

## **Afname geneesmiddelenconcentraties na inname Maaswater: verdunning of verwijdering?**

*Niels Hartog (KWR), Peter van Diepenbeek (Waterleiding Maatschappij Limburg)*

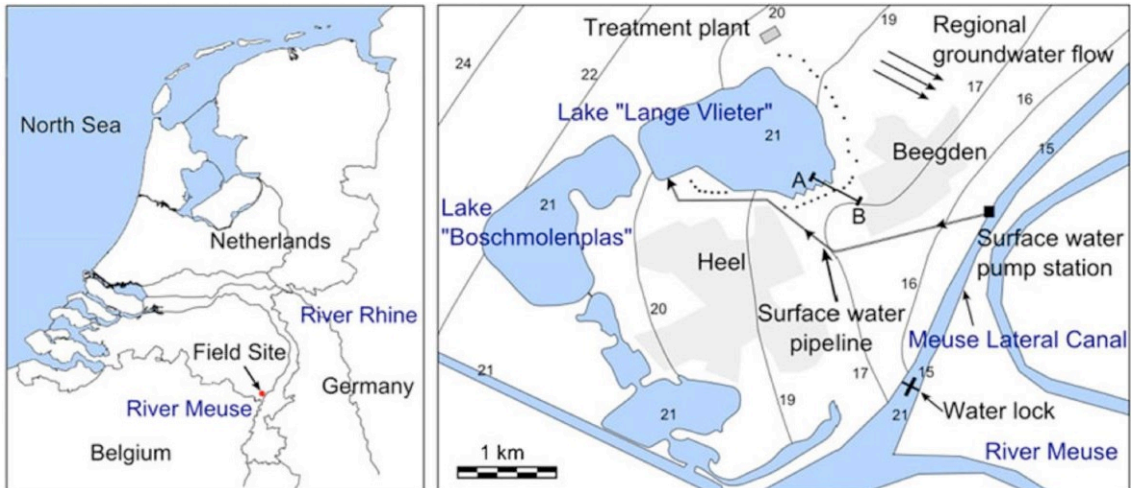
Drinkwaterbedrijf WML neemt bij waterproductiebedrijf Heel, Maaswater in voor de productie van drinkwater. Het ingenomen water verblijft gemiddeld circa 1,5 jaar in het procesbekken 'De Lange Vlieter'. Na oeverinfiltratie en bodempassage wordt het water gewonnen door 29 ontrekkingsputten en verder gezuiverd tot drinkwater. In de loop van het zuiveringsproces nemen de geneesmiddelconcentraties af door verwijdering en door verdunning met grondwater. Dit onderzoek laat zien hoe de verdunning en verwijdering die optreedt in de verschillende processtappen is te kwantificeren. Dit is van belang om het zuiveringsrendement in de verschillende stappen te kunnen bepalen.

In toenemende mate heeft de aanwezigheid van geneesmiddelen in het ingelaten Maaswater de aandacht van Waterleidingbedrijf Limburg (WML) en sinds 2010 heeft WML op meerdere locaties in het productieproces analyses op de aanwezige geneesmiddelen laten uitvoeren. In een uitgebreide studie naar de aanwezigheid van geneesmiddelen en afbraakproducten daarvan in 2011 en 2012 is vastgesteld dat bij de inlaat in het Lateraalkanaal (vlak bij Roermond, zie afbeelding 1) de totale geneesmiddelenconcentraties kunnen oplopen tot enkele microgrammen per liter. In extreem droge periodes kan de concentratie toenemen tot waarden boven 10 µg/l [1]. Op basis van demografische en klimatologische ontwikkelingen is de verwachting dat deze concentraties in de toekomst nog verder kunnen oplopen [2].

In 2012 is onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om de belasting van de Maas en de Zuid-Limburgse beken met geneesmiddelen en afbraakproducten te verminderen en de drinkwaterbereiding te beschermen [3]. Voor de uiteindelijke belasting in het ruwwater, nu en in de toekomst, is het van belang de processen te kennen die in de verschillende processtappen leiden tot concentratieafnames voor verschillende stoffen. In het hier beschreven onderzoek [4] is daar een eerste beschouwing van gemaakt.

