STAND VAN ZAKEN

Geneesmiddelen in de watercyclus

Jan Peter van der Hoek, Jacques van Alphen, Reinoutje Kaas en Ron van der Oost

In oppervlaktewater, grondwater en drinkwater worden genees- en röntgencontrastmiddelen aangetroffen; deze hebben aantoonbare nadelige effecten op waterorganismen.

De concentratie van de geneesmiddelen in drinkwater ligt ten minste een factor 1000 onder de minimale therapeutische dosis.

Het langetermijneffect van dagelijkse blootstelling van de mens aan lage concentraties geneesmiddelen en aan de zogenoemde mengseltoxiciteit is onbekend; op grond van de concentraties en de toxiciteit van de stoffen lijkt de kans op nadelige effecten nihil.

De arts kan een rol spelen in het beheersen van de medicijnproblematiek in de watercyclus door kritisch te zijn in het voorschrijven van medicijnen.

De gebruiker van medicijnen kan een rol spelen door bewust om te gaan met medicijngebruik en restanten van medicijnen in te leveren bij de apotheek.

De farmaceutische industrie kan een rol spelen door bij de ontwikkeling van medicijnen rekening te houden met de afbreekbaarheid en de verwijderbaarheid van deze middelen en door rekening te houden met effecten van medicijnen op het milieu.

Na de ontdekking van het bestrijdingsmiddel bentazon in het drinkwater van Amsterdam in de jaren 80 van de vorige eeuw,[1] is er steeds meer aandacht voor de aanwezigheid van geneesmiddelen in de watercyclus. Een deel van de ingenomen geneesmiddelen wordt via urine en ontlasting uitgescheiden en komt in het afvalwater terecht. Deze middelen worden met het rioolwater getransporteerd naar de rioolwaterzuiveringsinstallaties, waar een deel van de medicijnen wordt verwijderd. De rest komt met het gezuiverde water (effluent) in het oppervlaktewater terecht. Ondanks de robuuste zuivering in Nederland kunnen geneesmiddelen ook in het drinkwater voorkomen.[2] Met de sterk verbeterde chemisch-analytische meetmethoden worden steeds meer geneesmiddelen in de watercyclus opgespoord. Door de toenemende vergrijzing neemt het medicijngebruik toe. Zonder extra maatregelen zal de emissie van geneesmiddelen naar de watercyclus ook stijgen.

