

Magnetic Resonance Imaging (MRI) contrastmiddelen in het aquatisch milieu

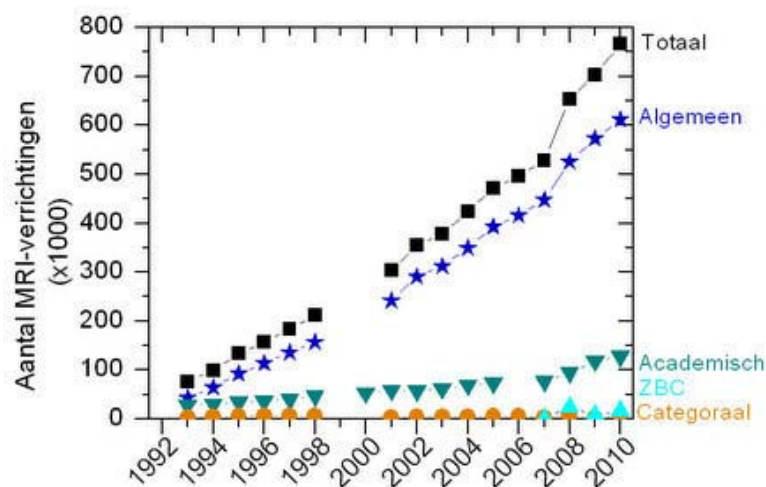
Stefan Kools (KWR), Barry Pieters (Grontmij), Gerlinde Roskam, Marc Verheul (Deltares), Peter Stoks (RIWA)

Nieuwe stoffen in de waterketen hebben het laatste decennium veel aandacht gekregen in de watersector. Recent is veel kennis verzameld over allerlei medicijnresten in het water. Over stoffen die worden gebruikt bij Magnetic Resonance Imaging (MRI) is nog weinig bekend, hoewel de toepassing ervan in de medische wereld sterk toeneemt. In opdracht van RIWA-Rijn is een studie uitgevoerd naar gebruik, verspreiding, analysemethoden en risico's van MRI-contrastmiddelen. Er lijkt nog geen urgent probleem te zijn, maar monitoring en een nadere risicobeoordeling van deze middelen verdient aanbeveling.

Waterbeheerders hebben aandacht voor allerhande stoffen in het milieu, waaronder zogenaamde 'nieuwe stoffen' zoals geneesmiddelen. Voor de Kaderrichtlijn Water (KRW) en voor de productie van drinkwater is het belangrijk dat inzicht bestaat in het voorkomen en de verspreiding van stoffen en mogelijke ecologische en volksgezondheidsrisico's daarvan. De emissies van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen, zorginstellingen en huishoudens zijn de afgelopen jaren in een reeks van studies in kaart gebracht [1, 2, 3, 4, 5]. De röntgencontrastmiddelen vallen op, omdat de vrachten groot zijn en de verwijdering door rwzi's matig tot slecht [2] is. Deze stoffen worden dan ook geregeld aangetroffen in oppervlaktewateren en drinkwaterbronnen [6]. Contrastmiddelen die worden gebruikt bij MRI-scans kennen dezelfde bronnen en routes naar het milieu en daarom vraagt deze stofgroep een nadere beschouwing.

