



Thomas ter Laak, KWR Watercycle Research Institute
Cindy de Jongh, KWR Watercycle Research Institute
Monique van der Aa, RIVM

Risico-evaluatie van geneesmiddelen en hun omzettingsproducten in drinkwater

Sommige omzettingsproducten van geneesmiddelen hebben dezelfde werkzaamheid als hun moederstof. Uit onderzoek blijkt dat omzettingsproducten van geneesmiddelen in vergelijkbare concentraties voorkomen in de waterketen. Daarom is het belangrijk dat men deze stoffen ook meet in het onderzoek naar geneesmiddelen in de waterketen en ze betreft in de risicoanalyse. De gevonden stoffen worden grotendeels verwijderd in het drinkwaterproductieproces. De gezondheidskundige relevantie is beoordeeld door bij de risicobeoordeling groepen geneesmiddelen en hun omzettingsproducten met hetzelfde werkingsmechanisme te sommeren. De aangetroffen concentraties in oppervlaktewater, ruw water en drinkwater bleven allen ver onder de gezondheidskundige (groeps)grenswaarden voor drinkwater.

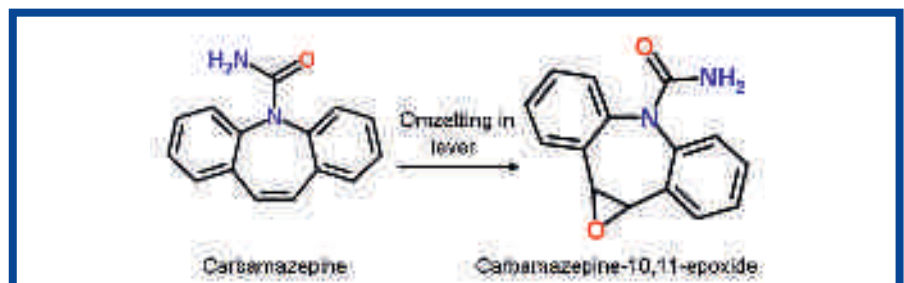
Sinds midden jaren '90 is veel onderzoek verricht naar het voorkomen van geneesmiddelen in afvalwater, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater¹. Concentratie niveaus in afvalwater zijn vaak in de orde van microgrammen per liter, terwijl concentraties in oppervlaktewater en grondwater lager zijn. Sporadisch worden zelfs sporen van geneesmiddelen in drinkwater aangetroffen^{2,3}. Wanneer de concentraties in oppervlaktewater en drinkwater worden vergeleken met voorlopige gezondheidskundige grenswaarden, blijken deze echter zó laag dat geen effecten op de gezondheid van de mens worden verwacht^{2,4,5}. Deze risicobeoordelingen zijn echter gebaseerd op individuele stoffen en houden geen rekening met mengsels van farmacologisch vergelijkbare middelen en hun potentieel actieve omzettingsproducten.

Geneesmiddelen kunnen in het lichaam, in de afvalwaterzuivering en in het milieu worden omgezet in andere stoffen met vergelijkbare chemische structuren (zie kader). Deze omzettingsproducten worden in de waterketen nog nauwelijks bestudeerd. Ook kunnen bepaalde groepen genees-

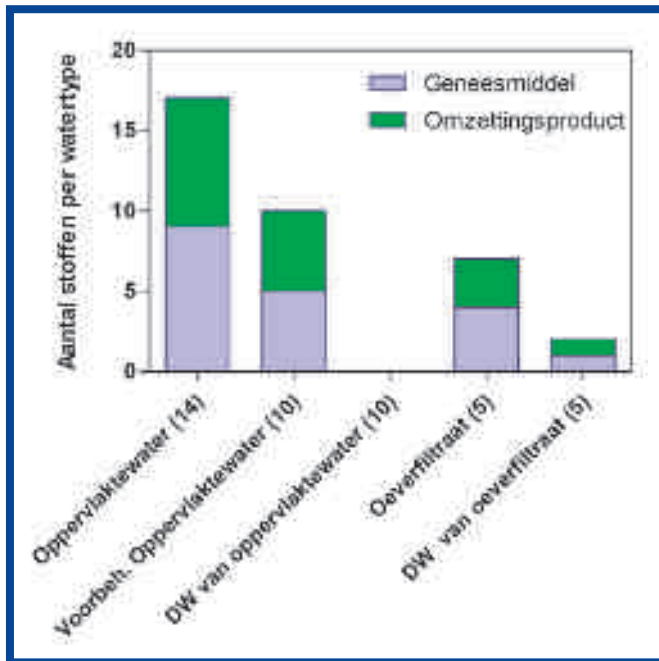
middelen, die zijn ontwikkeld voor een specifieke aandoening, een vergelijkbare chemische structuur en/of een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme hebben. Naar het mogelijk optreden van mengseffecten (stapeling van toxicologische effecten) bij inname van deze stoffen

