



Mathijs Oosterhuis, Waterschap Regge en Dinkel
 Alberta Groteboer, Waterschap Regge en Dinkel
 Peter van der Wiele, Waterschap Regge en Dinkel

Emissie geneesmiddelen bij de bron aanpakken

Nationaal en internationaal krijgt de emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater veel aandacht. In allerlei meetcampagnes in oppervlaktewater en op rwzi's zijn verschillende typen geneesmiddelen gedetecteerd. Waterschap Regge en Dinkel heeft samen met apothekers een inventarisatie van geneesmiddelen uitgevoerd en analyses laten verrichten van afvalwater van de rwzi's in Enschede en Ootmarsum én in het ontvangende oppervlaktewater. Uit de metingen bleek dat drie stoffen een gemiddelde concentratie in de Bornebeek hebben van meer dan één microgram per liter: metoprolol, metformine en irbesartan. Een metaboliet van metformine, guanilurea, is met een gemiddelde concentratie van 36 µg/l gedetecteerd. De samenwerking met apothekers heeft geleid tot nieuwe inzichten en geeft aanknopingspunten voor gerichte bronmaatregelen.

In meetcampagnes van oppervlaktewater en op rwzi's^(1,2,3) werden hart- en vaatmiddelen, pijnstillers, röntgencontrastmiddelen, antibiotica en andere typen geneesmiddelen gedetecteerd. De concentraties in rwzi-*effluent* kunnen maximaal enkele µg/l bedragen en worden bepaald door de gebruikte hoeveelheid van het geneesmiddel en de verwijdering in een rwzi.

De verwijdering in rwzi's kan sterk verschillen per geneesmiddel. Zo wordt ibuprofen heel goed verwijderd in rwzi's (90 procent), terwijl diclofenac en metoprolol veel slechter worden verwijderd, respectievelijk voor 0 tot 60 procent en 20 procent⁽¹⁾. Ook röntgencontrastmiddelen staan bekend als zeer persistent. In een publicatie van onder andere KWR Watercycle Research Institute en het RIVM⁽⁴⁾ blijkt dat 20 tot 70 procent van de gebruikte röntgencontrastmiddelen in het Rijnstroomgebied teruggevonden wordt bij Lobith. Het hormoon in de pil (17a-ethinyl-oestradiol), wordt in nitrificerende actiefslibsystemen voor 80 tot 90 procent verwijderd, zo blijkt uit een literatuuroverzicht in het proefschrift van De Mes⁽⁵⁾. Voor een groot aantal stoffen is overigens nog maar weinig bekend over de verwijdering in een rwzi.

Effecten van geneesmiddelen

Ook naar effecten van geneesmiddelen is veel onderzoek gedaan: hormoonverstoring bij vissen en aanmaak van vitellogine of eicellen bij mannelijke brasems en blankvoorns is aangetoond in effluent-

gevoede beken, zoals de Dommel en de Bornebeek^(6,7). Uit een literatuuroverzicht in H₂O⁽⁸⁾ blijkt dat er chronisch-toxische effecten zijn van carbamazepine, diclofenac, sulfamethoxazol en andere geneesmiddelen op karpers, forellen, watervlooien en mosselen. De effecten treden op bij concentraties vanaf 1 µg/l. De hoogst gemeten concentraties in Nederlands oppervlaktewater liggen dicht bij de laagste concentraties waarbij een effect optreedt. Acute effecten zijn niet waarschijnlijk, aangezien de gemiddelde concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater laag zijn⁽¹⁾. Effecten van mengsels van geneesmiddelen zijn nog maar weinig onderzocht. Uit een onderzoek van Cleuvers⁽⁹⁾ blijkt wel dat het gecombineerde effect van 3 β-blockers op *Daphnia* veel groter is dan van de afzonderlijke stoffen.