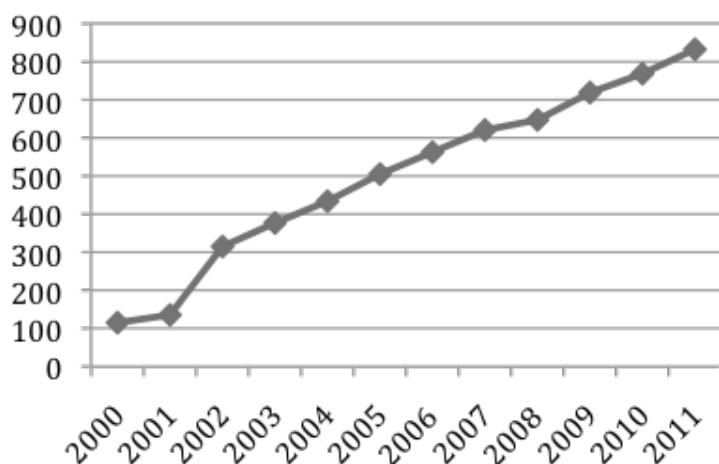
Gebruik, gedrag en verspreiding

MRI-contrastmiddelen zijn stoffen met paramagnetische eigenschappen, die worden ingezet voor het verhogen van het contrast van MRI-scans van weefsels. Het gebruik van MRI-scans in de medische diagnostiek is sterk toegenomen, van 75.000 verrichtingen in 1993 tot ongeveer 766.000 in 2010 (afbeelding 1).

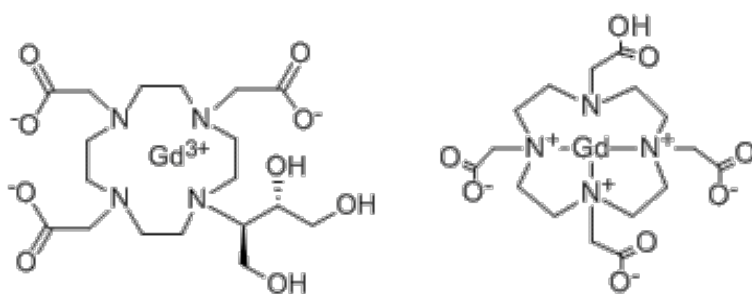


Afbeelding 1. Aantal MRI-onderzoeken in de jaren 1993 tot en met 2010 (Bron: RIVM website, 2013) in algemene ziekenhuizen, academische ziekenhuizen, categorale instellingen, zelfstandige behandelcentra en totaal

Naast MRI-contrastmiddelen op basis van ijzer (Fe), worden middelen met gadolinium (Gd) verreweg het meeste toegepast. De totale verkoop van Gd-contrastmiddelen in Nederland is in 2011 op ongeveer 833 kg per jaar geschat (afbeelding 2). De verwachting is dat deze trend zich nog enige jaren doorzet en de milieuconcentraties navenant zullen toenemen. Gd is een zeldzaam aardelement (Rare Earth Element; REE) dat behoort tot de reeks van de lanthaniden. In de vrije vorm is het giftig, dus is de orale of intraveneuze toediening een complexvorm van Gd. Negen verschillende complexvormen van Gd zijn bekend, zoals bijvoorbeeld gadobutrol en gadoteerzuur (afbeelding 3). Deze complexvormen verlaten het lichaam vooral via de urine, vaak in onveranderde vorm, en komen zo in het riool terecht. In het algemeen kan gesteld worden dat Gd-complexvormen stabiel zijn, en slecht biologisch afbreekbaar, waardoor ze slecht door een biologische zuivering verwijderd worden.



Afbeelding 2. Totale verkoopcijfers in Nederland, genormaliseerd naar kg gadolinium (Gd) per jaar (Bron gegevens: Farminform BV, verwerkt door de auteurs van dit artikel.)