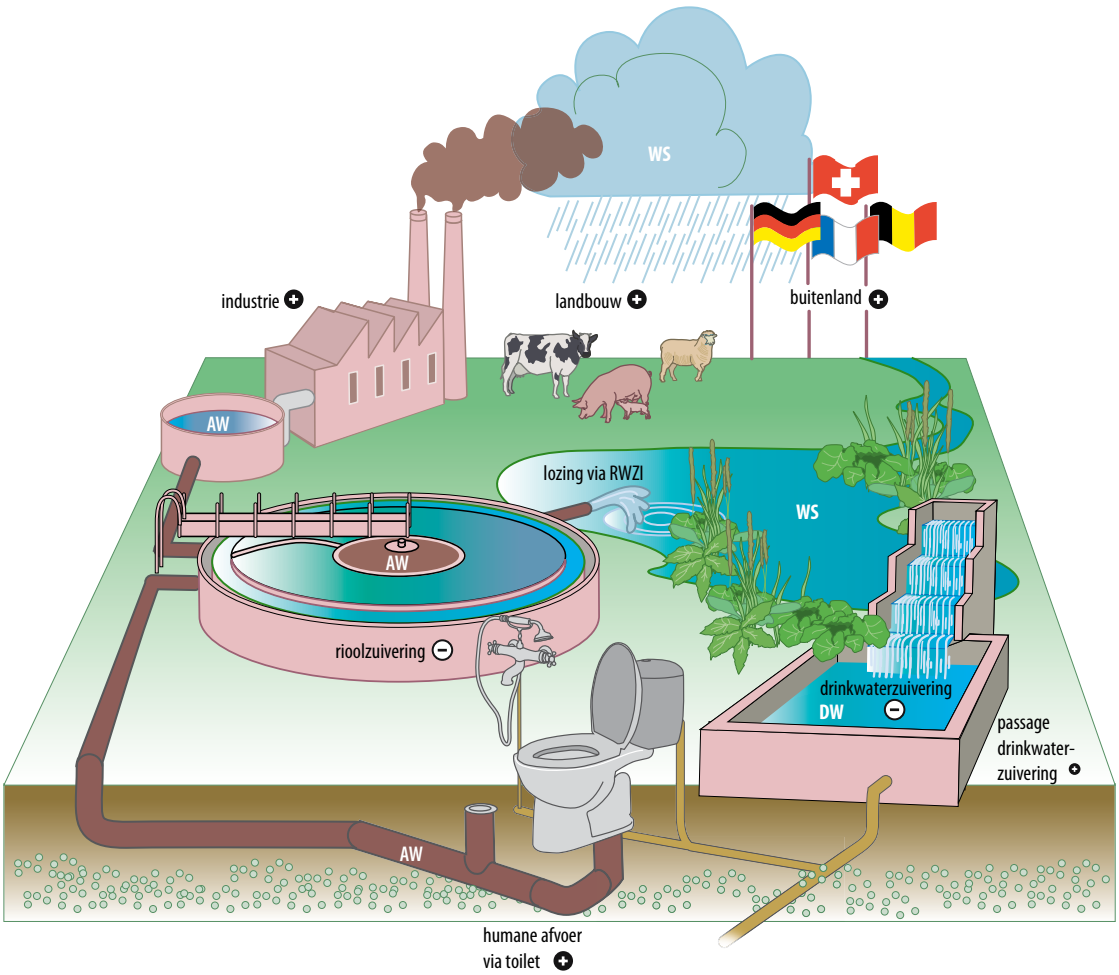
In dit artikel schetsen we wat de bronnen en de routes van geneesmiddelen in de watercyclus zijn, voor welke medicijnen is aangetoond dat zij in de watercyclus voorkomen, wat de mogelijke effecten hiervan op mens en milieu zijn en wat we kunnen doen om de risico's te verlagen, inclusief wat daarbij de rol van de arts is.

Waternet, Amsterdam.
Prof.dr.ir. J.P. van der Hoek, drinkwatertechnoloog (tevens: TU Delft); drs. J. van Alphen, ecoloog; dr. R. Kaas, arts n.p.; dr. R. van der Oost, toxicoloog.
Contactpersoon: prof.dr.ir. J.P. van der Hoek (jan.peter.van.der.hoek@waternet.nl of j.p.vanderhoek@tudelft.nl).

BRONNEN EN TRANSPORTROUTES

De belangrijkste bronnen van geneesmiddelen in de watercyclus zijn weergegeven in de figuur. Humane geneesmiddelen en hun metabolieten komen via urine en feces of na het doorspoelen van overtollige medicijnen in het rioolwater terecht. Ook afvalwater van de farmaceutische industrie wordt gedeeltelijk via het riool afgevoerd. Omdat de rioolwaterzuiveringsinstallaties niet specifiek ontworpen zijn voor verwijdering van geneesmiddelen zullen zij slechts een deel van de geneesmiddelen verwijderen (circa 65%). Een overgebleven deel van deze stoffen zal in het oppervlaktewater terechtkomen. De 353 rioolwaterzuiveringsinstallaties in Nederland lozen naar schatting jaarlijks ruim 11 ton geneesmiddelen en circa 13 ton röntgencontrastmiddelen in het oppervlaktewater.[3] Rechtstreekse lozingen van de farmaceutische industrie vormen ook een belangrijke puntbelasting van het oppervlaktewater.[4] De veterinaire toepassing van geneesmiddelen is een diffuse bron die het watersysteem enerzijds belast via uit- en afspoeling van mest van percelen naar het oppervlaktewater en anderzijds door infiltratie in het grondwater.[5]