Maatregelen

Hoewel nog veel onderzoek nodig is naar effecten, worden al wel verschillende maatregelen verkend: afvalwaterbehandeling bij ziekenhuizen en zorginstellingen en gescheiden opvang en behandeling van urine gericht op verwijdering van geneesmiddelen^(10,11). Het merendeel van de geneesmiddelen wordt echter thuis geconsumeerd en uitgescheiden (voor circa eenderde deel via de feces). Behandeling van ziekenhuisafvalwater of aparte behandeling van urine lijkt daarom niet de meest effectieve maatregel om de emissie van geneesmiddelen naar het milieu terug te dringen. Nabehandeling van effluent lijkt effectiever

dan bovengenoemde bronmaatregelen en heeft als voordeel dat naast geneesmiddelen ook andere microverontreinigingen - zoals bestrijdingsmiddelen en zware metalen - worden verwijderd. In Zwitserland wordt verwacht dat rwzi's groter dan 10.000 inwonerequivalent uitgebreid worden met een nabehandeling voor verwijdering van microverontreinigingen⁽¹²⁾. De kosten van effluentbehandeling zijn echter nog behoorlijk hoog; schattingen lopen uiteen van vijf tot 31 euro per inwonerequivalent^(12,13,14). Deze hoge kosten staan implementatie van effluentnabehandeling in de weg.

Een brongerichte stofbenadering waarbij alternatieven voor persistente geneesmiddelen gezocht worden, is mogelijk een efficiëntere methode om de geneesmiddelen-emissie terug te dringen. Samenwerking met de gezondheidssector is hiervoor noodzakelijk. Waterschap Regge en Dinkel heeft in 2010 samen met apothekers een monitoring-project uitgevoerd naar geneesmiddelen in afval- en oppervlaktewater. Doel was het verkrijgen van inzicht in de emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater.

Stoffenselectie

Bij de Stichting Farmaceutische Kengetallen is een top-50 opgevraagd van meest verstrekte geneesmiddelen in Twente. De gegevens zijn aangeleverd in DDD's (*defined daily dosis*). Om een beeld te krijgen van de milieubelasting, hebben de apothekers een vertaalslag gemaakt van DDD's naar kilo's per dag door gebruik van een gemiddelde

plaats in top-50	ATC-code Geneesmiddel	DDD/jaar	excretie	dagdosis (mg)	emissie (kg/jaar)
10	A10BA02 METFORMINE	5.448.000	1	2.000	10.896
17	C03CA01 FUROSEMIDE	3.810.000	1	310	1.181
37	A07EC02 MESALAZINE	1.962.000	0,21	2.000	824
19	C09CA03 VALSARTAN	3.487.000	1	200	697
11	C03AA03 HYDROCHLOORTHAZIDE	5.377.000	1	56	301
16	C09CA01 LOSARTAN	3.821.000	0,64	75	183
4	C07AB02 METOPROLOL	8.025.000	0,11	175	154
36	C07AB03 ATENOLOL	1.980.000	1	75	149
3	A02BC01 OMEPRAZOL	8.372.000	0,19	70	111
23	C10AA07 ROSUVASTATINE	3.124.000	0,95	22,5	67
7	C09AA02 ENALAPRIL/ENALAPRILAAT	6.380.000	0,37	22,5	53
35	M01AB05 DICLOFENAC	2.192.000	0,16	135	47
42	N05CD07 TEMAZEPAM	1.721.000	0,9	25	39
6	C10AA01 SIMVASTATINE	7.524.000	0,1	42,5	32
26	C09AA05 RAMIPRIL	2.687.000	0,9	12,5	30
45	H02AB06 PREDNISOLON	1.647.000	0,5	31	26
34	C09AA03 LISINOPRIL	2.201.000	1	11,25	25
41	M05BA04 ALENDRONINEZUUR	1.758.000	0,5	25	22
39	C10AA03 PRAVASTATINE	1.942.000	0,42	25	20
50	N05BA04 OXAZEPAM	1.545.000	0,15	80	19
9	C08CA01 AMLODIPINE	5.908.000	0,38	7,5	17
22	C03CA02 BUMETANIDE	3.211.000	0,6	6	12
25	N06AB05 PAROXETINE	2.726.000	0,1	40	11
44	A02BC02 PANTOPRAZOL	1.658.000	0,25	25	10
32	C09CA04 IRBESARTAN 1)	2.289.000	0,02*	225	10
47	C09AA04 PERINDOPRIL	1.596.000	0,8	5	6
2	C01DA14 ISOSORBIDEMONONITRAAT	2.370.000	0,03	70	5
49	A02BC04 RABEPRAZOL	1.583.000	0,1	20	3
43	B01AA07 ACENOCOUMAROL	1.691.000	0,05	6	1
1	G03AA07 OESTROGEEN MET LEVONORGESTREL	14.947.000	0,59	0,035	0,3