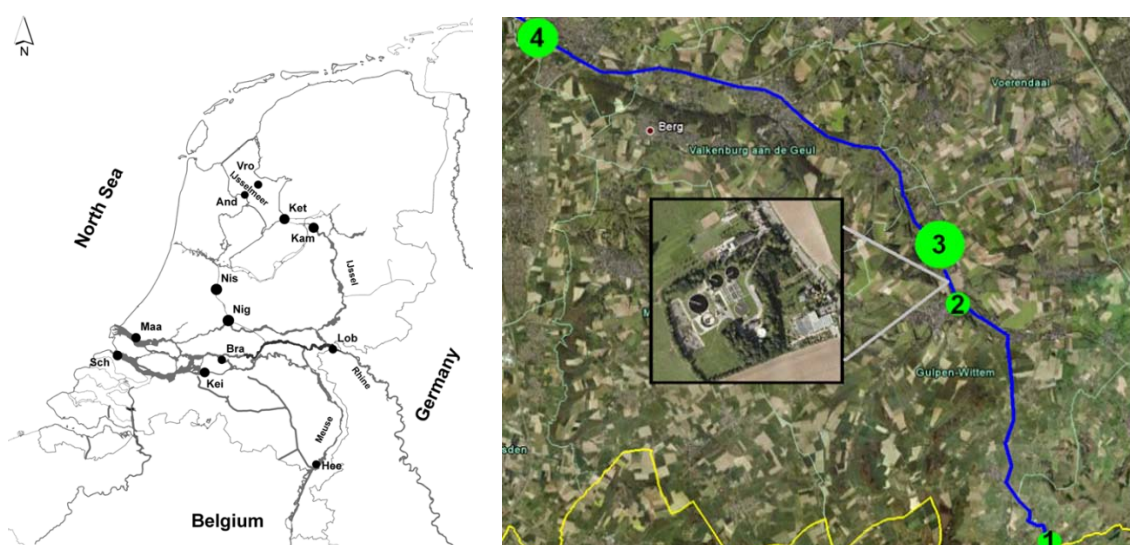


Afbeelding 3. Molecuulstructuren van gadobutrol (links) en gadoteerzuur (rechts)

Ontwikkelingen analysemethoden

Voor Gd zijn verschillende opwerkings- en scheidingstechnieken, meetmethoden en manieren van dataverwerking in ontwikkeling. Analyses van Gd zijn veelal gericht op de totaal opgeloste concentratie, die wordt gemeten met behulp van inductief gekoppelde plasma massaspectrometrie (ICP-MS). Dit is een gangbare methode voor onder andere het meten van zware metalen in water [7]. Recent is onderzoek uitgevoerd naar de verschillende complexvormen van Gd. Zo is KWR Watercycle Research Institute in 2013 gestart met het

ontwikkelen van een methode voor de analyse van de acht meest gebruikte MRI-contrastmiddelen in water, met een beoogde detectiegrens tussen de 0,5 en 1,0 µg/l. Het gaat om de volgende stoffen: gadoteerzuur (merknaam: Dotarem), gadobutrol (Gadovist), gadopentetaatdimeglumine (Magnevist), gadobeenzuur (Multihance), gadodiamide (Omniscan), gadoversetamide (Optimark), gadoxetaat (Primovist) en gadoteridol (Prohance). In deze methode wordt een combinatie van apparatuur gebruikt (vloeistofchromatografie (LC) gekoppeld aan ICP-MS), Momenteel kan de methode al gebruikt worden voor oriënterende metingen. Na validatie moet echter ook kwantificering mogelijk zijn. Daarnaast kan onderscheid worden gemaakt in de achtergrondconcentraties van bekende zeldzame aardelementen en de concentraties van antropogene oorsprong (ook wel anomalie genoemd). Zo kan aan de hand van de Gd-anomalie bijvoorbeeld de reikwijdte van effluentlozingen van rwzi's op het oppervlaktewater in kaart worden gebracht (afbeelding 4).



Afbeelding 4. Links: Verspreiding van Gd in de grote watergangen (data augustus 2010). Het formaat van de bolletjes geeft de omvang van de Gd-anomalie weer. Rechts: rwzi tussen monsterpunt 2 en 3 zorgt voor een duidelijke toename van de Gd-anomalie. (Gegevens aangeleverd door Deltares)