In Nederland worden oppervlaktewater (40%) en grondwater (60%) gebruikt voor de productie van drinkwater. Hoewel de meeste geneesmiddelen bij de drinkwaterzuivering worden verwijderd, kunnen sommige stoffen in het drinkwater terechtkomen. De humane bronnen in Nederland zijn goed in beeld gebracht in projecten ZORG en Verg(h)ulde Pillen van de Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA).[6-8] Op basis van kengetallen kan voor ieder gebied berekend worden wat de geneesmiddelenemissie via het riool is, zodat de effectiviteit van



FIGUUR Schematische weergave van de watercyclus. (AW = afvalwater; WS = watersysteem van oppervlakte- en grondwater; DW = drinkwater; RWZI = rioolwaterzuiveringsinstallaties).

verschillende maatregelen kan worden ingeschat.[5] Ziekenhuizen lijken grote bronnen, maar hun aandeel in de totale emissie is vergeleken woonwijken beperkt (respectievelijk minder dan 20 en gemiddeld 80%).

GENEESMIDDELEN IN OPPERVLAKTE- EN DRINKWATER

In principe kunnen alle geneesmiddelen die niet volledig worden afgebroken in de watercyclus terechtkomen. Er zijn tot nu toe ongeveer 200 verschillende geneesmiddelen in het oppervlaktewater aangetoond.[3] Van 50 genees- en röntgencontrastmiddelen die in Nederlandse wateren zijn opgespoord, selecteerde STOWA er 17 om door waterbeheerders te laten monitoren (tabel).[5] In de periode 2002-2003 is uitgebreid onderzoek gedaan naar geneesmiddelen in Nederlandse drinkwaterbronnen door Kiwa (nu KWR Watercycle Research Institute), het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), de Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA), en door het RIVM. De resultaten hiervan zijn samengevat in een rapportage uit 2004.[9] In 2012 is een studie gepubliceerd waaruit blijkt dat ook in latere jaren nog veel geneesmiddelen zijn aangetroffen in oppervlaktewater.[10] In de navolgende paragraaf worden de resultaten van deze publicaties uit 2004 en 2012 kort besproken.

Van (acetyl)salicylzuur, bezafibraat, bisoprolol, carbamazepine, erytromycine, diclofenac, clofibrinezuur, metoprolol en sulfamethoxazol zijn regelmatig concentraties in drinkwaterbronnen gemeten, met name in oppervlaktewater. Kiwa trof dezelfde stoffen aan in het oppervlaktewater in hogere concentraties; ook werden ibuprofen en fenofibrinezuur gevonden. RIWA mat van een aantal röntgencontrastmiddelen concentraties van circa 750 ng/l. In de periode 2005-2006 werden door het RIVM incidenteel zelfs zeer lage concentraties geneesmiddelen in drinkwater aangetroffen.[11] Zorgbarend was dat geneesmiddelen vaker werden aangetroffen dan in de meetcampagne uit de periode 2002-2003. Overigens verlaagde het drinkwaterzuiveringsproces de concentraties in het eindproduct aanmerkelijk.

In 2008 heeft de Global Water Research Coalition (GWRC) op basis van een twintigtal publicaties over prioriteitstelling van 153 geneesmiddelen 3 categorieën voorgesteld: hoge, gemiddelde en lage prioriteit voor de watercyclus.[12] De categorie hoge prioriteit betekent dat een geneesmiddel relatief vaak is aangetroffen en dat de betekenis van de stof voor de watercyclus hoog wordt ingeschat, met name op het gebied van gebruik, afbreekbaarheid, verwijderbaarheid en resistentie. In deze categorie zijn in Nederland sulfamethoxazol, erytromycine, ibuprofen, diclofenac, bezafibraat en carbamazepine het meest onderzocht.

