



Worden waterorganismen ziek van humane geneesmiddelen?

ANJA DERKSEN, AQUA-SENSE

GERARD RIJS, RIZA

WALTER JÜLICH, RIWA

Na gebruik belanden humane geneesmiddelen of de hieruit gevormde metaboliëten (afbraakproducten) in het watermilieu. Over de aanwezigheid en de effecten, en daarmee van het risico, van restanten van deze geneesmiddelen voor waterorganismen is weinig bekend. Recente onderzoeken in het buitenland tonen aan dat lage concentraties humane geneesmiddelen in stedelijk rioolwater, oppervlaktewater, grondwater en zelfs drinkwater meetbaar zijn. Veel reden tot ongerustheid voor de mens via inname van drinkwater hoeft er niet te bestaan. Of dit ook gezegd kan worden over de potentiële nadelige effecten op het watermilieu valt te betwijfelen. Onlangs adviseerde de Gezondheidsraad de potentiële risico's voor waterorganismen niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven. Nadere aandacht lijkt gerechtvaardigd.

De Gezondheidsraad³⁾ heeft bij het opstellen van haar advies mede gebruik gemaakt van een literatuurstudie naar de emissie en aanwezigheid van humane geneesmiddelen in watersystemen en de mogelijke risico's voor de mens en waterorganismen. Deze studie¹⁾ is uitgevoerd door het adviesbureau AquaSense in opdracht van de Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA) en het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA). Met deze studie is een beter inzicht ontstaan in de potentiële probleemvelden en mogelijke probleemstoffen binnen de zeer diverse stofgroep humane geneesmiddelen.

De volgende vragen stonden hierbij centraal:

- Welke gehalten aan humane geneesmiddelen zijn aangetoond in riool-, oppervlakte-, grond- en drinkwater?
- Wat zijn de potentiële risico's van lage concentraties geneesmiddelen in het watermilieu voor mens en waterorganismen?
- Wat is bekend over de ecotoxiciteit van humane geneesmiddelen?
- Wat zijn de mogelijke probleemstoffen die prioritair aandacht behoeven en welke selectiecriteria liggen hieraan ten grondslag?
- Wat is de wetgeving ten aanzien van ecotoxicologische aspecten bij toelating van humane geneesmiddelen in Nederland, de Europese Unie en de Verenigde Staten?

Deze studie beperkte zich tot uitsluitend de humane geneesmiddelen. Voor diergeneesmiddelen en medicinale veevoederadditieven wordt momenteel een separate literatuurstudie uitgevoerd²⁾ vanwege de afwijkende emissieroute naar oppervlaktewater.

Diversiteit aan stofgroepen

Humane geneesmiddelen betreffen een hele diverse groep stoffen. De in de literatuur beschreven belangrijkste groepen van stoffen zijn de fibraten, β -blokkers, anti-epileptica, analgetica, cytostatica, antibiotica, anti-depressiva, bronchospasmodica, joodhoudende röntgencontrastmiddelen en de hormonale stoffen. Deze laatste groep krijgt vanwege de vermeende hormoonontregelende werking al de nodige aandacht in andere onderzoeken en is daarom in deze literatuurstudie buiten beschouwing gelaten.

Op basis van criteria als het jaarlijks verbruik in Nederland, de buitenlandse meetgegevens, de afbreekbaarheid, de (beschikbare) ecotoxicologische gegevens en andere beweegredenen als de representativiteit (per hoofdgroep één type geneesmiddel) en bekendheid bij het grote publiek zijn uit de duizenden werkzame stoffen en metaboliëten vijftien³⁾ humane geneesmiddelen als aandachtstof

Tabel 1: Geselecteerde aandachtstoffen binnen de groep 'humane geneesmiddelen'

hoofdgroep	toepassing	actieve stof
fibraten	cholesterol- en triglyceride-reducerende middelen bij hart- en vaatziekten	* Bezafibraat * Gemfibrozil * Clofibraat
betablokkers	middelen tegen hoge bloeddruk en andere hartklachten	* Metropolol
anti-epileptica	middelen tegen epileptie	* Carbamazepine * Valproïnezuur
analgetica	pijnstillende middelen	* Acetylsalicylzuur * Paracetamol * Naproxen * Ibuprofen * Diclofenac
oncolytica	middelen die gebruikt worden bij de behandeling van kanker	* Cyclofosfamide * Bleomycine * Cisplatine
antibiotica	* Tetracyclines * Macrolides * breedwerkende Penicillines * Fluorochinolonen * Nitrofuranen * Cefalosporines * Sulfonamiden	* Doxycycline * Erythromycine * Amoxicilline * Ciprofloxacine * Nitrofurantoïne * Cefalexine * Sulfamethoxazol * Diazepam
anti-depressiva joodhoudende röntgencontrastmiddelen	middelen tegen depressies middelen gebruikt bij diagnosedoeleinden	* Iopromide * Iopamidol * Diatrizoaat