### **Bemonstering**

Drinkwaterproductiebedrijf Heel van WML neemt uit het Lateraalkanaal Maaswater in. Incidenteel werd tot 2013 ook water ingenomen uit de Boschmolenplas. Via een leiding gaat het water naar het procesbekken De Lange Vlieter, waar het gemiddeld circa 1,5 jaar blijft (afbeelding 1). Na oeverinfiltratie en bodempassage wordt het water via 29 ontrekkingsputten gewonnen, verzameld in twee ruwwatersecties – Galgenberg, en Langven en Reut – en verder gezuiverd. De winvelden Langven en Reut zijn beide op dezelfde ruwwaterleiding aangesloten en worden als één sectie beschouwd.



**Afbeelding 1. Overzicht van productielocatie Heel [5]**

Tussen 2010 en 2013 zijn er op verschillende monsterpunten bij de winlocatie watermonsters genomen (afbeelding 2). Het grootste deel van de bemonsteringen vond plaats in 2012 en 2013, op het inlaatwater, het water in De Lange Vlieter, het ruwwater en het reinwater (tabel 1). In de monsters zijn de concentraties van de geneesmiddelen bepaald. De interpretatie van die analyses wordt hier gepresenteerd.

**Tabel 1. Aantal monsternames (2010-2013) van geneesmiddelen per proceslocatie**

Proceslocatie	Aantal monsters
Inlaatwater	24
Hoofdbekken De Lange Vlieter	7
2 Ruwwater Secties	13
Reinwaterleiding	9



**Afbeelding 2. Overzicht van De Lange Vlieter en de ligging van de twee ruwwatersecties Galgenberg en Langven en Reut, waarin het onttrokken water uit verschillende putten wordt verzameld bij productielocatie Heel.**

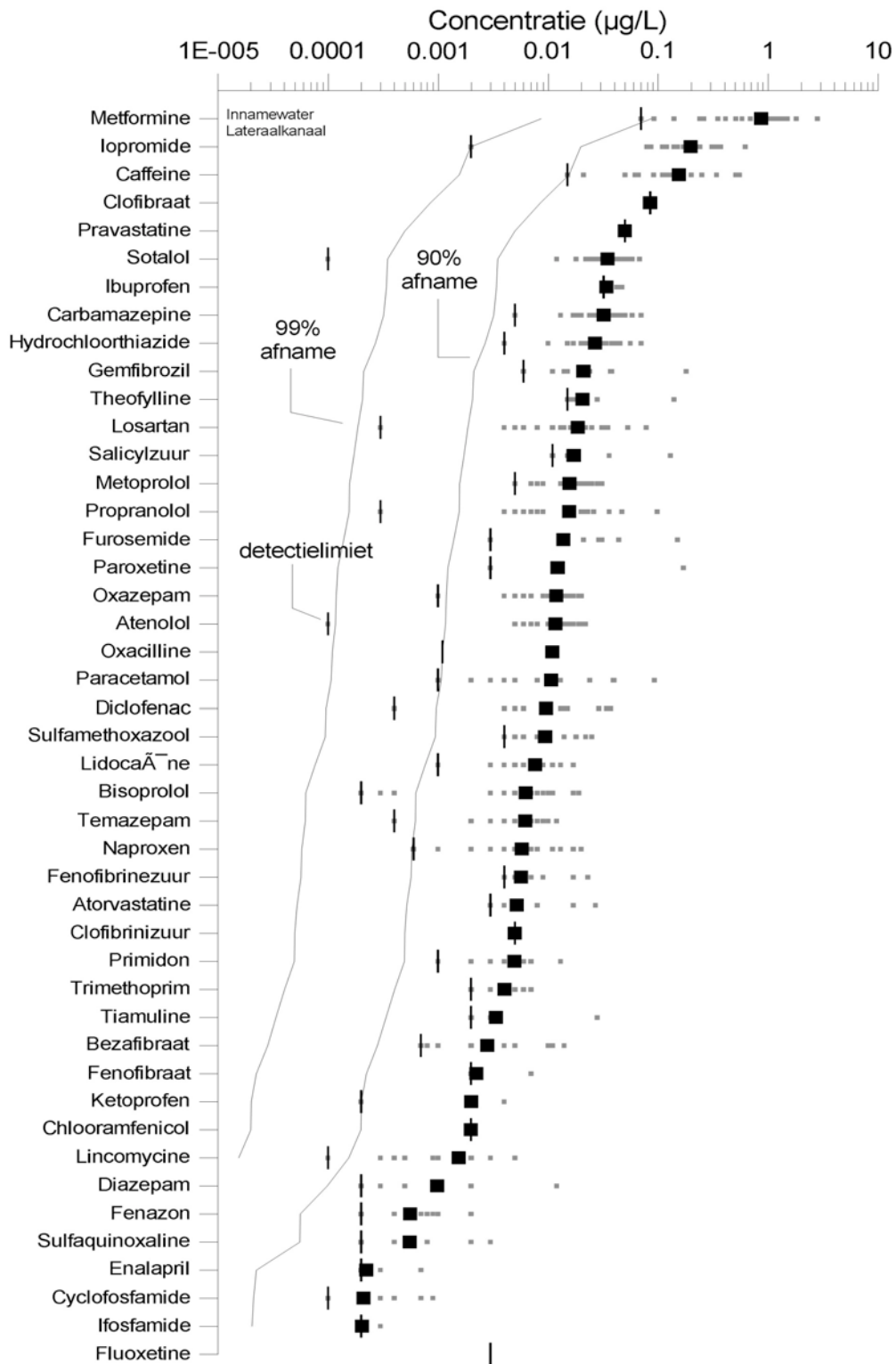
### **Geneesmiddelenconcentraties van het ingelaten Maaswater: variatie, gemiddelden en detectielimieten**

