

Een onderzoek van geselecteerde Watchlist-chemicaliën: hun niveau, toxiciteit en reguleringsstatus als onderdeel van het project "Sullied Sediments" (verontreinigde sedimenten)

Auteurs: project Sullied Sediments (<https://northsearegion.eu/sullied-sediments/>)

Inleiding

De Watchlist-chemicaliën (WLC's) zijn een klasse van stoffen die in het kader van de EU-kaderrichtlijn water zijn aangemerkt als potentiële verontreinigende stoffen waarvoor onderzoek vereist is om te bepalen welk risico zij mogelijk stellen voor het aquatisch milieu en de organismen die erin leven. Aan deze chemicaliën wordt

bijzondere aandacht besteed in het EU-project "Sullied Sediments" om te bespreken of voor deze stoffen milieukwaliteitsnormen (MKN's) moeten worden vastgesteld, en hun aanwezigheid in waterlichamen stelselmatig moet worden gemonitord. Dit is een weloverwogen manier om dergelijke chemicaliën te bestuderen, die het midden houdt tussen het negeren ervan, en haastig wetgeving ontwikkelen op basis van historisch beperkte gegevens.

Interreg
North Sea Region
Sullied Sediments
European Regional Development Fund



Naarmate het onderzoek over een bepaalde chemische stof op de Watchlist vordert, wordt om de twee jaar beslist of deze stof in de WL opgenomen moet blijven, of verwijderd moet worden. De oestrogene hormonen zijn een voorbeeld van een type chemische stof die in de WL aanwezig blijft, terwijl de pijnstiller diclofenac bijvoorbeeld op de lijst verscheen maar nadien werd verwijderd doordat toenemende bewijzen over de toxiciteit aangaven dat het een minder groot risico vormde dan aanvankelijk werd aangenomen. Af en toe ontstaat er een debat over de opname van een nieuwe chemische stof in de WL, zoals het geval was voor de antimicrobiële stof triclosan. Deze POSTNote is toegespitst op drie farmaceutica: oestradiol (E2), diclofenac (DIC) en triclosan (TCS), voorbeelden die allemaal worden uitgescheiden door mensen, niet doeltreffend worden verwijderd in waterzuiveringsinstallaties en uiteindelijk in waterlichamen terechtkomen, waar ze negatieve gevolgen hebben voor de aquatische organismen, zelfs bij zeer geringe ng/L.

Dit verslag heeft uitsluitend betrekking op de bijdrage van de mens en niet op die van landbouw, die ook een rol speelt bij afvloeiing naar waterlopen.

Afvalwaterzuiveringsinstallaties (AWZI) zijn niet bedoeld voor het verwerken of verwijderen van deze stoffen, die zeer uiteenlopend kunnen zijn en op de WL kunnen worden opgenomen, of ervan kunnen worden verwijderd. De uiteindelijke effluënten die worden geproduceerd zijn een indicatie voor de directe impact op de mens, omdat de zuiveringsinstallaties



doorgaans geen oppervlaktewater, afvloeiingen van wegen of lozingen uit landbouw verwerken. Er wordt ook bijkomend onbehandeld afvalwater in waterwegen geloosd dat 16-25 % vertegenwoordigt in sommige landen zoals België, en het Vlaams Gewest. In het VK

zijn er duizenden gecombineerde riooluitstromen die grotendeels nog niet zijn gekarakteriseerd met betrekking tot hun samenstelling en invloed op ontvangende wateren: twee onderzoeken maken melding van farmaceutica in dergelijke bronnen in het getijdengebied van de Theems en het Aire/Calder-stroomgebied (Munro et al. 2019; Kay et al. 2017), die ook in aanmerking moeten worden genomen.

Waarom worden die chemicaliën schadelijk geacht?

De WLC's verschillen naargelang hun schadelijke invloed, hoewel van allemaal werd vastgesteld dat ze een bepaald nadelig effect hebben voor de organismen die in aquatische ecosystemen leven. WLC's omvatten vele farmaceutica (en niet-farmaceutica); verbindingen die ontwikkeld zijn om biologisch actief te zijn (zelfs aan lage concentraties), en hun aanwezigheid in het aquatisch milieu leidt tot bezorgdheid over de mogelijke biologische gevolgen ervan. Veel geneesmiddelen blijken een negatieve reactie op biota uit te lokken bij concentraties die vergelijkbaar zijn met die in het aquatisch milieu (Eades and Waring 2010; Franzellitti et al. 2013; Minguez et al. 2016) en de volgende voorbeelden verklaren dat 'oorzakelijk verband' tussen deze specifieke chemische stoffen en ernstige biologische schade.

Ze treden op als 'hormoonontregelaars':

Hormoonontregelende stoffen verstoren het reproductieve hormoonsysteem en kunnen uiteenlopende biologische gevolgen hebben zoals een vertekende geslachtsverhouding (Gagné et al. 2003), een vertraagde ontwikkeling van eicellen/zaadcellen (Gauthier-Clerc et al. 2002), een afwijking die imposeksualiteit wordt genoemd waarbij zich een penis ontwikkelt op de kop van zeeslakken (Strand & Asmund 2003), en interseksaandoeningen bij vissen (Kidd et al. 2007; Jobling et al. 2002). Interseksualiteit, waarbij zich mannelijke en vrouwelijke voortplantingscellen (ei- en zaadcellen) ontwikkelen in hetzelfde individu, is een goed gedocumenteerd fenomeen bij aquatische organismen, waaronder vissen, schaaldieren en weekdieren (Jobling et al. 2002; Ford 2012; Ciocan et al. 2012). Van oestrogene chemicaliën is specifiek aangetoond dat ze interseksualiteit veroorzaken bij zowel vissen als ongewervelde dieren, wat bijgevolg ernstige gevolgen heeft voor hun voortplantingssucces op lange termijn. Dit blijkt uit grootschalige experimenten in merensystemen waar vissen zijn blootgesteld aan oestrogene chemicaliën, waarbij de populatie afneemt als gevolg van deze blootstelling (Kidd et al. 2007).

Ze veroorzaken ontwikkelingsschade en celbeschadiging:



DIC is sinds 1979 in gebruik als pijnstiller en de geleidelijke gecumuleerde gegevens voor de mens, hebben aangetoond dat een aanhoudende dagelijkse inname van DIC, van lage concentraties van 1 µg/L, nier- en leverschade kan veroorzaken (Bort et al. 1990), evenals cardiovasculaire bijwerkingen (McGettigan & Henry 2011). Dit heeft geleid tot het afnemende (maar nog niet gestaakte)

gebruik ervan. Als gevolg daarvan werd DIC recent van de WL verwijderd. In 2019 kreeg 5 % van de patiënten die een niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) nodig hadden DIC voorgeschreven, waardoor het op de vierde plaats kwam te staan in de voorschriftentabel, ten opzichte van 59 % voor het meest voorgeschreven middel, namelijk naproxen (NHS, 2019). Studies over de blootstelling bij vissen (*Oryzias latipes*) en daphnia (*Daphnia magna*) bevestigen de toxiciteit bij hoeveelheden van 10 mg/L (Lee et al. 2011), terwijl studies met een langere blootstellingsperiode bij regenboogforellen (*Oncorhynchus*

mykiss) bij lage concentraties (van 1 $\mu\text{g/L}$) wezen op nier- en darmschade (Mehinto *et al.* 2010). Studies bij amfibieën brachten aan het licht dat concentraties van 250-1.000 $\mu\text{g/L}$ ook een invloed hebben op de ontwikkeling van de larven en de zwemprestaties (Peltzer *et al.* 2019). Een andere bezorgdheid betreft de bioaccumulatie in het lichaamssweefsel van de vissen, wat kan leiden tot een potentieel secundair vergiftigingsrisico in de voedselketen voor visetende vogels (Green *et al.* 2004) of mensen.