geselecteerd (zie tabel 1 voor toepassing van deze middelen). Opgemerkt dient te worden dat deze lijst van aandachtstoffen niet gelijk hoeft te zijn aan de top twintig van (potentiële) probleemstoffen, die prioritair aandacht behoeven. Alleen voor deze aandachtstoffen is een (beperkte) risico-evaluatie uitgevoerd.

Aanwezigheid in het watermilieu

Metingen naar de aanwezigheid van geneesmiddelen in het watermilieu hebben voornamelijk in het buitenland plaatsgevonden (Duitsland en in mindere mate Zwitserland, Brazilië en de Verenigde Staten). In Nederland zijn slechts éénmaal gerichte metingen naar geneesmiddelen in het watermilieu uitgevoerd¹⁾. Totaal zijn in de geraadpleegde literatuur meetgegevens van 85 verschillende geneesmiddelen en tien metabolieten gerapporteerd. Dit is slechts een uiterst gering percentage van de duizenden toegelaten werkzame stoffen, die als humane geneesmiddelen worden toegepast. Het blijkt dat het gebruik van humane geneesmiddelen leidt tot aantoonbare concentraties in rioolwater, effluent van rwzi's, oppervlaktewater, grondwater en drinkwater, welke kunnen variëren van enkele ng/l tot enkele µg/l. In rwzi-effluenten en in oppervlaktewater zijn bijna alle beschouwde geneesmiddelen aangetroffen. In oppervlaktewater liggen de concentraties van de meeste humane geneesmiddelen tussen de detectielimiet en enkele honderden ng/l. De hoogte van de aangetoonde gehalten geneesmiddelen hangt in sterke mate samen met het aandeel rwzi-effluent of ongezuiverd stedelijk rioolwater dat op het betreffende oppervlaktewater wordt geloosd.

Deze concentraties in het oppervlaktewater zijn in dezelfde ordegrootte als in de literatuur beschreven concentraties van pesticiden. Omdat geneesmiddelen het hele jaar door gebruikt worden, zullen de jaarlijkse

vrachten aan geneesmiddelen echter hoger zijn dan die van pesticiden. De verwachting is dan ook dat waterorganismen langdurig, mogelijk zelfs levenslang, blootgesteld worden aan (zeer) lage concentraties van meerdere humane geneesmiddelen en de hieruit gevormde metabolieten.

Potentiële risico's voor mens

Omdat in het buitenland incidenteel residuen van geneesmiddelen (enkele ng/l) in drinkwater zijn aangetroffen, doet zich de vraag voor of dat een risico voor de mens oplevert. Hoewel deze vraag niet nader onderzocht is, lijkt er niet veel aanleiding tot ongerustheid te bestaan. De achterliggende gedachte hierbij is dat de marge tussen de voor de mens therapeutische dosis bij gebruik en de inname van incidenteel zeer geringe hoeveelheden aan humane geneesmiddelen bij consumptie van drinkwater zeer groot (meer dan 10⁶) is. Overigens zijn in Nederland tot nu toe geen geneesmiddelen in drinkwater aangetoond¹⁾.

Potentiële risico's voor waterorganismen

Voor in het oppervlaktewater levende organismen zijn door de continue blootstelling aan lage concentraties geneesmiddelen, althans in theorie, de volgende negatieve effecten mogelijk:

- ecotoxicologische effecten, die inzichtelijk kunnen worden gemaakt door beschikbare biologische testen zoals acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit;
- effecten, die een gevolg zijn van de specifieke farmacologische werking van het type geneesmiddel op niet-doel organismen (zoals beïnvloeding van het hormoon- en immuunsysteem);
- resistentie-ontwikkeling van micro-organismen.