Milieuconcentraties

In de waterketen is Gd aangetoond in afvalwater, oppervlaktewater, rivieren, meren, grondwater, kust- en oceaantwater en drinkwaterbronnen. Uit de literatuurstudie blijkt dat de concentratie Gd (totaal) het hoogste is in rivierwater (58-86 ng/l), terwijl de concentraties in grondwater fors lager zijn (4 tot 32 ng/l). Studies naar Gd in verschillende Duitse rivieren, effluent van rwzi's en afvalwater van ziekenhuizen tonen respectievelijk concentraties tot 0,2 µg/l, 1,1 µg/l en 100 µg/l. In Nederland zijn de concentraties over het algemeen vergelijkbaar of hoger. Zo blijkt dat in 2011 de Gd-concentraties bij Lobith variëren tussen 0 (in de wintermaanden) en 181 ng/l, terwijl in het Nederlandse grondwater antropogeen Gd is aangetoond tot een maximum van ruim 1 µg/l.

Milieueffecten

De literatuur over de milieueffecten is beperkt, maar het algemene beeld is dat Gd-complexen schadelijk zijn in de µg/l tot mg/l range. Algen blijken als groep het meest gevoelig voor bloot-

stelling aan Gd-complexen, gevolgd door kreeftachtigen en vissen. Zoutwaterorganismen zijn gevoeliger dan zoetwaterorganismen voor zeldzame aardmetalen (bij zware metalen is dit andersom) [8]. Verder is aangetoond dat Gd in de vrije vorm toxisch is voor dierlijke en menselijke cellen door interactie met calcium en celmembranen [9]. Hierdoor vormt het een 100x groter gevaar dan het Gd in een complexvorm. Het is niet te verwachten dat Gd in een complexvorm in organismen ophoopt (bioaccumulatie) en ook niet dat de stof wordt doorgegeven in de voedselketen en op deze manier uiteindelijk mensen bereikt en ongewenste effecten veroorzaakt. Het principe van de MRI-middelen is er immers op gericht dat deze in een (gezond) lichaam eenvoudig en snel uitgescheiden worden.

Risicobeoordeling

Het maximaal toelaatbaar risico (MTR-waarde) dat is afgeleid voor het vrije Gd bevindt zich in de range van de (natuurlijke) achtergrondwaarde verhoogd met 60 µg/l voor zoetwater [10]. Vanwege de gevoeligheid van zoutwaterorganismen is de MTR in zoutwater lager, namelijk 4,7 µg/l [10]. Voor de Gd-complexvormen zijn nog geen officiële (drink)waternormen afgeleid. De tot op heden aangetroffen gehalten in rivierwaterbronnen voor drinkwater lijken nog beneden de streefwaarde van 0,1 µg/l te blijven die wordt gehanteerd in het Donau-, Maas en Rijnmemorandum (DMR-norm; thans ERM) [11]. Ook de verwachte stijging lijkt vooralsnog niet tot overschrijdingen daarvan in het water van de Rijn te leiden. Voor een adequate risicobeoordeling is echter meer inzicht nodig in de Gd-complexvormen. De complexvorm bepaalt namelijk het metabolisme en de mate van uitscheiding, en daarmee de beschikbaarheid en dus de toxiciteit van het vrije Gd. Een nadere evaluatie van het gedrag in het milieu en de effecten van MRI-contrastmiddelen is aan te bevelen. Een dergelijke vervolgstudie zou gebaseerd moeten worden op experimenten en nadere analyses van de stabiliteit van de complexvormen. Risicobeoordeling kan verder getoetst worden met het Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept [12], omdat de DMR-normstelling hierop aansluit.