Tabel 1: Veel verstrekte geneesmiddelen in Twente (peiljaar 2009). Gearceerde rijen betreffen geneesmiddelen die in dit project gemeten zijn. De stoffen voor monitoring zijn geselecteerd op grond van de emissie en de verwachte milieurelevantie op basis van literatuurgegevens over toxiciteit, het voorkomen in oppervlaktewater en verwijdering in rwzi's. Sommige geneesmiddelen zoals mesalazine kunnen (nog) niet worden geanalyseerd door de laboratoria. Andere verbindingen die niet in de top-50 voorkomen, kunnen eenvoudig meegemeten worden omdat ze onderdeel zijn van standaard analysepakketten van de ingeschakelde laboratoria.

dagdosis en een excretiefactor per geneesmiddel (zie tabel 1). Met excretie wordt de fractie van het geneesmiddel bedoeld die onveranderd wordt uitgescheiden via feces en urine. Geneesmiddelen voor de luchtwegen en bepaalde combinaties van geneesmiddelen zijn als irrelevant beschouwd en weggelaten.

Monitoringstrategie

In de eerste fase zijn geneesmiddelen gemeten in het influent en effluent van rwzi Enschede en rwzi Ootmarsum. Rwzi Enschede is een conventionele rwzi; rwzi Ootmarsum een hybride membraanbioreactor. In de tweede fase is ook gemeten in het ontvangende oppervlaktewater en in de ecologiseringszone van de rwzi Ootmarsum. Alle monsters zijn zoveel mogelijk genomen op droge dagen. In totaal zijn 60 verschillende stoffen (waarvan negen uit de top-50) gemeten door laboratoria van Omegam en Technologiecentrum Water in Duitsland. In fase 2 (in december) is ook een metabool gemeten.

Effluentconcentraties

Van de 60 onderzochte stoffen zijn 19 stoffen gedetecteerd in effluent. Voor 17a-ethinyl-oestradiol, het werkzame bestanddeel in de pil, lag de detectiegrens op 0,05 µg/l. Deze stof is niet gedetecteerd. In afbeelding 1 zijn de gemiddelde effluentconcentraties van de gedetecteerde stoffen op rwzi Enschede en rwzi Ootmarsum in september 2010 weergegeven.

Vijf stoffen hebben een effluentconcentratie

>1 µg/l: metformine (antidiabeticum), hydrochloorthiazide, irbesartan, metoprolol, sotalol (hart- en vaatmiddelen). Voor zover ons bekend zijn de drie eerstgenoemde stoffen niet eerder gemeten in Nederland. Vijf stoffen hebben een effluentconcentratie tussen 0,1 en 1 µg/l. Behalve sotalol, carbamazepine en sulfamethoxazol, komen deze tien stoffen allemaal voor in de top-50 van meest verstrekte geneesmiddelen in Twente (zie tabel 1). Het gebruik van sotalol en carbamazepine in Twente is respectie-

Tabel 2: Fasering meetprogramma.

periode	frequentie	rwzi Enschede	rwzi Ootmarsum
fase 1 (september 2010)	vier dagen	influent/effluent	influent/effluent
fase 2 (december 2010)	vijf dagen		influent/effluent/ ecologiseringszone
ontvangend oppervlaktewater			
december 2010	drie dagen	Bornschebeek	Tilligterbeek

velijk 905.000 en 363.000 DDD's. Vooral voor carbamazepine valt op dat de concentratie in het effluent relatief hoog is in relatie tot het gebruik van dit geneesmiddel. Ter vergelijking: rangnummer 50 uit tabel 1 is oxazepam met 1,5 miljoen DDD's.