In de literatuur zijn 456 ecotoxicologische

gegevens voor 76 stoffen en zes metabolieten gevonden. Deze gegevens hebben met name betrekking op acute toxiciteitstesten met een aantal standaardorganismen (bacterie, alg en watervlo). Chronische ecotoxiciteitsgegevens werden slechts beperkt gevonden. In de praktijk moet echter rekening worden gehouden met een langdurige blootstelling van waterorganismen aan meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd. Verder is het aannemelijk dat - evenals bij hormoonontregelende stoffen - geneesmiddelen door hun vaak specifieke werkingmechanismen ook niet-doel (water)organismen kunnen beïnvloeden op een wijze overeenkomstig de therapeutische werking bij de mens. Biologische testmethoden, die specifiek ontwikkeld zijn voor het aantonen van dergelijke effecten, zijn naast die voor hormoonontregeling momenteel niet beschikbaar. De gangbare acute toxiciteitstoetsen zijn naar verwachting ontoereikend voor het opsporen van potentiële chronische en specifieke effecten voor waterorganismen ten gevolge van de aanwezigheid van residuen humane geneesmiddelen in het (water)milieu.

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

Risico-evaluatie aandachtstoffen

Uit een nadere beschouwing van de aandachtstoffen blijkt dat vanwege de zeer beperkt beschikbare en voornamelijk op acute toxiciteitstesten betrekking hebbende ecotoxicologische informatie het momenteel niet goed mogelijk is om een verantwoorde ecotoxicologische risicoinschatting van geneesmiddelen voor het watermilieu te maken. Het ont-

Tabel 2: Overzicht van de beschikbare informatie voor één of meerdere werkzame stoffen per groep geneesmiddel.

groep geneesmiddel	verbruik als humaan geneesmiddel*	concentratie in oppervlaktewater	biologische afbreekbaarheid	ecotoxicologische gegevens in literatuur aangetroffen**
fibraten/β-blokkers	+	+	-	a, b
anti-epileptica	+	+	-	a, b
analgetica	++	-	+	a, b
oncolytica	-	-	-	a, c
antibiotica	-	-	-	a, b, c
anti-depressiva	?	?	?	d
röntgencontrastmiddelen	?	++	--	a, b

* ++ = zeer hoog, + = hoog, - = laag, -- = zeer laag en ? = niet bekend
** a = acute toxiciteit, b = chronische toxiciteit, c = genotoxiciteit en d = specifieke farmacologische werking.

breekt met name aan chronische toxiciteitsgegevens en aan specifieke farmacologische effectgegevens. In tabel 2 wordt per groep geneesmiddel globaal aangegeven welke informatie voor één of meerdere van de stoffen uit deze groep in de literatuur is aangetroffen.

Twee stoffen, te weten Clofibrinezuur (een metaboliet van de hart- en vaatmiddelen Clofibrat en Etofibrat) en het anti-epilepticum Carbamazepine, vallen op doordat ze in vrijwel alle watermatrices in hoge concentraties worden aangetroffen. Beide stoffen zijn slecht afbreekbaar. Over de ecotoxiciteit van deze middelen is niet of nauwelijks iets in de openbare literatuur teruggevonden.

Analgetica worden veel gebruikt en zijn dan ook in hoge concentraties aangetroffen in rioolwater, rwzi-effluenten en in oppervlaktewater. De meeste analgetica zijn echter goed afbreekbaar.

Ondanks de zeer laag aangetoonde concentraties in oppervlaktewater verdienen de oncolytica zeker aandacht, vanwege de specifieke farmacologische werkingsmechanismen en de slechte afbreekbaarheid van enkele oncolytica.

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

Over de aanwezigheid van antidepressiva in het milieu is nagenoeg niets bekend. Wel is ecotoxicologisch onderzoek verricht naar antidepressiva. De zogenaamde 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitors' blijken bij lage concentraties al een effect te hebben op de reproductie van mosselen.

Joodhoudende röntgencontrastmiddelen worden in zeer hoge concentraties (tot 100 $\mu\text{g/l}$) in het watermilieu aangetroffen. De biologische afbreekbaarheid van deze stoffen is zeer gering. Acute toxicologische effecten werden niet waargenomen tot 10 g/l in testen met bacteriën, algen, kreeftachtigen en vissen. Ook de chronische toxiciteit voor één testorganisme blijkt laag te zijn.

Wetgeving

In enkele Europese richtlijnen is vastgelegd dat in beginsel alleen geregistreerde geneesmiddelen mogen worden toegepast. Voor (verlenging van) registratie is een hele reeks van onderzoeken noodzakelijk, waarbij met name wordt gelet op de werkzaamheid van de stof en eventueel negatieve neveneffecten op de mens. Een wettelijke basis ontbreekt nog, evenals officiële richtlijnen om de mogelijke risico's voor het watermilieu tengevolge van het gebruik van humane geneesmiddelen te bepalen. Momenteel wordt binnen de EU