Gemengde effecten: een combinatie van ontwikkelingsproblemen en hormoonontregelaars

TCS is een bacteriedodend breedspectrummiddel dat al meer dan 50 jaar in gebruik is. Het kan ook gevolgen hebben voor aquatische soorten (Ricart *et al.* 2010). Studies hebben de aanwezigheid van TCS in zowel aquatische als terrestrische ecosystemen vastgesteld, met variabele eigenschappen op het gebied van bioaccumulatie tussen verschillende soorten (Arnot *et al.* 2018). Voor TCS werd toxiciteit aangetoond voor de mens met betrekking tot leverschade (Zhang *et al.* 2019) evenals voor andere organismen, van vissen (Falisse *et al.* 2017) tot verschillende algensoorten (Xin *et al.* 2019), allemaal op $\mu\text{g/L}$ -niveau. Voorbeelden van gevolgen zijn toxiciteit voor embryo's en larven, uitbroedvertraging bij 500 $\mu\text{g/L}$ bij zebravissen (*Danio rerio*) (Oliveira *et al.* 2009), en beïnvloeding van de ontwikkelingsstadia van de regenboogforel bij concentraties van meer dan 700 $\mu\text{g/L}$. TCS werkt als een hormoonontregelaar bij gewervelde dieren (Stoker *et al.* 2010; Christen *et al.* 2010; Ha *et al.* 2018). TCS kan ook fungeren als een schildklierverstorende verbinding, onder meer als associatie met bepaalde diabetesaandoeningen (Xie *et al.* 2020). Als gevolg hiervan hebben een aantal grote bedrijven het gebruik ervan al verboden.



Gebruiksniveaus: vroegere en huidige trends

Farmaceutische oestrogenen incl. oestradiol (E2):

Wat: oplosbaarheid in water = 3,6 mg/Lmg/L; $pK_a = 10,46$

Waar: afvalwaterzuiveringsinstallatie, afvalwater van landbouw

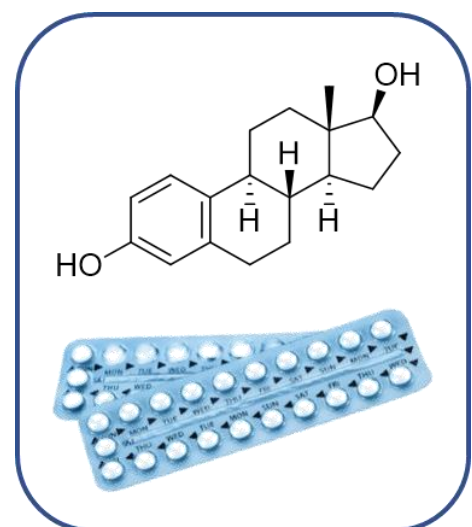
Waarom: giftig voor waterorganismen en vogels.

Accumulatie in vis en mosselen.

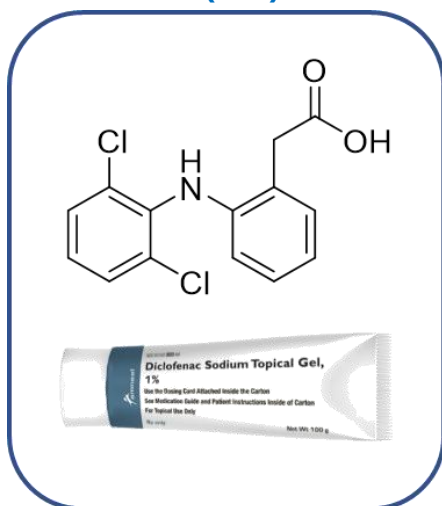
Menselijke E2-productie: F (15–59 jaar) 3–19 $\mu\text{g/dag}$ (170–330 $\mu\text{g/dag}$ indien zwanger) & M 1,5–7 $\mu\text{g/dag}$, UK ~38 miljoen volwassenen $\rightarrow$ ~167 kg/jaar oestrogenen die bij AWZI's aankomen. **Geconsumeerde bronnen:** 100 kg/jaar/5 miljoen inwoners² $\rightarrow$ 1000 kg/jaar. **Agrarische bronnen:** 1 g/dier/jaar voor ~900 miljoen landbouwhuisdieren³ $\rightarrow$ 900.000 kg/jaar.

Totaal VK: 901.167 kg (~900 ton) oestrogeen/jaar.

Farmaceutische oestrogeenbelasting in waterlopen: (van landbouwbronnen via AWZI's of afvloeiingen): onbekend kg/jaar.



Diclofenac (DIC):



Wat: niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel, zonder voorschrift verkrijgbaar sinds 2015. Oplosbaarheid in water = 4,82 mg/L; $pK_a = 4,08$

Waar: tabletten en crèmes voor de behandeling van ontstekingen en pijn.

Waarom: giftig voor waterorganismen en vogels. Accumulatie in vis en mosselen.

Gebruik in Engeland: 26 ton/49 miljoen (bevolking) in 2000⁴ met minder dan 5.000 patiënten die DIC kregen voorgeschreven in Engeland (NHS, 2019), dus voornamelijk via verkoop zonder voorschrift.

Gebruik in Duitsland: 82 ton/82 miljoen (bevolking) in 1999.⁵

Triclosan (TCS):

Wat: conserveringsmiddel en antiseptisch middel.

Oplosbaarheid in water = 10 mg/L; $pK_a = 7,9$

Waar: handzeep, huidcrèmes, tandpasta's, deodoranten, huishoudelijke schoonmaakmiddelen, stoffen.

Waarom: vormt zeer giftige dioxine-achtige derivaten onder zonnestraling in oppervlaktewater. Bioaccumulatie in vetweefsel van organismen.

Gedetecteerd in moedermelk: 0–2.100 µg/kg melkvet.⁹

Basiswaarde urine-uitscheiding: (VS-burgers) 0,1–3.790 µg/dag (varieert naargelang leeftijd en sociaal-economische status).

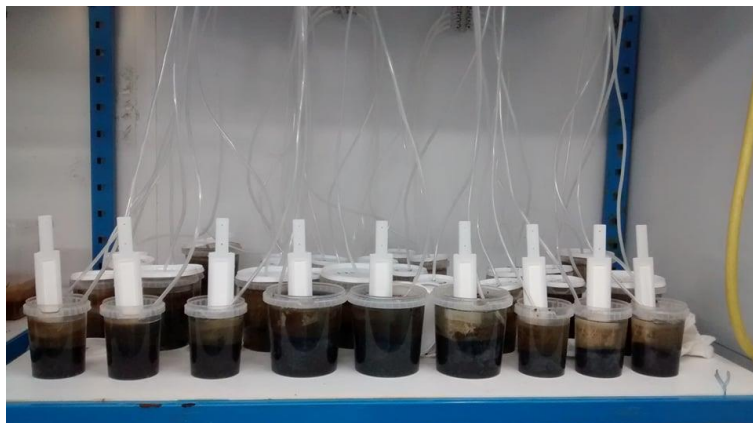
Gebruik in het VK: ~60–90 ton/jaar in persoonlijke verzorgingsproducten⁶ (maximaal toegestaan 0,3 % w/w (EU 2007)).

Gebruik Europa: 37–350 ton/jaar.⁷

Geschat persoonlijk gebruik: 0,01–2 g/jaar/persoon.⁸



1. Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010; 2. Stuer-Lauridsen en Kjolholt 2000; 3. RSPCA, 2020; 4. Jones et al. 2002; 5. BLAC, 2003; 6. internetbron zonder referentie; 7. Warming et al. 2016; van Wijnen et al. 2018; 8. von der Ohe et al. 2012; 9. Dayan 2007; 10. Sandborgh-Englund et al. 2006; Calafat et al. 2008.



Milieuniveau

Op dit moment zijn er grote ruimtelijke en temporele verschillen in de niveaus van dergelijke chemicaliën in het aquatisch milieu.