De gemiddelde concentraties voor de individuele geneesmiddelen in het innamewater bestrijken een grote range van minder dan 1 ng/l tot 1 µg/l, maar ook de grote temporele variatie voor individuele bepalingen valt op (afbeelding 3).

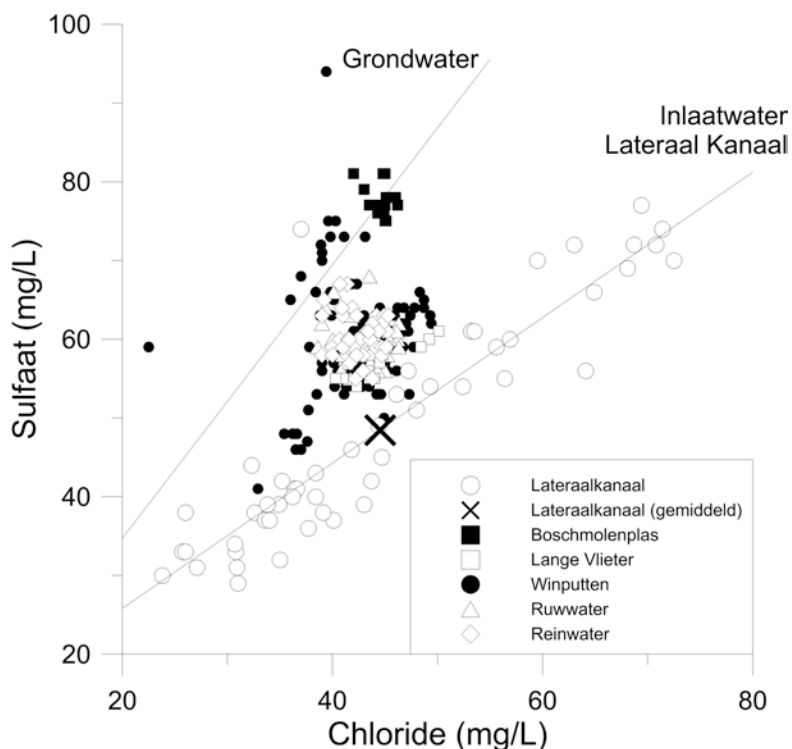
Metformine, iopromide en cafeïne komen gemiddeld in de hoogste concentraties (0,1–1 µg/l) voor. Naast de sterke verschillen in gemiddelde concentraties, verschillen ook de detectielimieten voor de verschillende geneesmiddelen met orden van grootte. Zo vallen de relatief hoge detectielimieten (0,01–0,1 µg/l) voor clofibrat en pravastatine op. Hierdoor varieert de mate waarin voor individuele stoffen de afname bepaald kan worden ook sterk. Voor de meeste stoffen is het niet mogelijk een afname van meer dan 90% te kwantificeren omdat de restconcentratie dan tot onder de detectielimiet daalt. Voor slechts een enkele stof (sotalol en atenolol, afbeelding 3) is wel een afname van meer dan 99% te bepalen. In de presentatie en verwerking van de data wordt voor concentraties die onder de detectielimiet vallen, de detectielimiet als concentratie aangehouden. Immers, het is niet vast te stellen in welke mate de daadwerkelijke concentratie onder de detectielimiet ligt.