De Kaderrichtlijn Water (KRW) is een Europese richtlijn die sinds eind 2000 van kracht is en voorschrijft dat de waterkwaliteit van de Europese wateren vanuit chemisch en ecologisch oogpunt vanaf 2015 aan bepaalde eisen moet voldoen. Momenteel wordt de lijst met prioritaire stoffen uit deze richtlijn herzien. Er is voorgesteld om diclofenac op te nemen met een milieukwaliteitsnorm van 100 ng/l in landoppervlaktewateren. Ook is gesuggereerd om α-etinylestradiol en β-estradiol op te nemen in de lijst.

TABEL Prioritaire genees- en röntgencontrastmiddelen voor waterbeheerders en de concentraties in effluent en oppervlaktewater[5]

werkzame stof	effluent (ng/l)	oppervlaktewater (ng/l)
acetylsalicylzuur	< 50	< 1-52
diclofenac	500-1000	< 10-830
fenazon	< 100	< 10-100
ibuprofen	300-750	< 0,5-120
anhydro-erytromycine	180-520	< 10-110
lincomycine	< 10	< 0,5-48
sulfamethoxazol	63-130	< 10-90
carbamazepine	330-1000	< 10-500
sotalol	970-1500	< 10-140
bezafibraat	< 100	< 10-190
amidotrizoïnezuur	230-1200	< 10-290
johexol	< 100-3800	< 10-220
jomeprol	< 100-11.000	< 10-450
jopamidol	< 100	< 10-470
jopromide	< 100-550	< 10-730
joxaglinezuur	< 100	< 10-220
joxitalaminezuur	170-730	< 10-130

RISICO'S VOOR HET WATERMILIEU

Geneesmiddelen zijn ontwikkeld om bij relatief lage concentraties een effect te veroorzaken bij de mens. Omdat veel receptoren en enzymen in aquatische organismen vergelijkbaar zijn met die in het menselijk lichaam – bijvoorbeeld de GABA-receptor, het cyclo-oxygenase(COX)-enzym en de β-adrenalinereceptor – is het denkbaar dat geneesmiddelen ook onbedoelde effecten kunnen veroorzaken bij waterorganismen.[14] Over de toxische effecten van medicijnen op het aquatische ecosysteem wordt steeds meer bekend.[13]

De concentraties van geneesmiddelen in het oppervlaktewater zijn veel lager dan concentraties waarbij toxische effecten zijn aangetoond in acute bioassays. De aandacht gaat daarom vooral uit naar chronische effecten van langdurige blootstelling aan relatief lage concentraties. In studies hiernaar is weefselbeschadiging in vissen waargenomen.[13] Deze weefselschade bestaat uit nierschade bij karpers na chronische blootstelling aan 1,0

µg/l carbamazepine,[15] nier-, kieuw- en leverschade bij forellen na 3 weken blootstelling aan 0,5 µg/l diclofenac,[16] en lever- en nierschade bij karpers na chronische blootstelling aan 1,0 µg/l metoprolol.[17]

Oestrogene stoffen die de hormoonhuishouding verstoren kunnen vervrouwelijkende effecten bij mannelijke vissen veroorzaken.[17] Deze stoffen zijn vaak in zeer lage concentraties in het water aanwezig en zijn niet met chemische analyses, maar wel met bioassays aantoonbaar. In het kader van het Landelijk onderzoek estrogene stoffen (LOES) werden oestrogene stoffen bijna overal in het Nederlandse watermilieu gevonden, maar slechts in enkele wateren werden toxische effecten op vissen aangetoond.[17]

Het RIVM toonde residuen aan van amoxicilline, ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine en (acetyl) sulfamethoxazol in gezuiverd afvalwater.[18] In de grote Nederlandse rivieren Maas, Rijn en Nieuwe Maas komen bacteriën voor die resistent zijn tegen antibiotica.[19]

Over de rol van metabolieten en mengseltoxiciteit is nog weinig bekend. Het blijkt dat sommige hormonen, antibiotica en NSAID's elkaar onderling in toxiciteit kunnen versterken, waardoor de combinatietoxiciteit hoger is dan de individuele toxiciteit.[20] Dit betekent dat geneesmiddelen onder hun laagste, inclusief niet-detecteerbare, effectconcentratie toch aan de totale milieutoxiciteit kunnen bijdragen. Ook metabolieten kunnen bijdragen aan de combinatietoxiciteit in het oppervlaktewater.