Tabel 1. Voorbeelden van in het VK gemelde WLC-niveaus met betrekking tot internationale wateren en sedimenten. *gemodelleerde gegevens, NG niet gedetecteerd

Stof	Estuaria	Max. water (ng/L)	sediment (ng/g)	Referentie
Estradiol/ Ethinyl Estradiol (EE2)	Humber, VK		Spoor	Sullied Sediments 2020
	Douro, Portugal	113(EE2/E1)		Ribeiro <i>et al.</i> (2009)
	Sado, Portugal	10,8		Rocha <i>et al.</i> (2013)
	Rivieren			
	Aire, VK		Spoor	Sullied Sediments
	Pocklingtonkanaal, VK		0,009	
	Schelde, België		Spoor	
	Elbe, Duitsland		Spoor	
	Aire, VK	2-20*		Sumpter <i>et al.</i> (2006)
	Ave, Portugal	NG		Sousa <i>et al.</i> (2019)
	Sousa, Portugal	NG		
	Leca, Portugal	10,4		Rocha <i>et al.</i> (2012)
	Douro, Portugal	5,7		
	Yangste, China	5,9 (EE2)		Liu <i>et al.</i> (2015)
Stof Diclofenac	Estuaria			
	Belfast Lough, VK	NG		Thomas en Hilton (2004)
	Mersey, VK	195		
	Tees, VK	191		
	Theems, VK	125		
	Tyne, VK	90		
	Humber, VK	251		Letsinger <i>et al.</i> (2019)
	Cromarty, VK			
	Theems, VK			
	Yangtze, China	NG		Yang <i>et al.</i> (2011)
	Arade, Portugal	31		Gonzalez-Rey <i>et al.</i> (2015)
	Jiulong, China	11,0		Sun <i>et al.</i> (2016)
	Bilbao, Spanje	650		Mijangos <i>et al.</i> (2018)
	Plentzia, Spanje	22		
	Urdaibai, Spanje	35		
	Qinzhou Bay, China	7,17		Cui <i>et al.</i> (2019)
	Tejo, Portugal	51,8		Reis-Santos <i>et al.</i> (2018)
	Elbe, Duitsland	NG		Wiegel <i>et al.</i> (2002)
	Rivieren			
	Aire, VK		0,160	Sullied Sediments
	Pocklingtonkanaal, VK		0,109	
	Schelde, België		0,111	
	Elbe, Duitsland		0,103	
	Aire, VK	2.830		Kay <i>et al.</i> (2017)
	Elbe, Duitsland	140		Wiegel <i>et al.</i> (2004)
	(locatie Hamburg)	30		
	Ave, Portugal	400		Sousa <i>et al.</i> (2019)
	Sousa, Portugal	3.250		
	Yangste, China	356		Liu <i>et al.</i> (2015)

Stof	Estuaria	Max. water (ng/L)	sediment (ng/g)	Referentie
Triclosan	Duitse Bocht	6,9		Xie <i>et al.</i> (2008)
	Victoria Harbour, HK	10,8		Chau <i>et al.</i> (2008)
	Almeria, SE Spanje		131	Aguera <i>et al.</i> (2003)
	Boston Harbor, VS		100	Cantwell <i>et al.</i> (2010)
	Rivieren			
	Aire, VK		0,576	Sullied Sediments
	Pocklingtonkanaal, VK		0,032	
	Schelde, België		0,703	
	Elbe, Duitsland		0,104	
	Aire, VK	80		Sabaliunas <i>et al.</i> (2003)
	Theems/Midlands, VK*	482		Price <i>et al.</i> (2010)
	Mortsel/Schelde	36		Covaci <i>et al.</i> Pers. Commun.
	Aa Uster, Zwitserland	98		Singer <i>et al.</i> (2002)
	Greifensee, Zwits.		~80	
	Elbe, Duitsland	1.100		Von der Ohe <i>et al.</i> (2011)
	Roergebied, Duitsland	10		Bester (2005)
	Itter, Duitsland	90		Wind <i>et al.</i> (2004)*
	Pearl, China	478		Zhao <i>et al.</i> (2010)
	Pearl, China		1.329	
	Pearl, China	100		Yu <i>et al.</i> (2011)

1) oestradiol (E2):

Stabiele lipofiele (vetminnende) stof.

E2 vrouwelijk hormoon $\log K_{ow} = 3,94$

EE2 oraal anticonceptie $\log K_{ow} = 4,2$

Farmaceutische oestrogenen worden aangetroffen in formuleringen die worden voorgeschreven voor hormoonvervangingstherapieën, anticonceptie, menopauze en hypo-estrogenisme. De werkzame bestanddelen van deze formuleringen omvatten gewoonlijk ethinyloestradiol (EE2), dat in de anticonceptiepill wordt gebruikt, 17 β -oestradiol (E2), dat een natuurlijk endogeen hormoon is en ook voor hormoontherapie wordt gebruikt, en andere veresterde of geconjugeerde oestrogenen. De belangrijkste metabolieten van deze oestrogenen die in de urine en de uitwerpselen worden aangetroffen, zijn stoffen zoals estron (E1), E2, EE2 en estriol (E3). E2 heeft een $\log K_{ow}$ van 3,94 en Sw 13 mg/L bij 20 °C, wat duidt op zijn geringe volatiliteit en zijn hydrofobe karakter, waardoor het potentieel om zich te binden aan sedimenten, slib en grond toeneemt (Lai *et al.* 2000).

Oestrogenen komen voornamelijk in het aquatisch milieu terecht via de lozing van huishoudelijk afvalwater van afvalwaterzuiveringsinstallaties, met grotere puntbronnen uit de dichtstbevolkte gebieden. De meest voorkomende zijn de natuurlijke verbindingen, E1, E2 en E3, gevolgd door synthetisch EE2, waarvan geen enkele significant wordt verwijderd tijdens de AWZI-reinigingsprocessen (Racz en Goel, 2010). Hiervan heeft EE2 de grootste estrogene werkzaamheid, gevolgd door E2 (Thorpe *et al.* 2003). Naast het afvalwater van AWZI's vormen uitwerpselen en urine van dieren een andere bron van oestrogenen (Combalbert & Hernandez-Raquet 2010). Wat E2 betreft, scheiden vrouwen van reproductieve leeftijd (15-59 jaar) 3-19 μ g/dag uit, tijdens de zwangerschap stijgt dit tot 170-330 μ g/dag, en buiten deze periodes haalt dit een vergelijkbaar niveau als bij mannen, ongeveer 1,5-7 μ g/dag (geëvalueerd in Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). Bij

pilgebruik bedraagt de dagelijkse inname van EE2 ongeveer 20-60 µg voor anticonceptie en ~10 µg voor het behandelen van menopauze problemen; waarbij ongeveer 30-90 % wordt uitgescheiden (Johnson en Williams 2004; Webb *et al.* 2003).

De totale hoeveelheid uitgescheiden endogene oestrogenen die door de mens (beide geslachten samen) in het milieu wordt geloosd, wordt geraamd op ongeveer 4,4 kg/jaar/miljoen (geëvalueerd in Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). De huidige Britse bevolking omvat ~38 miljoen volwassenen (gepensioneerden niet meegerekend), wat neerkomt op ~167 kg oestrogenen die elk jaar bij AWZI's aankomen. Daar komt nog eens 100 kg verbruikte farmaceutische oestrogenen/jaar/vijf miljoen inwoners bij (Stuer-Lauridsen and Kjolholt 2000). Bij landbouwhuisdieren worden hormonen in verschillende hoeveelheden geproduceerd door elke soort, waarbij E2 en E1 de belangrijkste zijn die door het vee worden uitgescheiden. Het gehalte aan uitgescheiden oestrogenen bij landbouwhuisdieren varieert van 20 tot 2.300 µg/dag, wat leidt tot maar liefst 1 g per dier per jaar (zie Combalbert & Hernandez-Raquet, 2010). Er worden ~900 miljoen landbouwhuisdieren per jaar gehouden in het VK (RSPCA, 2020). Als we deze niveaus in hun context plaatsen, worden deze farmaceutische oestrogenen in hun EDC-capaciteit geacht eenmaal in het milieu een risico te vormen voor de mens en het milieu, bij niveaus van 1 ng/L - 0,35 ng/L (Laurenson *et al.* 2014; Thorpe *et al.* 2003; EU, 2012).

2) Diclofenac (DIC):

DIC is een synthetisch, niet-steroïde ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID), dat in de jaren zeventig van de vorige eeuw werd geïntroduceerd in pillen en crèmes. Het heeft anti-arthritische, pijnstillende, koortswerende en antireumatische eigenschappen en wordt gebruikt voor de behandeling van ontstekingen en pijnlijke aandoeningen zoals artritis, migraine en jicht. Vanaf 2015 is de pilvorm van DIC alleen nog maar op voorschrift verkrijgbaar in het VK. Het kan echter nog steeds zonder voorschrift worden gekocht voor menselijk gebruik bij de apotheker in gels/gemediceerde pleisters, of voor diergeneeskundig gebruik. Het heeft zwakke zure eigenschappen, met een pKa bij ~4, en het heeft een relatief gemiddelde oplosbaarheid in water, 2,37 mg/L en een log K_{ow} van 4,5 bij pH 7 (Vieno en Silanpaa 2014).