### **Verdunning van ingelaten water door lokaal grondwater**

Afname van geneesmiddelenconcentraties kan twee oorzaken hebben: 1) verdunning door menging met lokaal grondwater; 2) verwijderingsprocessen zoals afbraak en adsorptie. Bij verdunning van het innamewater worden alle opgeloste stoffen, dus ook de geneesmiddelen, in gelijke mate verdund. Voor het bepalen van de mate van verdunning is in deze studie gekeken naar de afname van de chloride- en sulfaatconcentraties. Hierbij is gebruik gemaakt van het verschil in de chloride-sulfaat-verhouding in het innamewater enerzijds en in het grond- en Boschmolenplaswater anderzijds (afbeelding 4).



**Afbeelding 3. Geneesmiddelenconcentraties in het innamewater (2010-2013) logaritmisch uitgezet**  
 Geneesmiddelen zijn gesorteerd van hoogste naar laagste gemiddelde concentraties (zwarte vierkanten).  
 Kleine grijze vierkanten: individuele metingen; verticale strepen: detectielimiet; lijnen: 90% respectievelijk  
 99% concentratieafname, te bepalen wanneer de restconcentratie hoger is dan de detectielimiet.



**Afbeelding 4. De verhouding tussen de chlorideconcentratie (x-as) en de sulfaatconcentratie (y-as) voor verschillende monsterlocaties** De lijnen geven de gemiddelde sulfaatconcentratie weer bij een bepaalde chlorideconcentratie, voor grondwater ( $[SO_4]=1,74 * [Cl]$ ) en voor het innamewater uit het Lateraalkanaal ( $[SO_4]= 0,92 * [Cl] + 7,36$ ).

Het gedrag van chloride en sulfaat wordt als conservatief (niet onderhevig aan verwijdering) beschouwd, wat op basis van de redoxcondities in De Lange Vlieter en het grondwater ook voor sulfaat aannemelijk is [5]. De vergelijkbare chloride-sulfaat-verhoudingen voor het water in de Boschmolenplas bevestigen dat deze plas volkomen grondwatergevoed is. Verdunning van het ingelaten water uit het Lateraalkanaal met ingelaten water uit de Boschmolenplas en de natuurlijke drainage van grondwater naar De Lange Vlieter draagt in het algemeen in belangrijke mate (29%, zie tabel 2) bij aan de verdunning van innamewater in De Lange Vlieter.

**Tabel 2. Overzicht van de gemiddelde mengverhouding van het innamewater uit het Lateraalkanaal en het lokale grondwater bij de verschillende processtappen, berekend uit de verhouding in chloride- en sulfaatconcentraties**

Monsterpunt	Verhouding		Monsters aantal
	Innamewater	Grondwater	
	%	%	
Innamewater Lateraalkanaal	100	-	102
Hoofdbekken Lange Vlieter	71	29	100
Ruwwater Galgenberg	60	40	16
Ruwwater Langven en Reut	51	49	16
Reinwater Helden	49	51	50

Aanvullende verdunning door het mengen met natuurlijk grondwater in onttrekkingsputten draagt verder bij aan de verdunning van het ruwwater. Op basis van alle beschikbare chloride- en sulfaatmonsters wordt de totale verdunning geschat op gemiddeld 40% voor de ruwwatersectie Galgenberg, op 49% voor de ruwwatersectie Langven en Reut en op 51% voor de uiteindelijke reinwaterlevering (tabel 2).