HUMANE GEZONDHEIDSKUNDIGE ASPECTEN

In 2011 heeft de WHO een rapport opgesteld over geneesmiddelen in de watercyclus.[21] Zij concludeerde dat 15-25 geneesmiddelen in de watercyclus zijn aangetroffen en dat de concentratie van deze middelen in gezuiverd drinkwater in het algemeen lager is dan 50 ng/l. Negatieve effecten op de volksgezondheid zijn zeer onwaarschijnlijk, aangezien de hoeveelheid aan medicijnen die via drinkwater wordt ingenomen een factor 1000 lager is dan de minimale therapeutische dosis. Voor het effect op de volksgezondheid is de WHO uitgegaan van de aanvaardbare dagelijkse inname ('acceptable daily intake') en de minimale therapeutische dosis ('minimum therapeutic dose'). Wel wordt aandacht gevraagd voor het langetermijneffect van de blootstelling aan deze lage concentraties en het toxische effect van mengsels van geneesmiddelen. De WHO wijst daarbij op de kwetsbaarheid van specifieke bevolkingsgroepen, zoals kinderen, zwangere vrouwen en patiënten met een verlaagde weerstand.

Het RIVM heeft de gezondheidskundige effecten van geneesmiddelen die voorkomen in Nederlands drinkwater geschat aan de hand van zelfafgeleide toxicologische limietwaarden.[11,22] Voor geen enkel geneesmiddel werd de toxicologische limietwaarde in drinkwater overschreden.[11] Ook de conclusie van het RIVM was dat het gezondheidsrisico voor de consument verwaarloosbaar is, maar dat de marges kleiner worden.

Een andere benadering die door de WHO wordt genoemd, is de 'threshold of toxicological concern'(TTC)-aanpak.[23] Deze aanpak biedt uitkomst wanneer van een bepaalde stof, bij een bekende concentratie, weinig of geen gezondheidskundige informatie beschikbaar is. Uitgangspunt van de TTC-aanpak is dat voor alle stoffen een blootstellingsniveau is vast te stellen waar beneden geen effecten voor de mens te verwachten zijn. Dit geldt dus ook voor stoffen waarvan onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Deze benadering biedt daardoor mogelijkheden voor het vaststellen van streefwaarden voor milieuvreemde stoffen in drinkwater. De streefwaarde voor niet-genotoxische verbindingen in het drinkwater is 100 ng/l, voor genotoxische verbindingen is deze 10 ng/l. De gemeten concentraties in drinkwater van geneesmiddelen met niet-genotoxische verbindingen zijn lager dan de streefwaarden die in de TTC-aanpak staan vermeld.

EFFECT OP KLANTVERTROUWEN

Nederland heeft drinkwater van uitzonderlijk hoge kwaliteit. In de laatste drinkwaterbenchmark Water in zicht uit 2009 gaf de drinkwaterconsument klant een rapportcijfer van 8,3. De waardering en het vertrouwen komen ook tot uiting in het zeer lage gebruik van flessenwater: iets meer dan 20 l flessen per persoon per jaar.[2] De Inspectie van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu beoordeelt jaarlijks de kwaliteit van het Nederlandse drinkwater als 'goed'.[24] Ook al vormen geneesmiddelen in drinkwater geen gevaar voor de volksgezondheid, het vóórkomen kan wel degelijk effect hebben op het klantvertrouwen. De perceptie van de klant is hierbij van cruciaal belang, en de aanwezigheid van geneesmiddelen kan een groot negatief effect hebben.