In 2000 werd 26 ton DIC gebruikt door de bevolking van Engeland (toen 49 miljoen mensen) (Jones *et al.* 2002). Het gebruik van DIC is aanzienlijk gedaald tot minder dan 5.000 voorschriften voor mensen per jaar in het VK, vanwege de uiteenlopende ernstige gezondheidscomplicaties (Bort *et al.* 1990; McGettigan & Henry, 2011), maar toch wordt het nog steeds gebruikt in producten zonder voorschrift en diergeneeskundige toepassingen. Zo staat Voltarol™, dat DIC bevat, momenteel bijvoorbeeld op de achtste plaats van meest voorkomende producten die zonder voorschrift worden gekocht in apothekers in het VK. Op basis van studies over toxiciteit in verschillende organismen hebben Ferrari *et al.* (2003) een voorspelde nuleffectconcentratie (PNEC) voor DIC berekend van 116 µg/L, wat ook een niveau vertegenwoordigt dat 1.000 keer hoger ligt dan wat normaal in het milieu wordt gemeten. De PNEC is steeds conservatiever geworden naarmate het bewijs van toxiciteit in verschillende soorten zich in de literatuur opstapelt.

3) Triclosan (TCS):

TCS is een gehalogeneerde aromatische koolwaterstof die wordt gebruikt als een algemene antimicrobiële stof (Dhillon *et al.* 2015) die wordt toegevoegd aan meer dan 2.000 producten voor persoonlijke verzorging, kleding en kookgerei. Er bestaat discussie over de effectiviteit van het gebruik ervan (Halden *et al.* 2017). Het is een stabiele lipofiele (vetminnende), niet-vluchtige verbinding met een log K_{ow} = 4,8 bij pH 7 wat aangeeft dat het een hoog adsorptievermogen heeft (Dhillon *et al.* 2015). Hoewel TCS een lage oplosbaarheid in water

heeft, is het wel gemeten in afvalwater en oppervlaktewater in concentraties die variëren van 9 ng/L tot 6,7 µg/L (Cho *et al.* 2011). Terwijl AWZI's de belangrijkste bron van TCS zijn, vormen laagvolume- en niet-puntbronnen, zoals rioollekages, stormen en biosolids die aan landbouwvelden worden toegevoegd andere belangrijke bronnen van 0,5-1000 ng/L (Goldsmith *et al.* 2020).

Milieucasus: project Sullied Sediments

In de periode 2018-2019 werden sedimenten bemonsterd in drie grote riviersystemen in het Noordzeegebied (zie figuur 1). Deze systemen werden gekozen omdat ze een reeks potentiële vervuilingsbronnen vertegenwoordigen die aanwezig zijn in industriële, stedelijke en landelijke omgevingen in het gebied. Dit project richtte zich op sedimenten omdat daarover relatief weinig informatie beschikbaar is in vergelijking met de bovenliggende waterkolom. Verontreinigde sedimenten kunnen op deze plaatsen een aanzienlijke economische impact hebben gezien het belang dat de locaties hebben voor de scheepvaart, terwijl de milieurisico's bijzonder groot kunnen zijn na een overstroming, waarbij verontreinigende stoffen die voorheen in de sedimenten vastzaten opnieuw kunnen worden gemobiliseerd. Bovendien kunnen in het sediment levende organismen aan deze verontreinigende stoffen worden blootgesteld, evenals soorten die hoger in de voedselketen voorkomen. Monitoring is een belangrijke stap om deze verontreinigde sedimenten te beheren.

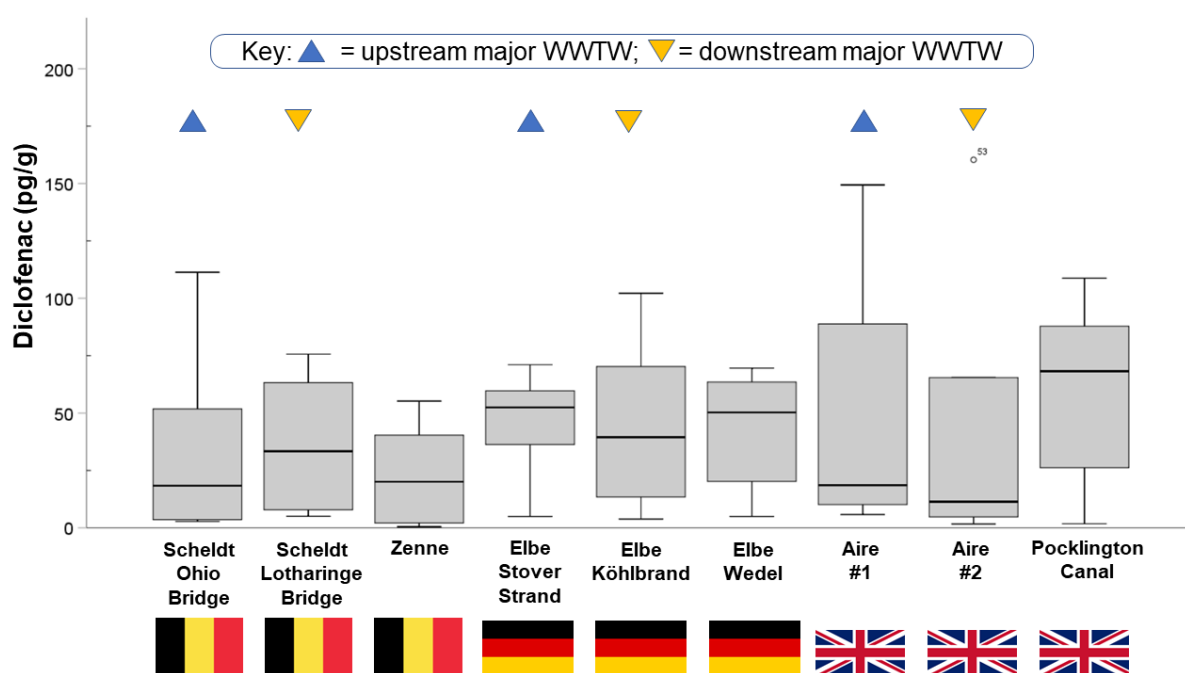


Figuur 1. Bemonsteringsplaatsen van Sullied Sediments.

Afvalwaterzuiveringsinstallaties (AWZI's) kunnen een belangrijke bron zijn van WLC's, met name chemicaliën die verband houden met persoonlijke verzorgingsproducten of farmaceutische producten. Om hiermee rekening te houden werden in de strategie voor sedimentbemonstering monsters stroomopwaarts en stroomafwaarts van AWZI's opgenomen, om na te gaan of de WLC's prominenter aanwezig zijn in de sedimenten stroomafwaarts van dergelijke locaties.

In tegenstelling tot de voor de waterkolom gerapporteerde E2-niveaus (tabel 1), werd slechts op één van de negen gemonitorde Europese locaties E2 boven de bepaalbaarheidsgrens gedetecteerd, met een concentratie van 9,1 pg/g van de sedimenten die werden bemonsterd op de locatie van het Pocklingtonkanaal in het VK. Op zes van de bemonsterde locaties werden soms sporen van E2 (<8 pg/g) aangetroffen.