in lage concentraties via drinkwater is nog weinig gekeken. Binnen het bedrijfstakonderzoek onderzocht KWR Watercycle Research Institute een serie relevante geneesmiddelen en hun omzettingsproducten in oppervlaktewater, ruw water en drinkwater. Tevens is de

Afb. 1: Omzetting van carbamazepine tot de metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide.



Voordat geneesmiddelen het lichaam verlaten, worden deze deels gemetaboliseerd tot omzettingsproducten. Meestal zijn deze niet meer farmacologisch actief, maar in sommige gevallen zijn ze juist actiever dan de moederstof. Het omzettingsproduct van het opiaat tramadol heeft bijvoorbeeld een vier maal zo sterke werking als de moederstof. Een ander voorbeeld is de omzetting van het anti-epilepticum carbamazepine naar de epoxidevorm (zie afbeelding 1) met een vergelijkbare werking. Naast omzetting in het lichaam kunnen ook in het milieu omzettingsprocessen plaatsvinden.



Afb. 2: Aantal aangetoonde stoffen boven de rapportagegrens per watertype. Het aantal monsters is tussen haakjes weergegeven.

gezondheidskundige relevantie beoordeeld, waarbij rekening werd gehouden met de aangetoonde groepen verwante geneesmiddelen en hun omzettingsproducten. Er is gebruik gemaakt van dezelfde monsters als in het onderzoek naar drugs en kalmeringsmiddelen in drinkwater⁶⁾.

Opzet van het onderzoek

Geneesmiddelen en hun omzettingsproducten zijn bestudeerd in oppervlaktewatermonsters, voorbehandeld oppervlaktewater, oeverfiltraat dat wordt gebruikt om drinkwater te produceren (ruw water) en het corresponderende drinkwater^{6),7)}. Na vaste fase-extractie zijn de monsters met behulp van vloeistofchromatografie en detectie met hoge resolutie massaspectrometrie⁸⁾ onderzocht op de aanwezigheid van een selectie van 17 veel voorkomende geneesmiddelen en negen bekende omzettingsproducten. De detectiegrens van deze stoffen was 0,01 µg/l of lager. De concentraties van de geselecteerde stoffen zijn in de verschillende watertypen vergeleken. Ook zijn de verhoudingen tussen geneesmiddelen en hun omzettingsproducten bestudeerd. Ten slotte is gekeken naar de gezondheidskundige betekenis van de aangetroffen geneesmiddelen en hun omzettingsproducten. Hierbij is per stof een indicatieve gezondheidskundige grenswaarde voor drinkwater afgeleid op basis van gegevens over een toelaatbare dagelijkse inname of op basis van toxicologische dierstudies.

Vervolgens zijn de stoffen naar werkingsmechanisme ingedeeld en is per groep een grenswaarde afgeleid. De gezondheidskundige relevantie is beoordeeld door de indicatieve (groep)grenswaarde te vergelijken met de gemeten (som)concentraties in water, uitgedrukt in een quotiënt. Groepen met een quotiënt van 1 of hoger in drinkwater kunnen mogelijk risico's opleveren voor de humane gezondheid. Voor groepen met een quotiënt van 0,1 of hoger