In dat licht bezien is het interessant om terug te grijpen op de fluordiscussie uit de jaren 70 van de vorige eeuw, waarbij de Hoge Raad oordeelde dat het drinkwaterbedrijven geen stoffen mogen toevoegen voor andere doeleinden dan het bereiden van deugdelijk drinkwater. Medicatie via drinkwater werd als niet toelaatbaar beoordeeld. Destijds ging het om 'bewuste' medicatie, nu om 'onbewuste' medicatie. De retorische vraag 'hebben we straks simvastatine door het drinkwater?', die eerder gesteld werd in een artikel in het *NTvG*, kan daarom nog steeds met een krachtig 'nee' worden beantwoord.[25]

REDUCTIE VAN GENEESMIDDELEN IN DE WATERCYCLUS

Er zijn verschillende mogelijkheden om het voorkomen van medicijnen in de watercyclus terug te dringen. Deze variëren van een aanpak bij de genoemde bronnen tot

zuivering van verschillende deelstromen. Inzicht in bronnen, routes, vrachten en concentraties biedt handvatten om de effectiviteit of haalbaarheid van maatregelen in te schatten. In 2012 zijn in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu verschillende strategieën onderzocht over hoe en waar verwijdering van geneesmiddelen in de afvalwaterketen kan plaatsvinden.[3] Het doel was het verlagen van de belasting van het watermilieu.[3] Van 4 mogelijkheden worden hieronder de voor- en nadelen geschetst.

Verwijdering uit afvalwater op rioolwaterzuiveringsinstallaties Voordeel van het verwijderen van geneesmiddelen uit afvalwater via rioolwaterzuiveringsinstallaties is dat vrijwel de volledige afvalwaterstroom op een centraal punt wordt behandeld. De huidige installaties verwijderen geneesmiddelen onvoldoende. Er zijn alternatieve, geavanceerde zuiveringsmethoden bekend met een veel hoger zuiveringsrendement. Bijkomend voordeel is dat ook andere organische microverontreinigingen worden verwijderd. Nadeel is dat een groot volume behandeld moet worden, wat een verdubbeling van de huidige kosten van afvalwaterzuivering zou betekenen.

Verwijdering uit afvalwater in ziekenhuizen Ziekenhuizen, verpleeg- en verzorgingshuizen zijn verzamelpunten waar relatief veel geneesmiddelen door patiënten en bewoners worden gebruikt. Ziekenhuisafvalwater vormt daarmee een aanzienlijke bron van microverontreinigingen. In het 'Pharmaceutical input and elimination from local sources'(PILLS)-project worden nieuwe technologieën voor afvalwaterzuivering verder ontwikkeld en in 4 proefinstallaties getest.[18] Met de verwijdering van geneesmiddelen uit afvalwater wordt weliswaar een belangrijke emissiebron aangepakt, maar verreweg de grootste vracht is afkomstig uit woonwijken (gemiddeld 80%).

Verwijdering van geneesmiddelen uit urine Het overgrote deel van de geneesmiddelen die de mens uitscheidt, bevindt zich in de urine (70-90%). Verschillende zuiveringstechnieken zijn geschikt om geneesmiddelen uit urine te zuiveren, met als voordeel dat hier geen verdere voorbewerking noodzakelijk is. Het gescheiden inzamelen van urine in woonwijken blijft echter een struikelblok.