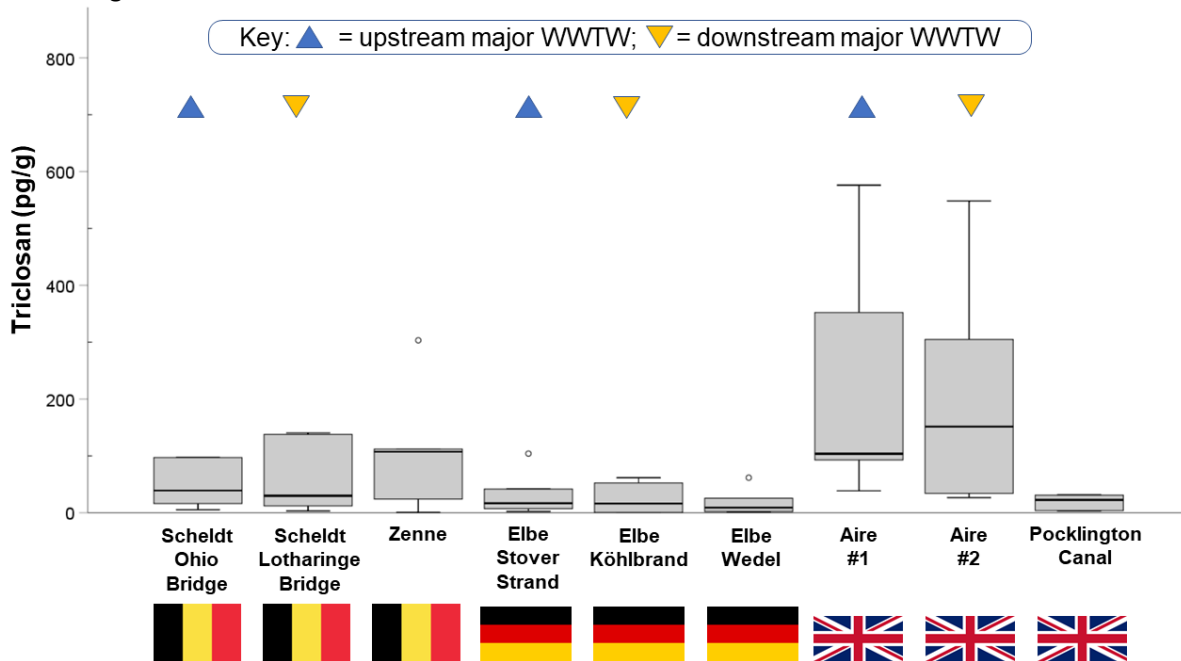
DIC-sedimentconcentraties variërend van minder dan 1 pg/g tot meer dan 160 pg/g werden tijdens de bemonsteringscampagne aangetroffen in op één na alle monsters ($n = 54$) (figuur 2). Er waren geen significante verschillen in de gemiddelde concentraties tussen de negen gecontroleerde Europese locaties, hoewel de concentraties op de meeste locaties binnen dit bereik variabel waren. Gezien het feit dat DIC niet wordt gebruikt in diergeneeskundige omgevingen in het VK, wijzen de waarden in landelijke locaties (bv. Pocklingtonkanaal) die overeenkomen met die in stedelijke omgevingen, op een bron die verband houdt met kleine landelijke AWZI's die een (snel groeiende) bevolking van ongeveer ~10.000 bedienen.



Figuur 2. Diclofenac-concentraties in sedimenten van rivieren en estuaria in de verschillende bemonsteringsplaatsen in het Noordzeegebied. De gegevens tonen de mediaan (horizontale lijn), de interkwartielafstand (grijze box) en het bereik (extreme uitschieters). Aantal monsters = 9 voor elke locatie.

De TCS-sedimentconcentraties op de negen bemonsteringsplaatsen vertonen een grotere variabiliteit in absolute concentratie dan DIC, en lagen in alle monsters, op drie na, boven de detectiegrenzen (figuur 3). Er waren aanzienlijk hogere concentraties van TCS aanwezig in de sedimenten van de rivier Aire dan op alle andere bemonsteringsplaatsen. Er is echter geen significant verschil in de concentratie stroomopwaarts en stroomafwaarts van de grote AWZI Knostrop, die ongeveer 1 miljoen mensen bedient, wat aangeeft dat de primaire bronnen stroomopwaarts liggen, en dus ook andere AWZI's en overstorten kunnen omvatten. De hogere concentraties in de rivier Aire ten opzichte van andere locaties kunnen een weerspiegeling zijn van de hogere bevolkingsdichtheid in dit stroomgebied in vergelijking met andere systemen. Een andere bron kan worden toegeschreven aan het gebruik van biosolids in de landbouw in dat gebied. Stutt *et al.* (2019) melden dat door AWZI geproduceerde biosolids, die als mest kunnen worden gebruikt op velden, alles kunnen bevatten van 200-1.200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TCS (in biosolids van anaerobe vergistingsinstallatie aan de

bovengrens). Er werden de voorbije jaren duidelijk inspanningen geleverd om het gebruik van TCS in producten voor persoonlijke verzorging geleidelijk af te bouwen, waardoor de concentraties in het milieu in de toekomst zouden moeten afnemen. De aanwezigheid van bescheiden concentraties van TCS in riviersedimenten kan echter het tempo van de daling van de milieuconcentraties vertragen, gezien de mogelijkheden voor opslag en de daaropvolgende herbewerking en hermobilisatie van het sedimentgebonden TCS na hoge stroming.



Figuur 3. Triclosanconcentraties in sedimenten van rivieren en estuaria in de verschillende bemonsteringsplaatsen in het Noordzeegebied. De gegevens tonen de mediaan (horizontale lijn), de interkwartielafstand (grijze box) en het bereik (extreme uitschieters). Aantal monsters = 9 voor elke locatie.

Kunnen er milieukwaliteitsnormen (MKN) worden vastgesteld en geïmplementeerd?

Voor veel chemicaliën bestaan er MKN's, waaronder voorgestelde waarden voor verschillende WLC's, zowel voor oppervlaktewater als voor sedimenten (tabel 2 hieronder), onder meer de voorspelde nuleffectconcentratie (PNEC). Af en toe kan de PNEC als gevolg van analytische beperkingen en een gebrek aan kennis op de detectiegrens worden vastgesteld, wat (volgens de wetenschappelijke literatuur) een probleem zou kunnen opleveren, en het wordt door regelgevers eerder verstandig geacht om een grens vast te stellen dan niet.

Chemisch e stof	Type	Oppervlaktewater PNEC's	'Voorgestelde' MKN's	Gedetecteerde niveaus	Referentie
E2 EE2	Natuurlijk hormoon	Geen vastgesteld	0,4 ng/L	pg/L – ng/L	SCHER, 2011
	Synthetisch hormoon oestradiol	0,35 ng/L 0,1 ng/L	Geen voorgesteld	pg/L – ng/L	Caldwell <i>et al.</i> (2008) Laurenson <i>et al.</i> (2014)
DIC	Niet-steroïde pijnstiller	116 µg/L 0,1 µg/L 0,05 µg/L			Ferarri <i>et al.</i> (2003) EU (2012)

			0,1 µg/L		Carvalho et al. (2016) SCHER (2011)
TCL	Antimicrobiële stof	4,7 ng/L 26,2 ng/L	 0,02 µg/L		Von der Ohe et al. (2012) Van Wijnen et al. (2018) LAWA (2010)

Tabel 2. Belangrijke informatie over mogelijke WLC-niveaus en -normen voor regelgevingsdoeleinden.

Kostenvoordelen: zijn er argumenten voor interventies en/of sedimentsanering?

De beoordeling van de risico's die verband houden met sedimentverontreiniging, is gebaseerd op de evaluatie van het feit of deze verontreiniging een risico voor de mens, een ecotoxicologisch of een verspreidingsrisico vormt. Als de verontreiniging onaanvaardbare risico's met zich meebrengt, moet een sanering worden uitgevoerd. Er kan een kader voor risicoanalyse en risicobeheer (zowel *in situ* als *ex situ*) met achtergrondinformatie worden gebruikt om een kader van saneringsnormen vast te stellen, waardoor managers beter geïnformeerde beslissingen kunnen nemen. Dit wordt geleverd door de OVAM (Openbare Afvalstoffenmaatschappij, België), met behulp van de dataset van Sullied Sediments als voorbeeld dat beschikbaar is op de website van Sullied Sediments.

Relevantie voor hergebruik van sedimenten

De bemonsteringsplaatsen van Sullied Sediments zijn allemaal onderworpen aan baggerwerkzaamheden en de kostbare verwijdering van verontreinigde sedimenten. De beoordeling of gebaggerde sedimenten al dan niet op het land kunnen worden hergebruikt, is afhankelijk van het landgebruik (risico's voor de mens in verschillende scenario's voor landgebruik) en de mogelijke uitloging naar het grondwater of het transport naar oppervlaktewateren. Of een gebaggerd sediment wordt hergebruikt of afgevoerd, hangt verder af van het algemene beleid voor nuttig hergebruik van afval en materiaal. Hierbij moet worden benadrukt dat er momenteel (in het VK) geen verplichting bestaat om rekening te houden met de niveaus van E2, DIC en TCS wanneer wordt bepaald of sedimenten verontreinigd zijn.



