel	<i>Dreissena polymorpha</i>	geen effect significante stimulatie (MV)	kuit schieten ('spawning')	Fong (1998)
Paroxetine (Paxil)	anti-depressie middel	mossel	<i>Sphaerium striatinum</i>	alleen bij 3.3 (10 µM) EC, 4 uur (bij 10nM - 100µM)	stim. reproductie ('parturition')	Fong et al. (1998)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	0.63 EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.46 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	0.33 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	0.26 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	14.4 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Thioridazine HCl	anti-depressie middel	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	16.3 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Viloxazine hydrochloride	anti-depressie middel	bacterie	<i>Salmonella</i> (TA1535, TA1537, TA98 &	geen effect	genotoxiciteit (Ames-test)	Stoyanov et al. (1987)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.2 LC50 (actieve stof)	sterfte	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.3 EC50 (acuut)	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	13.9 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	14.1 LC50 (formulering)	sterfte	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	4.3 - 14.0 EC50 (acuut)	immobiliteit	Lilius et al. (1995)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	101 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Artemia salina</i>	63.7 EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Diazepam	psychiatrisch middel (benzodiazepines)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	659 EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l) Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Röntgencontrastmiddelen						
Iohexol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>1000 NOEC, 16 uur	groeiremming	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iohexol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>100 NOEC, 24 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iohexol	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>100 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	>10000 EC10, 72 uur	biomassa	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	>10000 EC10, 72 uur	groeisnelheid	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>10000 NOEC, 16 uur	groeiremming	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	>10000 NOEC, 30 min	bioluminescentie	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 NOEC, 22 dgn	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 NOEC, 22 dgn	reproductie	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>10000 NOEC, 24 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>10000 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	vis	<i>Danio rerio</i>	>10000 NOEC, 96 uur	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iopromide	joodhoudend röntgencontrastmiddel	vis	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	>10000 NOEC, 48 uur	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	>10000 EC10, 72 uur	biomassa	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	alg (zoet water)	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	>10000 EC10, 72 uur	groeisnelheid	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>10000 NOEC, 16 uur	groeiremming	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	>10000 NOEC, 30 min	bioluminescentie	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 NOEC, 22 dgn	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>1000 NOEC, 22 dgn	reproductie	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>10000 NOEC, 24 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>10000 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	vis	<i>Danio rerio</i>	>10000 NOEC, 96 uur	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Iotrolan	joodhoudend röntgencontrastmiddel	vis	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	>10000 NOEC, 48 uur	sterfte	Steger-Hartmann et al. (1998)
Megluminamidotriozat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	bacterie	<i>Pseudomonas putida</i>	>1000 NOEC, 16 uur	groeiremming	Steger-Hartmann et al. (1998)
Megluminamidotriozat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>100 NOEC, 24 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)
Megluminamidotriozat	joodhoudend röntgencontrastmiddel	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	>100 NOEC, 48 uur	immobiliteit	Steger-Hartmann et al. (1998)

Geneesmiddel/metaboliet	Therapeutisch gebruik	Testorganisme	Soort	Toxiciteit (mg/l)	Effect, Tijd	Parameter	Referentie
Overige middelen							
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	5519	EC50, 15 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	356	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	258.5	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	354.4	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	664	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	325	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	15556	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Atropinesulfaat	spasmolyticum (verwijd de oogpupil)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	11694	EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Diclofenac	anti-rheumatisch middel	bacterie	<i>Salmonella</i> (TA1535, TA1537, TA98 &	geen effect		genotoxiciteit (Ames-test)	Stoyanov et al. (1987)
Cetrimoniumbromide	desinfectant	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	1.62	EC10, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Cetrimoniumbromide	desinfectant	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	2.21	EC50, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Cetrimoniumbromide	desinfectant	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	2.51	EC90, 24 uur	bioluminescentie	Backhaus & Grimme (1999)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	2486	EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	474	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	155.1	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	473.8	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	422	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	2854	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	8043	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Theofylline	middel tegen astma en bronchitis (xanthine-derivaat)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	<oplosbaarheid	EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	bacterie	<i>Vibrio fischeri</i>	368	EC50, 5 min	bioluminescentie	Calleja et al. (1993)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	10.4	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	8.9	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Daphnia magna</i>	10.4	EC50 (acuut)	immobiliteit	Uit: Römbke et al. (1996)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	4.32	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zoet water)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	5.31	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	kreeftachtige (zout water)	<i>Artemia salina</i>	44.2	EC50, 24 uur	immobiliteit	Calleja et al. (1993)
Orfenadrine	rustgevend middel (bij ziekte van Parkinson)	vis, levercellen	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	287	EC50, 3 uur	toxiciteit (⁸⁶ Rb ⁺ lekkage)	Lilius et al. (1994)

Colofon

Uitgevers	Vereniging van Rivierwaterbedrijven - RIWA Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling - RIZA
Omslag illustratie	Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling - RIZA
Omslag en druk	B.V. Drukkerij De Eendracht, Schiedam

RIWA	Postbus 57212 NL - 1040 BC Amsterdam Telefoon +31 (0)20 - 5840 666 Fax +31 (0)20 - 6881 641
------	--