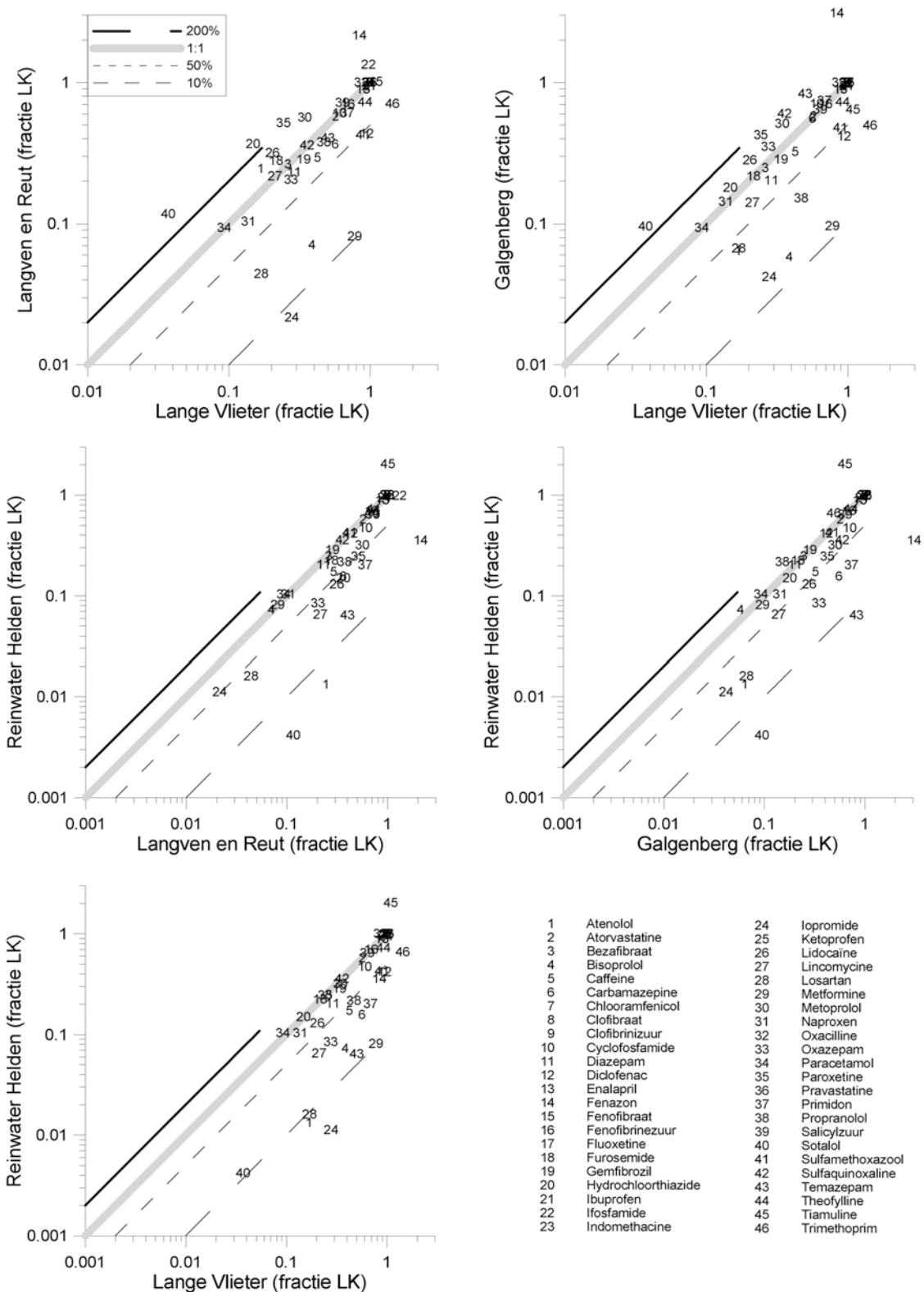
#### **Afname van geneesmiddelenconcentraties per processtap: verdunning of verwijdering?**

Gezien de relatief hoge polariteit van de geanalyseerde stoffen en de relatief hoge mate van doorspoeling van het systeem, is waarschijnlijk afbraak het belangrijkste verwijderingsproces. De mate van afbraak en adsorptie die optreedt in elke processtap is geneesmiddelfafhankelijk. Dit geldt niet voor de mate van verdunning: bij verdunning worden alle geneesmiddelen in gelijke mate mee verdund. Zoals we hierboven gezien hebben, kan uit de verhouding van de chloride- en sulfaatconcentraties de mate van menging met grondwater berekend worden, en daarmee de mate waarin geneesmiddelen worden verdund.

Samenvattend:

1. Een (medicinen)concentratieafname die verklaarbaar is uit de mate van menging met grondwater - bepaald met behulp van de chloride- en sulfaatconcentraties – is het gevolg van verdunning.
2. Een concentratieafname die groter is dan verwacht mag worden op basis van de mate van verdunning, wordt veroorzaakt door afbraak.
3. Als de (geneesmiddelen)concentratie hoger is dan op basis van verdunning verwacht mag worden, is er (ook) een andere bron (bijvoorbeeld grondwater) van deze geneesmiddelen.