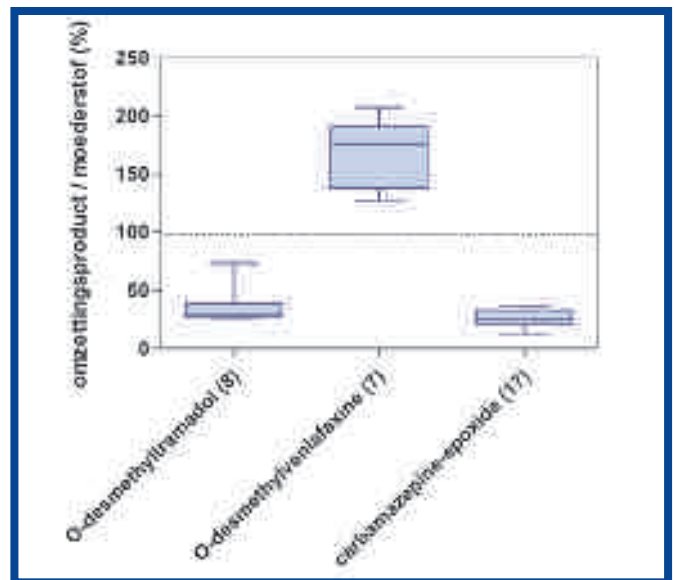
is meer onderzoek naar hun effect wenselijk. Groepen met een lager quotiënt kunnen worden beschouwd als niet-zorgwekkend voor de humane gezondheid.

Resultaten en discussie

Van de 17 geselecteerde geneesmiddelen zijn er twaalf aangetroffen in verschillende watertypen. Dit zijn de pijnstillers fenazon, dimethylaminofenazon, propyfenazon en tramadol, het antibioticum clindamycine, de anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine, de bètablokkers atenolol, metoprolol en sotalol, het antidepressivum venlafaxine en de cholesterolverlager bezafibraat. Van de negen onderzochte omzettingsproducten zijn zeven stoffen aangetroffen. Dit zijn omzettingsproducten van fenazonachtige pijnstillers (1-acetyl-1-methyl-2-fenylhydrazide (AMPH), 4-acetylaminoantipyrine (AAA), 4-formylaminoantipyrine (FAA)), carbamazepine-10,11-epoxide (omzettingsproduct van carbamazepine), O-desmethyltramadol (omzettingsproduct van tramadol), erythromicine-H₂O (omzettingsproduct van erythromicine) en O-desmethylvenlafaxine (omzettingsproduct van venlafaxine). De maximale concentraties van deze geneesmiddelen en omzettingsproducten in alle monsters varieerden van 0,008 µg/l voor oxcarbazepine tot 0,258 µg/l voor fenazon.

Afbeelding 2 geeft het aantal aangetroffen stoffen boven de rapportagegrens per watertype weer. Dit aantal en de concentraties waren doorgaans het hoogst in oppervlaktewater, gevolgd door ruw water, voorbehandeld oppervlaktewater en oeverfiltraat. In drinkwater werden nauwelijks geneesmiddelen aangetroffen; alleen in het geproduceerde drinkwater van oeverfiltraat spoortjes fenazon en een omzettingsproduct van fenazonachtige geneesmiddelen.

De voorbehandelingsmethoden voor drinkwater (zoals snelle zandfiltratie, duinpassage en opslag in spaarbekkens, de



Afb. 3: De concentratieverhouding tussen omzettingproduct en moederstof (O-desmethyltramadol versus tramadol, O-desmethylvenlafaxine versus venlafaxine, carbamazepine-10,11-epoxide versus carbamazepine in oppervlaktewater). Het aantal observaties in oppervlaktewater en voorbehandeld oppervlaktewater is tussen haakjes weergegeven.

passage van de rivieroever en verschillende oxidatie-, sorptie- en filtratietechnieken) blijken over het algemeen tot een aanzienlijke afname te leiden of zelfs tot totale verwijdering van de geneesmiddelen en omzettingsproducten.

De concentraties van fenazon en het omzettingsproduct AMPH bleken in het oeverfiltraat significant (respectievelijk 4 tot 15 maal en 3 tot 6 maal) hoger dan in het oppervlaktewater, terwijl de consumptie van fenazonachtige geneesmiddelen⁹⁾ juist afnam. Doordat de passage van water in rivieroevers gepaard gaat met variabele verblijftijden van maanden tot vele jaren en retentie van stoffen in de bodem kan optreden, bestaat het vermoeden dat deze hogere concentraties een gevolg zijn van de hogere consumptie en concentraties in het oppervlaktewater enkele decennia geleden. Waarschijnlijk is hier sprake van een na-ijleffect en zullen de concentraties dus op termijn afnemen. Dit betekent ook dat stoffen die pas sinds kort in het water zitten, in de toekomst in het oeverfiltraat terecht kunnen komen.