De manier waarop de kaderrichtlijn afvalstoffen in de wetgeving wordt geïmplementeerd, verschilt per lidstaat. Dit leidt tot verschillende benaderingen van hergebruik van niet-verontreinigde sedimenten en het verwijderen en afvoeren van verontreinigde sedimenten. Er kunnen eindeafvalcriteria worden ontwikkeld om hergebruik te stimuleren. Sedimenten die niet voldoen aan de verontreinigingsdrempels die hergebruik toelaten, moeten worden behandeld, tenzij deze behandeling technisch en/of chemisch niet haalbaar is. Het BATNEEC-beginsel is een factor bij deze haalbaarheidsstudie.

De verontreiniging van de waterbodem brengt hogere baggerkosten met zich mee. Aangezien het beschikbare budget beperkt is, kunnen bepaalde baggeractiviteiten tijdelijk worden uitgesteld. Hierdoor neemt het risico toe dat de vervuiling zich over een groter gebied verspreidt. De kosten voor het op diepte houden van de waterwegen variëren naargelang de ecologische en technische kwaliteit van het sediment. De kwaliteit heeft een invloed op de prijs voor opslag, behandeling, hergebruik en afvoer.

Het is nuttig om op te merken dat het Masterplan voor de binnenvaart op de Vlaamse waterwegen - Horizon 2020 een gemiddelde kostprijs aangeeft van 20 tot 45 euro/m³ voor het baggeren van sedimenten. De kosten voor het hergebruik van niet-verontreinigde gebaggerde sedimenten bedragen ongeveer 20 euro per m³. Als sedimenten worden gebaggerd met als doel ze af te voeren, stijgen de kosten tot ongeveer 45 euro per m³. De eerste resultaten van de lopende studie waarin een maatschappelijk kosten-batenmodel voor riviersedimenten wordt geanalyseerd, geven aan dat de kosten in een "worst case"-scenario kunnen oplopen tot ongeveer 120 euro/m³ voor het behandelen of afvoeren van verontreinigde sedimenten.

Het gebruik van gebaggerde sedimenten op landbouwgrond lijkt geen verhoogd risico voor de gezondheid van mens en milieu in te houden. De concentraties van WLC die we in de sedimenten hebben gemeten zijn lager dan de concentraties die zijn gerapporteerd in zuiveringsslib dat momenteel wordt gebruikt op land (Ivanova *et al.* 2018; Radjenovic *et al.* 2009) en landbouwgronden waaraan organisch materiaal wordt toegevoegd (Boxall *et al.* 2004).

Of waterbodems al dan niet moeten worden gesaneerd hangt af van het risico dat de verontreiniging in het waterbodem-watersysteem met zich meebrengt en eventuele ecologische risico's, die ook kunnen worden gebruikt om de interventieniveaus te bepalen.

Relevantie voor effecten op bevolkingsniveau aan de hand van Omega

Op basis van de Omega-benadering (Wang *et al.* 2021) hebben we de potentieel aangetaste fractie (PAF) berekend die toe te wijzen is aan E2, DIC en TCS. Met behulp van de toxiciteitsdatabase van het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de EC50/NOEC-waarden voor DIC en TCS die in de literatuur beschikbaar zijn, kunnen we inschatten dat de PAF's hoog genoeg zouden zijn om toxiciteit te manifesteren, ongeacht de soortgevoeligheid als ze in de sedimenten op dergelijke niveaus worden gedetecteerd. PAF is de fractie van de soorten die door de stoffen worden aangetast, gebaseerd op traditionele eindpunten in laboratoriumtests. Voor heel Vlaanderen bedroeg de gemiddelde fractie van de aangetaste soorten ongeveer 35 %, waarbij PAK's en metalen 23 % en 9 % bijdroegen (Wang *et al.* 2021). Voor een afzonderlijke stof als cadmium bedroeg de fractie 0,1 % en 0,03 voor het hoogste aangetroffen niveau, respectievelijk de waterkwaliteitsnorm.

Het zou dus geen verrassing mogen zijn dat de niveaus die voor afzonderlijke geneesmiddelen zoals DIC en TCS worden gedetecteerd, te laag zijn om wezenlijk bij te dragen aan het totale risico. De relevante EC50/NOEC-waarden zijn gemiddeld 10⁸ hoger dan het berekende poriënwaterniveau van het sediment. De situatie is vergelijkbaar voor E2-waarden: het gebruik van de hoogste E2-concentratie van 0,009 ng/g sediment levert een zeer lage PAF op. De concentraties moeten meer dan 10⁶ hoger zijn om 5 % te bereiken. Het is niet verwonderlijk dat Oldenkamp (2016) eerder heeft gemeld dat farmaceutische geneesmiddelen volgens dit soort beoordelingen gemiddeld geen hoge risico's opleveren. Gevoelige eindpunten zoals vervrouwelijking als gevolg van hormoonontregelende stoffen, worden doorgaans niet in aanmerking genomen in dergelijke databases en kwaliteitsnormen die zich richten op de groei, voortplanting en overleving van "populatie"-relevante eindpunten. Toch kan niet worden uitgesloten dat die subtiele effecten de populaties van sommige gevoelige soorten uiteindelijk aanzienlijk beïnvloeden.

Trefwoorden

Watchlist is een lijst van potentiële waterverontreinigende stoffen die door de EU-lidstaten zorgvuldig moeten worden gemonitord om te beslissen of ze een risico vormen voor het aquatisch milieu en of er voor deze stoffen MKN's moeten worden vastgesteld.

De voorspelde nuleffectconcentratie (PNEC) is de concentratie van een chemische stof waarbij geen enkel schadelijk effect kan worden gemeten. PNEC's hebben tot doel conservatief te zijn en tegelijkertijd een voorspelling van de concentratie mogelijk te maken waarbij het onwaarschijnlijk is dat een chemische stof een toxisch effect heeft.

Oestrogenen zijn natuurlijke steroïde hormonen die worden geproduceerd door gewervelde dieren, waaronder mensen.

MKN's zijn niveaus die zijn vastgesteld voor chemische stoffen, die in het milieu moeten worden gemonitord.

Interseksualiteit is een aandoening waarbij een organisme zowel mannelijke als vrouwelijke kenmerken vertoont, terwijl het mannelijk of vrouwelijk zou moeten zijn.

Imposeksualiteit is een morfologische aandoening bij zeeslakken waarbij zich bij het vrouwtje een penis op de kop ontwikkelt, en de voortplanting wordt verstoord.

De bepaalbaarheidsgrens De analytische chemiemethoden zijn robuust genoeg om deze niveaus op een betrouwbare, reproduceerbare manier te detecteren.

Referenties

Aguera A, Fernandez-Alba A, Piedra L, Mezcua M, Gomez MJ (2003) Evaluation of triclosan and biphenylol in marine sediments and urban wastewaters by pressurized liquid extraction and solid phase extraction followed by gas chromatography mass spectrometry and liquid chromatography mass spectrometry. *Anal. Chem. Acta* 480:193-205.

Arnot JA, Pawlowski S, Champ S (2018) A weight-of-evidence approach for the bioaccumulation assessment of triclosan in aquatic species. *Sci. Tot. Environ.* 618:1506-1518.

Bester K (2005) Fate of triclosan and triclosan-methyl in sewage treatment plants and surface waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 49:9-17.

BLAC, 2003. Arzneimittel in der Umwelt Auswertung der Untersuchungsergebnisse. <<http://www.blak-uis.de/servlet/is/2146/P-2c.pdf>>.

Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV (1999) Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 288:65-72.

Boxall AB, Fogg LA, Blackwell PA, Blackwell P, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A (2004) Veterinary medicines in the environment. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, pp.1-91.

Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. (2008) Urinary concentrations of triclosan in the US population: 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 116:303– 307.

Caldwell DJ, Mastrocco F, Hutchinson TH, Lange R, Heijerick D, Janssen C, Anderson PD, Sumpter JP (2008) Derivation of an aquatic predicted no-effect concentration for the synthetic hormone, 17 α -ethinyl estradiol. *Environ. Sci. Technol.* 42:7046-7054.

Cantwell MG, Wilson BA, Zhu J, Wallace GT, King JW, Olsen CR, Burgess RM, Smith JP. (2010) Temporal trends of triclosan contamination in dated sediment cores from four urbanised estuaries: evidence for preservation and accumulation. *Chemosphere* 78:347-352.