Per geneesmiddel is de gemiddelde concentratie per monsterlocatie genormaliseerd ten opzichte van de gemiddelde concentratie in het innamewater. De gemiddeld resterende fractie van concentraties na elke processtap is per geneesmiddel weergegeven in afbeelding 5. Voor geneesmiddelen waarvan de concentratie vooral door verdunning afneemt, is de verwachting dat de relatieve concentratieafname voor al deze stoffen gelijk is. Immers, de mate waarin het oorspronkelijke innamewater gemengd is met grondwater, is voor alle geneesmiddelen uit dat innamewater gelijk. Voor het innamewater zijn de resterende fracties voor alle geneesmiddelen gelijk aan 1 (100%). Een resterende fractie van minder dan 1 voor een bepaald geneesmiddel geeft aan dat de gemiddelde concentratie gedaald is ten opzichte van het innamewater. Een resterende fractie groter dan 1 geeft aan dat de gemiddelde concentratie is gestegen. De gemiddeld resterende fracties van het grootste deel van de stoffen in de Lange Vlieter variëren tussen de 10% en 100% (ofwel tussen 0,1 tot 1). Paracetamol (34) en solatol (40) zijn hier met een gemiddelde verlaging tot beneden de 10% uitzonderingen op. Voor de ruwwatersecties zijn er wel meer stoffen met resterende fracties beneden de 10%, en in het reinwater zijn uiteindelijk de concentraties van twee stoffen, iopromide (24) en sotalol (40), zelfs tot beneden de 1% van die in het innamewater teruggebracht.



**Afbeelding 5. Resterende fracties aan geneesmiddelen op basis van de gemiddelde concentraties bij verschillende monsterlocaties uitgezet tegen elkaar**

Fracties zijn genormaliseerd op de gemiddelde concentraties in het innamewater uit het Lateraalkanaal (LK). De lijnen geven weer in welke mate de resterende fractie voor specifieke geneesmiddelen (aangegeven met nummer) van de ene naar de andere processtap is afgenomen (<100%), toegenomen (>100%) of gelijk gebleven (1:1) indien de detectielimiet reeds bereikt was.

In het vergelijken van de resterende fracties tussen verschillende processtappen kan de relatieve verandering in concentraties inzichtelijk worden gemaakt. Naar verwachting worden die resterende fracties met elke volgende processtap lager door verdere verdunning en afbraak. Voor stoffen waarbij dit op treedt, komen deze onder de 1:1 verhouding te liggen (afbeelding 5). Voor de ruwwatersecties zijn bisoprolol (4), iopromide (24), losartan (28) en metformine (29) het sterkst gereduceerd, tot minder dan 50% voor losartan zelfs tot minder dan 10% voor iopromide, ten opzichte van de resterende fracties in de Lange Vlieter. Aangezien deze reducties groter zijn dan op basis van de geschatte verdunning met grondwater verwacht kan worden (tabel 2), toont dit verwijdering tijdens bodempassage aan. Er zijn echter ook stijgingen van gemiddelde geneesmiddelenconcentraties. Hoewel deze grotendeels beperkt zijn tot maximaal een factor 2, vallen vooral de verhogingen van de gemiddelde concentraties aan fenazon (14) en sotalol (40) in de ruwwatersecties op. Mogelijk worden deze verhogingen veroorzaakt door het onttrekken van hiermee verontreinigd grondwater. Ondanks de sterkere verdunning met grondwater zijn veel van de gemiddelde concentraties gelijk gebleven (1:1) aan die in De Lange Vlieter. Dit zijn vooral de geneesmiddelen waarvoor de concentraties in De Lange Vlieter, of zelfs al in het innamewater van het Lateraalkanaal, beneden de detectielimiet lagen, en waarvoor de detectielimiet de concentratiewaarde 1 (100%) heeft gekregen. De werkelijke concentratieafname voor deze stoffen wordt hierdoor dus onderschat.