Verminderen of veranderen van het geneesmiddelengebruik Het terugdringen van emissies middels zuiveringstechnieken is mogelijk, maar kent in praktijk beperkingen. Dat brengt ons bij de aanpak van de echte bron: het gebruik van geneesmiddelen. Het is niet realistisch of wenselijk om de bron van geneesmiddelen in afvalwater te minimaliseren door de productie van geneesmiddelen aan te pakken. Wel kunnen artsen kritisch zijn op hun voorschrijfgedrag. Een antibioticum voorschrijven bij verder gezonde mensen met een eenvoudig griepje zou vermeden kunnen worden. Daarnaast zou ook het voorschrijven van al dan niet preventieve geneesmiddelen bij ouderen kritisch bekeken kunnen worden. Ook kunnen artsen en apothekers een rol spelen bij het voorlichten van patiënten om overtollige medicijnen niet door het toilet te spoelen, maar terug te brengen naar de apotheek. Wij pleiten ervoor dat artsen ook stilstaan bij het stimuleren van milieuvriendelijke geneesmiddelen – zogenoemde 'green pharmacy' – die goed gezuiverd kunnen worden uit water. Het is aan te bevelen dat de farmaceutische industrie goed afbreekbare medicijnen ontwikkeld, die kunnen worden voorzien van het groene label. Voor pijnstillers geldt dat diclofenac slecht kan worden verwijderd uit het watersysteem. Het verwijderen van het vergelijkbare ibuprofen, en in mindere mate van naproxen en van paracetamol, gaat veel beter. Ook sotalol en metoprolol kunnen slecht worden verwijderd; er zijn echter nog geen vergelijkbare middelen getest die wel goed afbreekbaar zijn. Voor de lipidenverlagende stoffen is slechts gekeken naar bezafibraat en gemfibrozil, waarbij de eerstgenoemde beter verwijderd kan worden. Carbamazepine en joodhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen zelfs bij drinkwaterzuivering lastig worden verwijderd.[3]

LEERPUNTEN

- **In oppervlaktewater, grondwater en drinkwater worden genees- en röntgencontrastmiddelen aangetroffen; hiervan zijn nadelige effecten aangetoond bij waterorganismen.**
- **De concentratie van de geneesmiddelen in drinkwater ligt ten minste een factor 1000 onder de minimale therapeutische dosis.**
- **Het langetermijneffect van dagelijkse blootstelling van de mens aan lage concentraties geneesmiddelen en aan de zogenoemde mengseltoxiciteit is onbekend; op grond van de gemeten concentraties en de toxiciteit van de stoffen lijkt de kans op nadelige effecten nihil.**
- **De arts kan een rol spelen in het beheersen van de medicijnproblematiek in de watercyclus door kritisch te zijn in het voorschrijven van medicijnen.**

CONCLUSIE

Geneesmiddelen bereiken via verschillende routes het oppervlakte- en grondwater en hebben bewezen nadelige effecten op waterorganismen. Ook in het drinkwater worden geneesmiddelen aangetroffen. De gezondheidskundige effecten van de huidige concentraties op de mens zijn echter verwaarloosbaar. Hoewel er nog vragen zijn over langetermijneffecten en mengseltoxiciteit, lijken ook deze risico's op grond van waargenomen concen-

traties en toxiciteit nihil. Met de huidige zuiveringstechnieken worden niet alle geneesmiddelen verwijderd. Alleen met grote investeringen is een volledige barrière te realiseren. Daarom is er ook een rol voor de arts weggelegd om het probleem van geneesmiddelen in de watercyclus aan te pakken. De arts kan kritischer zijn bij het voorschrijven van medicijnen en kan samen met de apotheker patiënten beter voorlichten. Dokters zouden in de toekomst ook rekening kunnen houden met de effecten van geneesmiddelen op het milieu, door bij voorkeur medicijnen met een groen label voor te schrijven.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 8 november 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5687

KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

1 Smeenk JG, Lindhout RC, Snoek OI. Bentazon in de Rijn, in drinkwater en in regenwater. H2O. 1988;21:183-5.
2 Vereniging van waterbedrijven in Nederland (Vewin). Drinkwaterstatistieken 2012. De watercyclus van bron tot kraan. Vewin rapport 2012/110/6529. Rijswijk; 2012.
3 Vergouwen L, Mulder M, Oomens A, Rooijmans D. Zuivering geneesmiddelen uit afvalwater. Grontmij rapport W&E-1031332-LV/jj. Houten: Grontmij; 2011.
4 Sanchez W, Sremski W, Piccini B, et al. Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. Environ Int. 2011;37:1342-8.
5 Hekster F, Mons M. Prioritering hormoonverstorende stoffen voor waterbeheerders / prioritaire geneesmiddelen voor waterbeheerders. STOWA rapport 2004-W04. Utrecht: STOWA; 2004.
6 Pieters BJ, Vergouwen AA, Derksen JGM, Horstman J, Coutton N. ZORG. Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen. Deel A. Bureaustudie. STOWA rapport 2010-06. Amersfoort: STOWA; 2010.
7 Vergouwen AA, Pieters BJ. Kools S. ZORG. Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen. Deel C. Eindrapportage. STOWA rapport 2011-02. Amersfoort: STOWA; 2011.
8 Roorda JH, Derksen JG, Kuiper MW, Kools SA. Verg(h)ulde pillen. Eindrapport: deel B. Case studies bij het Refaja ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het Leids Universitair Medisch Centrum. STOWA rapport 2009-06. Amersfoort: STOWA; 2009.
9 Mons MN. Samenvatting informatie geneesmiddelen. KIWA rapport BTO 2004.004. Nieuwegein: KIWA, Water Research; 2004.
10 De Jongh CM, Kooij PJ, De Voogt P, Ter Laak T. Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. Sci Total Environ. 2012;427-428:70-7.
11 Versteegh JF, Van der Aa NG, Dijkman E. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM rapport 703719016/2007. Bilthoven: RIVM; 2007.
12 Global Water Research Coalition. Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle. GWRC rapport, door Kiwa Water Research, CIRSEE en TZW. Londen: Alliance House; 2008.
13 Rademaker W, De Lange M. De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu. H2O. 2009;42:29-32.
14 Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquat Toxicol. 2006;76:122-59.
15 Triebskorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) and common carp (Cyprinus carpio). Anal Bioanal Chem. 2007;387:1405-16.
16 Hoeger B, Köllner B, Dietrich DR, Hitzfeld B. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (Salmo trutta). Aquat Toxicol. 2005;75:53-64.
17 Vethaak AD, Rijs GBJ, Schrap SM, Ruiter H, Gerritsen A, Lahr J. Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, Potency and Biological Effects. RIZA en RIKZ. RIZA/RIKZ-rapport 2002.001. Lelystad: RIZA/RIKZ; 2002.
18 Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources (PILLS). Residuen van geneesmiddelen in het aquatische systeem – een uitdaging voor de toekomst. Inzichten en activiteiten van het Europese samenwerkingsproject PILLS. Gelsenkirchen: PILLS; 2012
19 Blaak H, Van Rooijen SR, Schuijt MS, Docters van Leeuwen AE, Italiaander R. Van der Berg FH, et al. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in the rivers Meuse, Rhine and New Meuse. RIVM rapport 703719071/2011. Bilthoven: RIVM; 2011.
20 Cleuvers M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. Ecotoxicol Environ Saf. 2004;59:309-15.
21 World Health Organization. Pharmaceuticals in drinking-water. WHO rapport WHO/HSE/WSH/11.05. Genève: WHO; 2011.
22 Versteegh JF, Stolker AA, Niesing W, Muller JJ. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2002. RIVM rapport 703719004/2003. Bilthoven: RIVM; 2003.
23 Hoek JP van der, Stoks P, Mons M, Kooij D van der. Visie op en streefwaarden voor milieuvreemde stoffen in drinkwater. H2O. 2008;41:33-5.
24 Versteegh JF, Dik HH. De kwaliteit van het drinkwater in Nederland in 2008. VROM publicatie 7275. RIVM rapport 703719046/2009. Den Haag: VROM; 2009.
25 Levi MM. Zelfs goedkope statine toch maar niet door het drinkwater. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3419.