Conclusie

De studie in opdracht van RIWA-Rijn laat overduidelijk zien dat de toenemende inzet van scanners in de gezondheidszorg leidt tot een toename van contrastmiddelen in het milieu, zoals MRI en röntgencontrastmiddelen [13]. Van de MRI-contrastmiddelen is inmiddels aangetoond dat gadolinium (Gd) verhoogd aanwezig is in verschillende waterlichamen, vooral de Rijn. De mate van verspreiding naar grondwater en drinkwaterbronnen is in Nederland echter nog niet goed in beeld gebracht. De concentraties die in de Rijn zijn gemeten blijken vooralsnog lager dan de streefwaarden en blijven daarnaast onder de concentraties waarop effecten te verwachten zijn. De ontwikkeling van specifieke analysemethoden voor Gd-complexen kan inzicht geven in de vorm waarin het Gd in het milieu aanwezig is. Op deze manier kan een risicobeoordeling in nog meer detail uitgevoerd worden. De complexvorm bepaalt namelijk het gedrag in het milieu, de omzetting in en uitscheiding uit een menselijk lichaam en hiermee de eventuele nadelige effecten bij mensen en andere organismen. Monitoring en een nadere risicobeoordeling van deze middelen is daarom aan te bevelen.

Literatuur

1. Derksen, J.G.M., Roorda, J.H., Swart, D. (2007). Verg(h)ulde pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen - Deel. A: Algemene studie naar de omvang van de emissie en de mogelijkheden tot emissiereductie. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2007-03.
2. Roorda J.H., Derksen, J.G.M., Kuiper, M.W., Kools, S.A.E. (2009). Verg(h)ulde pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen - Deel B: Case studies bij het Refaja ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Antonius ziekenhuis te Nieuwegein en het Leids Universitair Medisch Centrum. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2009-06.
3. Vergouwen, A.A., Pieters, B.J., S.A.E. (2011). Zorg: zoeken naar oplossingen voor reductie van geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen – Deel C: Eindrapportage. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2011-02.
4. Vergouwen, A.A., Hehenkamp, M.J., Vissers, M.J.M., Jannink B.H. (2011). Gebiedstudie geneesmiddelen provincie Utrecht. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2011-09.
5. Derksen, J.G.M., Ter Laak, T. (2013). Human pharmaceuticals in the water cycle. STOWA rapport 2013-23, KWR rapport 2013-062.
6. Vereniging van Rijnwaterbedrijven (RIWA) (2013). Jaarrapport 2012 De Rijn.
7. Telgmann, L., Sperling, M., Karst, U. (2013) Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: A review. *Analytica Chimica Acta*, Volume 764, 18 February 2013, Pages 1-16.
8. Sneller F.E.C., Kalf D.F., Weltje L., Van Wezel A.P. (2000) Maximum permissible concentration and negligible concentrations for rare earth elements (REEs) RIVM rapport 601501011, Bilthoven, The Netherlands.
9. Kulaksiz, S., Bau, M. (2013) Anthropogenic dissolved and colloid/nanoparticle-bound samarium, lanthanum and gadolinium in the Rhine River and the impending destruction of the natural rare earth element distribution in rivers. *Earth and Planetary Science Letters* 362, pp. 43-50.
10. zie www.rivm.nl/rvs Risico's van stoffen: een website met actuele, geautoriseerde informatie over risico's van stoffen voor mens en milieu. De website is in beheer bij het RIVM, in samenwerking met Rijkswaterstaat en NVWA.
11. DMR/ERM streefwaarden. Het DMR is vorig jaar oktober vervangen door het ERM (Europees RivierenMemorandum). Zie www.riwa-rijn.org/publicaties en www.iawr.org.

12. Mons, M.N., Heringa, M.B., van Genderen, J., Puijker, L.M., Brand, W., Van Leeuwen, C.J., Stoks, P., van der Hoek, J.P., van der Kooij, D. (2013) Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants. *Water Research* 47(2013)4, p.1666-1678

13. Kools, S.A.E. Roskam, G.D., Verheul, M.R.A., Pieters B.J. (2013) Magnetic Resonance Imaging (MRI) contrast media in het aquatisch milieu. Rapportage Vereniging van Rijnwaterbedrijven – RIWA. ISBN/EAN: 978-90-6683-155-1, Oktober 2013 www.riwa.org/publicaties.