De gemiddeld resterende fracties van een aantal geneesmiddelen in het reinwater Helden zijn sterk verder gedaald in vergelijking tot de ruwwatersecties (afbeelding 5). Met name de sterke reductie tot onder 10% van atenolol (1), fenazon (14), sotalol (40), en temazepam (43) vallen op, en worden verklaard door de bovengrondse zuiveringsstappen die tussen het ruwwater en reinwater plaatsvinden. Voor een groot deel van de andere geneesmiddelen is de gemiddeld resterende fractie in het water van de ruwwatersecties identiek aan die in het reinwater. Deels komt dit doordat voor deze monsterlocaties de concentraties voor deze geneesmiddelen in beide processtappen reeds beneden de detectielimiet vielen, deels doordat er in de bestaande bovengrondse zuivering nauwelijks verdere verwijdering plaatsvindt. De verhoogde concentratie aan tiamuline (45) in het reinwater lijkt mogelijk herleidbaar tot het in 1 of enkele putten periodiek onttrekken van hiermee belast grondwater.

#### **Omgaan met sterk verschillende detectielimieten**

Zoals blijkt uit de analyse wordt de concentratieafname van individuele geneesmiddelen in de verschillende processtappen in variërende mate bepaald door verdunning en afbraak. Daarbij wordt voor veel geneesmiddelen de mogelijkheid om de concentratieafname te meten, begrensd door een relatief hoge detectielimiet.

Voor het bepalen van het zuiveringsrendement van een individuele processtap is het belangrijk de concentratieafname door verwijdering te scheiden van die door verdunning. Aangezien bij opeenvolgende processtappen de individuele concentraties van steeds meer stoffen onder hun detectielimiet liggen, kan de algehele bijdrage aan het zuiveringsrendement van elk van deze stappen niet zonder meer gekwantificeerd worden; de mate van verwijdering wordt progressief onderschat. De berekening van het zuiveringsrendement op basis van de reductie



van het totaal aan geneesmiddelenconcentraties wordt met name bepaald door de mate van reductie van een of meerdere stoffen met hoogste concentratie, metformine in dit geval (afbeelding 3).

Om tot een representatievere vergelijking van het zuiveringsrendement bij de verschillende processtappen te komen, zijn daarom per processtap alleen die stoffen meegenomen waarvoor de gemiddelde concentratie boven hun detectielimiet lag. Aanname daarbij is dat de gevoeligheid van stoffen voor verwijdering niet gerelateerd is aan hun detectielimiet. Logischerwijs neemt gedurende het hele proces het aantal geneesmiddelen waarvan de concentratie detecteerbaar is af. Ook blijkt dat de gemiddeld resterende fractie aan geneesmiddelen in De Lange Vlieter (71% ) vrijwel even groot is als op basis van de geschatte verdunning met grondwater (26%) te verwachten is. De concentratieverlaging door verwijderingsprocessen – zoals foto-oxidatie – tijdens verblijf in De Lange Vlieter is beperkt tot 3%, ofwel circa 10% van de totale verlaging.

**Tabel 3. Overzicht van gemiddelde verdunning en verwijdering van geneesmiddelen in de verschillende processtappen**

*De geschatte fractie aan innamewater uit het Lateraalkanaal is gebruikt om de bijdrage van verdunning aan de concentratieafname te bepalen. De waarden geven de totalen weer vanaf het innamewater tot en met de betreffende processtap.*

Parameter	Innamewater Lateraalkanaal	De Lange Vlieter	Ruwwater		Reinwater Helden
			Galgenberg	Langven en Reut	
Detecteerbare geneesmiddelen (n=46)	40 (87%)	29 (63%)	26 (57%)	29 (63%)	14 (30%)
Fractie LK innamewater	1	0,74	0,66	0,56	0,60
Fractie gemiddeld resterende concentraties	1	0,71	0,30	0,26	0,21
Gemiddelde afname van concentraties (%)	0%	29%	70%	74%	79%
Mate van verdunning (fractie)	-	0,26	0,34	0,44	0,40
Mate van verwijdering (fractie)	-	0,03	0,36	0,31	0,40
Bijdrage van verdunning (%)	-	90%	48%	59%	50%
Bijdrage van verwijdering (%)	-	10%	52%	41%	50%

In de ruwwatersecties Galgenberg, en Langven en Reut dragen verwijderingsprocessen tijdens bodempassage veel sterker bij aan de algehele verlaging van geneesmiddelconcentraties dan in De Lange Vlieter. Boven op de verdunning voor deze secties (0,44 en 0,34), zorgt verwijdering (0,31 en 0,36) voor een gemiddelde concentratieafname van 74% en 70%. Naast verdunning hebben verwijderingsprocessen dus een relatief groot aandeel (41% en 52%) gehad in de na bodempassage bij de ruwwatersecties waargenomen concentratieafnames.