Carvalho RN, Marinov D, Loos R, Napierska D, Chirico N, Lettieri T (2016) Monitoring-based exercise: second review of the priority substances list under the Water Framework Directive, (<https://circabc.europa.eu/w/browse/52c8d8d3-906c-48b5-a75e-53013702b20a>)

Chau WC, Wu J, Cai Z (2008) Investigation of levels and fate of triclosan in environmental waters from the analysis of gas chromatography coupled with ion trap mass spectrometry. *Chemosphere* 73:S13-S17.

Cho H, Huang H, Schwab K (2011) Effects of solution chemistry on the adsorption of ibuprofen and triclosan onto carbon nanotubes. *Langmuir* 27:12960–12967.

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrammli A, Fent K (2010) Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. *Chemosphere* 81: 1245-1252.

Ciocan CM, Cubero-Leon E, Langston WJ, Pope N, Peck MR, Minier C, Rotchell JM (2012) Intersex in *Scrobicularia plana*: transcriptomic analysis reveals novel genes involved in endocrine disruption. *Environ. Sci. Technol.* 46:12936-12942.

Combalbert S, Hernandez-Raquet G (2010) Occurrence, fate, and biodegradation of estrogens in sewage and manure. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 86: 1671-1692.

Cui Y, Wang Y, Pan C, Li R, Xue R, Guo J, Zhang R (2019) Spatiotemporal distributions, source apportionment and potential risks of 15 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Qinzhou Bay, South China. *Mar. Poll. Bull.* 141:104-111.

Covaci A (2020) personal communication of unpublished dataset.

Dayan AD (2007) Risk assessment of triclosan [Irgasan®] in human breast milk. *Food Chem. Toxicol.* 45:125– 129.

Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Brar SK, Cledon M, Verma M, Surampalli RY (2015) Triclosan: current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* 12:5657-5684.

Eades C, Waring CP (2010) The effects of diclofenac on the physiology of the green shore crab *Carcinus maenas*. *Mar. Environ. Res.* 69:S46–S48.

EU (2007) Cosmetics Directive 76/768/EEC, Annex VI, Part I, Entry 25. List of preservatives which cosmetic products may contain. 2007. Available online: <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results&annex=VI&search>.

EU (2012) Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. COM(2011) 876 final, 2011/0429 (COD), Brussels, 31.1.2012.

- Falisse E, Voisin AS, Silvestre F (2017) Impacts of triclosan exposure on zebrafish early-life stage: toxicity and acclimation mechanisms. *Aquat. Toxicol.* 188:97-107.
- Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 55:359-70.
- Ford AT (2012) Intersexuality in crustacea: an environmental issue? *Aquat. Toxicol.* 108: 125-129.
- Franzellitti S, Buratti S, Valbonesi P, Fabbri E (2013) The mode of action (MOA) approach reveals interactive effects of environmental pharmaceuticals on *Mytilus galloprovincialis*. *Aquat. Toxicol.* 140–141:249–256.
- Gagné F, Blaise C, Pellerin J, Pelletier E, Douville M, Gauthier-Clerc S, Viglino L (2003) Sex alteration of soft-shell clams (*Mya arenaria*) in an intertidal zone of the Saint Lawrence River (Quebec, Canada). *Comp. Biochem. Physiol. C.* 134:189-198.
- Gauthier-Clerc S, Pellerin J, Blaise C, Gagne F. (2002) Delayed gametogenesis of *Mya arenaria* in the Saguenay fjord (Canada): a consequence of endocrine disruptors? *Comp. Biochem. Physiol. C.* 131:457-467.
- Goldsmith ST, Hanley KM, Waligroski GJ, Wagner EJ, Boschi VL, Grannas AM (2020) Triclosan export from low-volume sources in an urban to rural watershed. *Sci. Tot. Environ.* 712:135380
- Gonzalez-Rey M, Tapie N, Menach KL, Dévier MH, Budzinski H, Bebianno MJ (2015) Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Mar. Pollut. Bull.* 96:384-400.
- Green RE, Newton I, Shultz S, Cunningham AA, Gilbert M, Pain DJ, Prakash V (2004) Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J. Appl. Ecol.* 41:793-800.
- Ha M, Zhang P, Li L, Liu C (2018) Triclosan suppresses testicular steroidogenesis via the miR-6321/JNK/ Nur77 cascade. *Cell. Physiol. Biochem.* 50:2029-2045.
- Halden RU, Lindeman AE, Aiello AE, Andrews D, Arnold WA, Fair P, Fuoco RE, Gee LA, Johnson PI, Lohmann R, McNeill K, Sacks VP, Schettler T, Weber R, Zoeller RT, Blum A (2017) The Florence Statement on triclosan and triclocarban. *Environ Health Perspect.* 125: 064501.
- Ivanová L, Mackuľák T, Grabic R, Golovko O, Koba O, Staňová AV, Szabová P, Grenčíková, A, Bodík I (2018) Pharmaceuticals and illicit drugs—a new threat to the application of sewage sludge in agriculture. *Sci. Tot. Environ.* 634:606-615.
- Jobling S, Coey S, Whitmore JG, Kime DE, Van Look KJW, McAllister BG, Beresford N, Henshaw AC, Brighty G, Tyler CR, Sumpter JP (2002) Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biol. Reprod.* 67: 515-524.

Johnson AC, Williams RJ (2004) A model to estimate influent and effluent concentrations of estradiol, estrone, and ethinylestradiol at sewage treatment works. *Environ Sci Technol* 38:3649–3658.

Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN (2002) Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* 36: 5013-5022.

Kay P, Hughes SR, Ault JR, Ashcroft AE, Brown LE (2017) Widespread, routine occurrence of pharmaceuticals in sewage effluent, combined sewer outflows and receiving waters. *Environ. Pollut.* 220:1447-1455.

Kidd KA, Blanchard PJ, Mills KH, Palace VP, Evans R, Lazorchak JM, Flick PW (2007) Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104:8897-8901.

Lai KM, Johnson KL, Scrimshaw MD, Lester JN (2000) Binding of waterborne steroid estrogens to solid phases in river and estuarine systems. *Environ. Sci. Technol.* 34:3890–3894.

Laurenson JP, Bloom RA, Page S, Sadrieh N (2014) Ethinyl estradiol and other human pharmaceutical estrogens in the aquatic environment: A review of recent risk assessment data. *Am. Assoc. Pharm. Sci.* 16:299–310.

LAWA (2010) Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser. LAWA-Expertenkreis "Stoffe". Stoffdatenblatt: Triclosan CAS 3380-34-5.

Lee J, Ji K, Lim Y, Kim P, Choi K (2011) Chronic exposure of diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 74:1216–1225.

Letsinger S, Kay P, Rodriguez-Mozaz S, Villagrassa M, Barcelo D, Rotchell JM (2019) Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals in UK estuaries. *Sci. Tot. Environ.* 678:74-84.

Liu JC, Lu GH, Xie ZX, Zhang ZH, Li S, Yan ZH (2015) Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Sci. Tot. Environ.* 511:54-62.

McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicine* 8:e1001098.

Mehinto AC, Hill EM, Tyler CR (2010) Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Sci. Technol.* 44:2176–2182.

Mijangos L, Ziarrusta H, Ros O, Kortazar L, Fernández LA, Olivares M, Zuloaga O, Prieto A, Extebarria N (2018) Occurrence of emerging pollutants in estuaries of the Basque Country: analysis of sources and distribution, and assessment of the environmental risk. *Water Res.* 147:152-163.

Minguez L, Pedelucq J, Farcy E, Ballandonne C, Budzinski H, Halm-Lemeille M-P (2016) Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment

in northwestern France. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 23(6):4992-5001.

Munro K, Martins CPB, Loewenthal M, Comber S, Cowan DA, Pereira L, Barron LP (2019) Evaluation of combined sewer overflow impacts on short-term pharmaceutical and illicit drug occurrence in a heavily urbanised tidal river catchment (London, UK). *Sci. Tot. Environ.* 657:1099-1111.

NHS 2019. NSAID Safety Audit Report 2018-2019. Available at: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/11/NSAID-safety-audit-1819.pdf>

Oliveira R, Domingues I, Grisolia CK, Soares AMVM (2009) Effects of triclosan on zebrafish early-life stages and adults. *Environ. Sci. Poll. Res. Int.* 16:679-688.

Peltzer PM, Lajmanovich RC, Martinuzzi C, Attademo AM, Curi LM, Sandoval MT (2019) Biototoxicity of diclofenac on two larval amphibians: assessment of development, growth, cardiac function, and rhythm, behaviour and antioxidant system. *Sci. Tot. Environ.* 683: 624–637.