Geneesmiddelen en omzettingsproducten

De concentraties van de moederstoffen en de omzettingsproducten zijn in dezelfde orde grootte (zie afbeelding 3). Bovendien zijn deze gevonden omzettingsproducten farmacologisch actief, waarbij de werkzaamheid van het omzettingsproduct desmethyltramadol zelfs vier keer zo groot is als die van de moederstof¹⁰⁾. Het is dus relevant om naast geneesmiddelen ook omzettingsproducten in de watercyclus te bestuderen. De verhouding tussen moederstof en omzettingsproduct voor fenazonachtige geneesmiddelen is hier buiten beschouwing gelaten, omdat deze omzettingsproducten kunnen ontstaan uit meerdere fenazonachtige geneesmiddelen, die niet allemaal zijn opgenomen in het analysepakket. Afbeelding 3 laat tevens zien dat de spreiding in de verhouding tussen de

moederstoffen en de omzettingsproducten gering is in watermonsters. Voor O-desmethylvenlafaxine is de concentratie bijvoorbeeld altijd tussen de 127 en 207 procent van venlafaxine. Dit betekent dat op basis van de concentratie van een moederstof met voldoende kennis van deze verhouding voor een bepaald watertype de concentratie van een omzettingsproduct kan worden geschat.

Risicobeoordeling

De concentraties van de aangetroffen stoffen in oppervlaktewater, ruw water en drinkwater liggen ver beneden de signaleringswaarde van één microgram per liter, die is vastgesteld in het Drinkwaterbesluit voor organische verontreinigingen van antropogene oorsprong. In het Donau-, Maas- en Rijn-memorandum¹¹⁾ wordt echter een signaleringswaarde van 0,1 microgram per liter gehanteerd voor bioactieve stoffen, zoals geneesmiddelen. Van de onderzochte stoffen zijn alleen fenazonachtige stoffen aangetroffen in drinkwater. De afgeleide gezondheidskundige grenswaarde ligt ruim een factor 500 hoger dan de aangetroffen maximale concentraties in drinkwater (zie tabel). Dit betekent dat de aanwezigheid van deze stoffen geen aanleiding geeft tot zorg over de humane gezondheid.

Ook de concentraties van de aangetroffen groepen geneesmiddelen en omzettingsproducten in oppervlaktewater en ruw water blijven ver onder de gezondheidskundige (groeps)grenswaarde. Het RIVM kwam tot dezelfde conclusie voor drugs en kalmeringsmiddelen in drinkwater. Ook in dit onderzoek - waarbij dezelfde monsters zijn gebruikt - werd voor stoffen die tot dezelfde chemische groep behoren en waarvan het werkingsmechanisme vergelijkbaar is, een gezondheidskundige grenswaarde afgeleid voor de groep⁶⁾. Toenemend geneesmiddelengebruik (door onder andere de vergrijzing

en lagere rivierafvoeren (door klimaatverandering) kunnen leiden tot aanzienlijk hogere concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater. Dit betekent dat het meten en beoordelen van geneesmiddelen en hun afbraakproducten in (bronnen van) drinkwater relevant blijft.

Discussie

Deze studie laat zien dat naast geneesmiddelen ook hun omzettingsproducten in vergelijkbare concentraties voorkomen in de waterketen. Om die reden is het relevant naast geneesmiddelen ook hun omzettingsproducten te meten en te evalueren. De gevonden stoffen worden grotendeels of geheel verwijderd in het drinkwaterproductieproces. Een nieuw aspect is dat deze analyse rekening houdt met stapeling van toxicologische effecten van stoffen (additieve effecten) door het opstellen van gezondheidskundige grenswaarden voor groepen stoffen met eenzelfde werkingsmechanisme. Deze benadering is een aanvulling op de huidige risicobeoordeling die plaatsvindt op basis van individuele stoffen. Hierbij wordt weliswaar door middel van een veiligheidsfactor rekening gehouden met onzekerheden rondom toxiciteit, maar niet expliciet met mogelijke cumulatieve effecten van meerdere stoffen tegelijk. Bij wetenschappers en beleidsmakers bestaat momenteel echter veel aandacht voor de beoordeling van deze cumulatieve effecten. De gevolgde benadering wordt onder meer voorgesteld door Kortenkamp *et al*¹²⁾, die in opdracht van de Europese Commissie de wetenschappelijke kennis en regelgeving over het omgaan met mengseltoxiciteit in beeld hebben gebracht. Zij stellen vast dat op dit moment voldoende kennis is om de risico's voor de mens en het milieu ten gevolge van de gecombineerde blootstelling aan meerdere stoffen te beoordelen. Het vertalen van deze wetenschappelijke kennis

in toepasbare regelgeving is echter niet eenvoudig en vraagt nog aanzienlijke inspanningen. Zo zijn deze uitgebreide analyses kostbaar, is deels onbekend welke stoffen moeten worden geanalyseerd en zijn geen methoden beschikbaar om al deze stoffen te analyseren.