In het reinwater zijn de waargenomen geneesmiddelenconcentraties gemiddeld met 79% afgenomen ten opzichte van het innamewater (Tabel 2). Naar schatting is het aandeel door verdunning en door verwijderingsprocessen hierin gelijk (50%). De mate van verwijdering na bodempassage bij de ruwwatersecties (0,36 en 0,31, tabel 3) wordt door de bovengrondse zuiveringsstappen gemiddeld slechts beperkt verbeterd, tot 0,4.

### **Aanpak voor bepaling zuiveringsrendement en verdunning tijdens bodempassage**

Met de beschreven aanpak kan voor individuele geneesmiddelen de mate waarin verdunning en verwijdering bijdragen aan de relatieve concentratieafname tussen verschillende processtappen worden bepaald, zolang deze afname de concentratie niet onder de detectielimiet brengt. Het beschouwen van de hoogte van de individuele detectielimieten en met name de sterke verschillen daarin zijn belangrijk in het beoordelen van het algehele zuiveringsrendement. De gepresenteerde aanpak maakt het mogelijk het zuiveringsrendement voor bodempassage en andere processtappen te bepalen door:

- het in samenhang bepalen van relatieve verhoudingen tussen concentraties van stoffen en tussen processtappen
- het expliciet onderscheiden van de bijdrage van verdunning en verwijdering aan de algehele concentratieverlaging
- benadrukken van het belang van het expliciet beschouwen van detectielimieten in de beoordeling van verwijdering

### **Conclusies**

In deze studie is de ontwikkeling van geneesmiddelenconcentraties in de verschillende processtappen van de WML winlocatie Heel beschouwd. Het bepalen van de concentratieafname van een groot aantal geneesmiddelen werd beperkt door een relatief hoge detectielimiet. Door deze geneesmiddelenconcentraties te beschouwen in samenhang met de variatie in chloride- en sulfaatconcentraties is het mogelijk de effecten van verdunning te onderscheiden van verwijderingsprocessen. Ook zijn er indicaties van mogelijke lokale bronnen van geneesmiddelen vanuit grondwater. Gemiddeld genomen blijkt verdunning het belangrijkste proces voor concentratieverlagingen in De Lange Vlieter. Daarna, tijdens de bodempassages, zijn verwijderingsprocessen verantwoordelijk voor gemiddeld meer dan 50% van de concentratieverlagingen. De bijdrage van de daarop volgende bovengrondse zuivering is beperkt. De mate van verwijdering tijdens de verschillende processtappen varieert sterk per geneesmiddel. Wat hiervan de oorzaken zijn, is onderwerp van toekomstige studie.

### **Literatuur**

1. Laak, T. ter., Tolkamp, H. Hofman, J. (2013). Geneesmiddelen in de Watercyclus in Limburg; Fase 1: Voorkomen, herkomst en ernst van geneesmiddelen in het watersysteem. Nieuwegein, KWR Watercycle Research Institute.
2. Aa, N.G.F.M. van der, Kommer, G.J., Montfoort, J.E. van, Versteegh, J.F.M. (2011). Demographic projections of future pharmaceutical consumption in the Netherlands. *Water Science and Technology* 63(4): 825-831.

3. Hofman, J. A. M. H., Huiting, H., Hofman-Caris, C.H.M., Tolkamp, H. and Laak, T. ter (2013). Geneesmiddelen in de Watercyclus in Limburg; Fase 2: scenario's voor het terugdringen van geneesmiddelen in de watercyclus. Nieuwegein, KWR Watercycle Research Institute.
4. Hartog, N. (2014). Verwijdering van Geneesmiddelen in de Lange Vlieter en door Bodempassage bij Waterproductiebedrijf Heel, KWR Watercycle Research Institute.
5. Bustos Medina, D., G. Berg, et al. (2013). Iron-hydroxide clogging of public supply wells receiving artificial recharge: near-well and in-well hydrological and hydrochemical observations. *Hydrogeology Journal* 21(7): 1393-1412.