Price OR, Williams RJ, van Egmond R, Wilkinson MJ, Whelan MJ (2010) Predicting accurate and ecologically relevant regional scale concentrations of triclosan in rivers for use in higher-tier aquatic risk assessments. *Environ. Int.* 36: 521-526.

Racz L, Goel RK (2010) Fate and removal of estrogens in municipal wastewater. *J Environ. Monit.* 12:58–70.

Radjenović J, Petrović M, Barceló D (2009) Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Res.* 43:831-841.

Reis-Santos P, Pais M, Duarte B, Cacador I, Freitas, A, Pouca ASV, Barbosa J, Leston S, Rosa J, Ramos F, Cabral HN, Gillanders BM, Fronseca VF (2018) Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: A baseline assessment for the Tejo estuary. *Mar. Poll. Bull.* 135:1079-1084.

Ribeiro C, Tiritan ME, Rocha E, Rocha MJ (2009) Seasonal and spatial distribution of several endocrine-disrupting compounds in the Douro River Estuary, Portugal. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 56: 1–11.

Ricart M, Guasch H, Alberch M, Barceló D, Bonnineau C, Geiszinger A, Ferrer J, Ricciardi F, Romaní AM, Morin S, Proia L, Sala L, Sureda D, Sabater S (2010) *Aquat. Toxicol.* Triclosan persistence through wastewater treatment plants and its potential toxic effects on river biofilms. 100:346–353.

Rocha MJ, Ribeiro M, Ribeiro C, Couto C, Cruzeiro C, Rocha E (2012) Endocrine disruptors in the Leça River and nearby Porto Coast (NW Portugal): presence of estrogenic compounds and hypoxic conditions. *Toxicol. Environ. Chem.* 94:262–274.

Rocha MJ, Cruzeiro C, Reis M, Rocha E, Pardal MA (2013) Determination of 17 endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in the Sado River Estuary (Portugal). *Toxicol. Environ. Chem.* 95: 237–253.

RSPCA, 2020. <https://www.rspca.org.uk/adviceandwelfare/farm>. Accessed 25/06/2020.

- Sabaliunas D, Webb SF, Hauk A, Jacob M, Eckhoff WS (2003) Environmental fate of Triclosan in the River Aire Basin, UK. *Water Res.* 37:3145-3154.
- Sandborgh-Englund G, Adolfsson-Erici M, Odham G, Ekstrand J (2006) Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J. Toxicol. Environ. Health: Pt A* 69:1861– 1873.
- SCHER (2011) EQS dossiers for beta-estradiol and diclofenac. Sub-Group Review of the Priority Substances List. EU WFD.
- Singer H, Muller S, Tixier C, Pillonel L (2002) Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters and lake sediments. *Environ. Sci. Technol.* 36:4998-5004.
- Sousa JCG, Ribeiro AR, Barbosa MO, Ribeiro C, Tiritan ME, Pereira MFR, Silva AMT (2019) Monitoring of the 17 EU Watch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. *Sci. Tot. Environ.* 649: 1083-1095.
- Stoker TE, Gibson EK, Zorrilla LM (2010) Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female Wistar rat. *Toxicol. Sci.* 117:45-53.
- Strand J, Asmund G. (2003) Tributyltin accumulation and effects in marine molluscs from West Greenland. *Environ. Pollut.* 123:31-37.
- Stuer-Lauridsen F, Kjolholt J (2000) Identification of selected hydrophobic organic contaminants in wastewater with semipermeable membrane devices (SPMDS). *Water Res.* 34:3478–3482.
- Stutt E, Wilson I, Merrington G (2019) The assessment of organic contaminants in materials spread on land. Final Report to SEPA from WCA. Copyright WCA environment Ltd., 2019
- Sumpter JP, Johnson AC, Williams RJ, Kortenkamp A, Scholze M (2006) Modeling effects of mixtures of endocrine disrupting chemicals at the river catchment scale. *Environ. Sci. Technol.* 40:5478–5489.
- Sun Q, Li Y, Li M, Ashfaq M, Lv M, Wang H, Hu A, Yu C (2016) PPCPs in Jiulong river estuary (China): spatiotemporal distributions, fate and their use as chemical markers of wastewater. *Chemosphere* 150: 596-604.
- Thomas KV, Hilton MJ (2004) The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Poll. Bull.* 49: 436–444.
- Thorpe L, Cummings ROBI, Hutchinson TH, Scholze M, Brighty G, Sumpter JP, Tyler CR (2003) Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environ. Sci. Technol.* 37:1142–1149.
- Van Wijnen J, Ragas AMJ, Kroeze C (2018) River export of triclosan from land to sea: a global modelling approach. *Sci. Tot. Environ.* 621:1280-1288.
- Vieno N, Sillanpää M (2014) The fate of diclofenac in municipal waste water treatment plant – a review. *Environ. Int.* 69:28–39.

von der Ohe PC, Dulio V, Slobodnik J, De Deckere E, Kühne R, Ebert R-U, Ginebreda A, De Cooman W, Schüürmann G, Brack W (2011) A new risk assessment approach for the prioritization of 500 classical and emerging organic microcontaminants as potential river basin specific pollutants under the European Water Framework Directive. *Sci. Tot. Environ.* 409:2064–2077.

von der Ohe PC, Schmitt-Jansen M, Slobodnik J, Brack W (2012) Triclosan—the forgotten priority substance? *Env. Sci. Pollut. Res.* 19:585–591.

Wang J, Lautz LS, Nolte TM, Posthuma L, Koopman KR, Leuven RSEW, Hendriks AJ (2021) Towards a systematic method for assessing the impact of chemical pollution on ecosystem services of water systems. Revision submitted.

Warming M, Lassen C, Kjolholt J (2016) Survey of triclosan in cosmetic products. Report for Ministry of Environment and Food of Denmark. The Danish Environmental Protection Agency. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/12/978-87-93529-47-2.pdf>

Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K (2003) Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol Lett* 142:157–167

Weigel S, Kuhlmann J, Huhnerfuss H (2002) Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *Sci. Tot. Environ.* 295: 131-141.

Weigel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Löffler J, Reincke H, Schmidt R, Stachel B, von Tumpling W, Wanke A (2004) Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57:107-126.

Wind T, Werner U, Jacob M, Hauk A (2004) Environmental concentrations of boron, LAS, EDTA, NTA and triclosan simulated with GREAT-ER in the river Itter. *Chemosphere* 54:1135-1144.

Xie, ZY, Ebinghaus R, Floser G, Caba A, Ruck W (2008) Occurrence and distribution of triclosan in the German Bight (North Sea). *Environ. Pollut.* 156: 1190-1195.

Xie X, Lu C; Wu M, Liang J, Ying Y, Liu K, Huang X, Zheng S, Du X, Liu D, Wen Z, Hao G, Yang G, Feng L, Jing C (2020) Association between triclocarban and triclosan exposures and the risks of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013-2014). *Environ. Int.* 136:105445.

Xin X, Huang G, An C, Raina-Fulton R, Weger H (2019) Insights into long-term toxicity of triclosan to freshwater green algae in Lake Erie. *Environ. Sci. Technol.* 53:2189-2198.

Yang Y, Fu J, Peng H, Hou L, Liu M, Zhou JL (2011) Occurrence and phase distribution of selected pharmaceuticals in the Yangtze estuary and its coastal zone. *J. Hazard Mat.* 190: 588-596.

Yu Y, Huang Q, Wang Z, Zhang K, Tang C, Cui J, Feng J, Peng X (2011) Occurrence and behaviour of pharmaceuticals, steroid hormones and endocrine-disrupting personal care products in wastewater and the recipient river water of the Pearl River Delta, South China. *J. Environ. Monitor.* 13:871-878.

Zhang H, Shao X, Zhao H, li X, Wei J, Yang C, Cai Z (2019) Integration of metabolomics and lipidomics reveals metabolic mechanisms of triclosan-induced toxicity in human hepatocytes. *Environ. Sci. Technol.* 53: 5406-5415.

Zhao JL, Ying GG, Liu YS, Chen F, Yang JF, Wang L (2010) Occurrence and risks of triclosan and triclocarban in the Pearl River system, South China: from source to the receiving environment. *J. Hazard. Mater.* 179:215-222.