Aanvullend op de geselecteerde geneesmiddelen is in december een metaboliet van metformine gemeten: guanylurea. Deze verbinding is in concentraties van 40 tot 56 µg/l teruggevonden in effluent! Ter vergelijking: de gemiddelde concentratie

metformine in influent bedraagt 74 µg/l. Metformine wordt veel gebruikt en de gemiddelde dagelijkse dosis is met 2.000 mg hoog. De excretie van metformine is 100 procent, wat verklaart dat deze stof veel teruggevonden wordt in afvalwater en oppervlaktewater¹⁵.

De verschillen tussen beide rwzi's zijn niet eenduidig. Een MBR of een nageschakeld zandfilter levert geen significant lagere effluentconcentraties geneesmiddelen op.

Verwijdering in de rwzi

Voor 15 stoffen zijn eveneens influentconcentraties gemeten en verwijderingsrendementen bepaald (afbeelding 2).

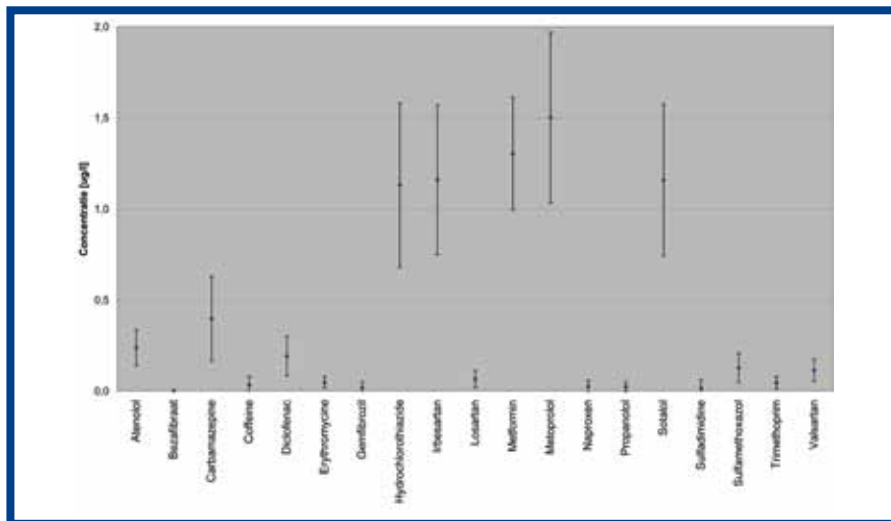
Van de 15 stoffen waarvoor een verwijdering is bepaald, hebben zeven stoffen een verwijdering beneden de 70 procent. Voor diclofenac en irbesartan is zelfs nul procent verwijdering gemeten. De spreiding in verwijdering van geneesmiddelen is het grootst bij de zeven stoffen die slecht worden verwijderd. De verschillen tussen MBR en een conventionele rwzi zijn niet eenduidig. Een tweede meetsessie in december op rwzi Ootmarsum laat hetzelfde beeld zien. Hierbij is ook de ecologiseringszone meegenomen maar hier is geen verwijdering van geneesmiddelen vastgesteld.

Van de zeven stoffen met een verwijdering lager dan 70 procent zijn de β-blockers atenolol, metoprolol en sotalol en de geneesmiddelen diclofenac en carbamazepine veel gemeten in andere onderzoeken¹. De verwijderingsrendementen die in deze onderzoeken worden gevonden liggen in dezelfde bandbreedte als in ons onderzoek. Over irbesartan en hydrochloorthiazide is nog maar weinig bekend. Radjenovic rapporteerde nul procent verwijdering voor hydrochloorthiazide in rwzi's¹⁶. Irbesartan staat op een lijst geselecteerde geneesmiddelen voor toekomstverkenningen van het RIVM¹⁷.