Zoals in ieder monitoringsonderzoek is in deze studie een selectie van stoffen gemeten. Het is praktisch onmogelijk om het gehele complexe mengsel van microverontreinigingen in het water in detail te bepalen. Nader onderzoek naar verhoudingen tussen moederstoffen, metabolieten, andere omzettingsproducten of zelfs geneesmiddelen onderling kunnen zogenaamde 'gidsstoffen' opleveren. Op deze manier kunnen chemisch analytische data optimaal worden gebruikt.

LITERATUUR

- 1) Monteiro S. en A. Boxall (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev. Environmental Contamination Toxicology*, pag. 53-154.
- 2) Versteegh J., N. van der Aa en E. Dijkman (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM.
- 3) Benotti M., R. Trenholm, B. Vanderford, J. Holady, B. Stanford en S. Snyder (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science & Technology* nr. 43, pag. 597-603.
- 4) Bruce G., R. Pleus en S. Snyder (2010). Toxicological relevance of pharmaceuticals in drinking water. *Environmental Science and Technology* nr. 44, pag. 5619-5626.
- 5) Schriks M., M. Heringa, V. Kooij, P. de Voogt en A. van Wezel (2010). Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Research* nr. 44, pag. 461-476.
- 6) Van der Aa M., E. Dijkman, B. van de Ven, A. Versteegh, E. Emke, R. Helmus, P. de Voogt, R. Bijlsma en F. Hernández (2011). Drugs en kalmeringsmiddelen in het oppervlaktewater. *H₂O* nr. 14/15, pag. 4-6.
- 7) De Jongh C., P. Kooij, P. de Voogt en T. ter Laak (2012). Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Sci. Total. Environ.* nr. 427-428, pag. 70-77.
- 8) Puijker L., T. van Leerdam en A. van Wezel (2008). Chemische screening van grondwater voor drinkwaterbereiding. *H₂O* nr. 18, pag. 43-46.
- 9) Reddersen K., T. Heberer en U. Dunnbier (2002). Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere* nr. 49, pag. 539-544.
- 10) National Library of Medicine (2011). *DailyMed - Current Medication Information*.
- 11) Wirtz F. (2009). Danube, Meuse and Rhine Memorandum 2008. *Environmental Science and Pollution Research International* 16, S112-115.
- 12) Kortenkamp A., T. Backhaus en M. Faust (2009). State of the art report on mixture toxicity, a critical appraisal of published scientific literature, part 1. The School of Pharmacy, University of London, pag. 166.

Overzicht van geëvalueerde stoffen in oppervlaktewater, het ruw water en drinkwater, de indicatieve (groeps)grenswaarde voor drinkwater, de somconcentratie en het berekende quotiënt van somconcentratie en indicatieve (groeps)grenswaarde. Voor elke stof(groep) zijn de hoogste waarden van de watermonsters weergegeven.

groep	grenswaarde (µg/L)	somconcentratie oppervlaktewater (µg/l)	quotiënt oppervlaktewater	somconcentratie ruw water (µg/l)	quotiënt ruw water	somconcentratie drinkwater (µg/l)	quotiënt drinkwater
carbamazepine + carbamazepine-10,11-epoxide + oxcarbazepine	56	0,164	0,003	0,064	0,001	-	-
fenazon + propyfenazon + dimethylaminofenazon + AMPH + AAA + FAA	35	0,431	0,01	0,537	0,02	0,054	0,002
tramadol + O-desmethyltramadol	6	0,185	0,03	0,053	0,009	-	-
venlafaxine + O-desmethylvenlafaxine	19	0,171	0,01	0,013	0,0007	-	-
atenolol + metoprolol + sotalol	25	0,232	0,009	0,016	0,0006	-	-