gewerkt aan een dergelijke richtlijn voor het reguleren van de benodigde informatie bij het beoordelen van de milieurisico's. De huidige EU-conceptrichtlijn¹⁾ houdt in dat allereerst een berekening moet worden gemaakt over de verwachte milieuconcentratie (in oppervlaktewater) op basis van gegevens over het te verwachte verbruik en de fysische / chemische eigenschappen van het geneesmiddel. Indien bekend worden ook gegevens over de afbraak onder milieumstandigheden meegenomen. Als de berekende concentratie (Predicted Environmental Concentration PEC) een bepaalde grenswaarde (0,01 $\mu\text{g/l}$) overschrijdt, is een ruwe ecotoxicologische risico-beoordeling noodzakelijk. Ligt de berekende concentratie lager dan deze grenswaarde, dan is geen aanvullende ecotoxicologische informatie vereist. Bij de ruwe ecotoxicologische risicobeoordeling wordt een PNEC (Predicted No Effect Concentration) uitgerekend op basis van acute toxiciteit gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000. Als de ratio PEC/PNEC groter is dan 1, is een gedetailleerd aanvullende ecotoxicologische risicobeoordeling vereist. Zoals gezegd wordt in de huidige EU-conceptrichtlijn ervan uitgegaan dat bij concentraties onder de voorgestelde grenswaarde van 0,01 $\mu\text{g/l}$ geen negatieve effecten voor waterorganismen te verwachten zijn. Het is de vraag of deze aanname correct is. Evenals bij stoffen met hormoonontregelende werking is het aannemelijk te veronderstellen dat geneesmiddelen door de specifieke farmacologische werkingsmechanismen al bij zeer lage concentraties nadelige effecten bij waterorganismen zouden kunnen veroorzaken. Ook is het de vraag of een risicobeoordeling door alleen gebruik te maken van acute toxiciteitsgegevens wel zinvol is voor het vaststellen van potentiële risico's voor waterorganismen, die gedurende lange tijd (mogelijk zelfs levenslang) blootgesteld zijn aan (zeer) lage concentraties aan meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd.

Aandacht gerechtvaardigd

Humane geneesmiddelen zijn aanwezig in aantoonbare concentraties afnemend van $\mu\text{g/l}$ tot ng/l gaandeweg de emissieroute in- en effluenten van rwzi's, oppervlaktewater, grondwater en incidenteel drinkwater. Tot nu toe is weinig aandacht besteedt aan de potentiële risico's voor de mens en waterorganismen ten gevolge van de residuen geneesmiddelen in het watermilieu.

Zeker voor waterorganismen rechtvaardigt de kennislacune omtrent het verbruik, verspreiding en chronische toxiciteit van de werkzame stoffen (en de hieruit gevormde metabolieten) nader onderzoek naar potentiële effecten, die de gezondheid van waterorganismen nadelig kunnen beïnvloeden. Hierbij kan ook gedacht worden aan de mogelijke specifieke

ke farmacologische werking van geneesmiddelen op niet-doel organismen. Monitoring van daadwerkelijk in het veld optredende effecten lijkt weinig kans op succes te hebben, omdat te verwachten valt dat het effect vooralsnog aan de waarneming zal ontsnappen dan wel niet met één of meerdere humane geneesmiddelen causaal in verband te brengen is. Beter is het milieurisico vooraf, bijvoorbeeld bij de toelating van het humane geneesmiddel, in te schatten op basis van een berekening van de blootstellingsconcentratie in combinatie met ecotoxicologische meetgegevens. Deze gegevens dienen dan evenwel aan te sluiten op de blootstellingsduur in het watermilieu en op de tijd die nodig is voor het tot expressie komen van een algemeen (chronisch) toxicologisch effect of een specifiek farmacologisch effect. In aanvulling hierop kan een chemische monitoring meer inzicht geven in de daadwerkelijke concentraties in verschillende watermatrices. 

LITERATUUR:

- 1) Derksen A., G. van Eijnatten, J. Lahr, P. van der Linde en A. Kroon (2000). Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. RIWA/RIZA-rapport 2000.051
- 2) EMEA (2001). Draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-gmo) containing medicinal products for human use. DIA workshop on Environmental Risk Assessment of non-GMO Pharmaceuticals op 12 en 13 februari 2001 in Londen.
- 3) Gezondheidsraad (2001). Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement. Gezondheidsraadrapport 2001/17.
- 4) Jongbloed R., C. Kan, V. Blankendaal en R. Bernhard (2001). Milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in oppervlaktewater. RIZA-rapport (in voorbereiding).
- 5) Mons M., J. van Genderen en A. van Dijk-Looijaard (2000). Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. RIWA/VEWIN/Kiwa-rapport.