Oppervlaktewater

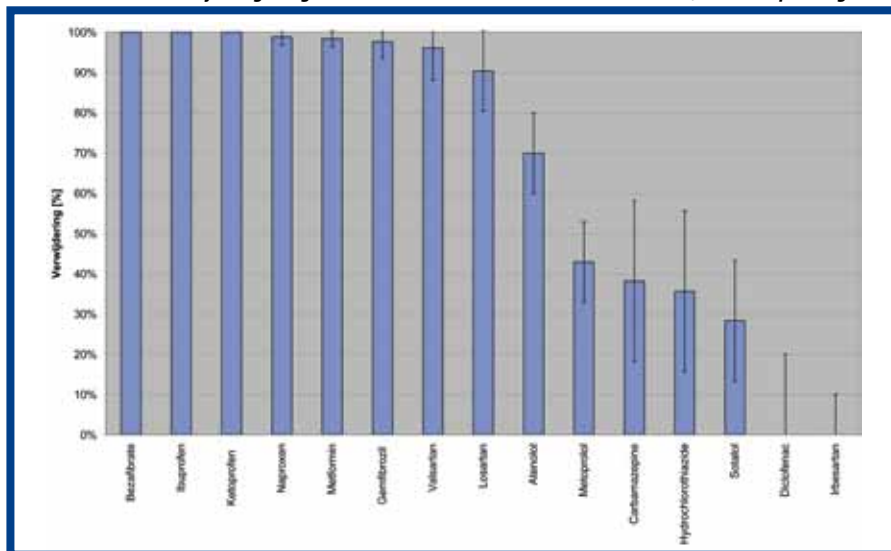
In het oppervlaktewater zijn in december 2010 eveneens geneesmiddelen gemeten. De Borschebeek bestaat voor circa 40 procent uit effluent van rwzi Enschede en Hengelo en stroomt door stedelijk gebied. De Tilligterbeek bestaat voor circa 8 procent uit effluent van rwzi Ootmarsum en stroomt in het noordoosten van Twente door landelijk gebied. In afbeelding 3 zijn de geneesmiddelenconcentraties weergegeven in de twee Twentse oppervlaktewaters.

De concentraties geneesmiddelen in de Borschebeek zijn, zoals verwacht, veel hoger dan die in de Tilligterbeek en liggen in dezelfde orde van grootte als de concentraties in effluent. Het metaboliet van metformine, guanylurea is niet in de afbeelding weergegeven maar wordt teruggevonden in concentraties van circa 36 µg/l. Inclusief het metaboliet van metformine is de totale concentratie gemeten geneesmiddelen in de Borschebeek ongeveer 45 µg/l. Bij de Tilligterbeek is de verdunning veel groter en is alleen metformine boven de 0,1 µg/l gemeten.

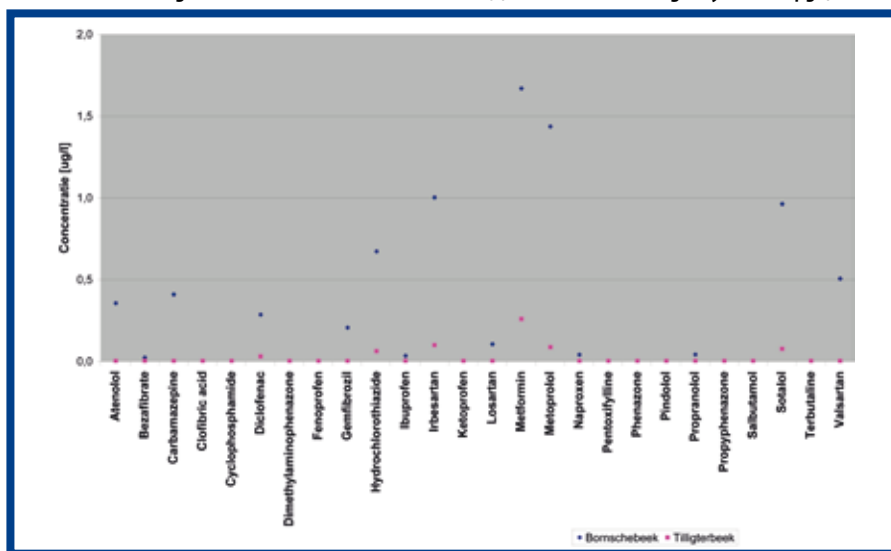


Afb. 1: Concentraties geneesmiddelen in effluent rwzi Ootmarsum en Enschede (exclusief metaboliet guanylurea: 45 µg/l).

Afb. 2: Gemiddelde verwijdering van geneesmiddelen in rwzi Enschede en Ootmarsum, inclusief spreiding.



Afb. 3: Concentraties geneesmiddelen in twee Twentse beken, (exclusief metaboliet guanylurea: 36 µg/l).



Maatregelen

Uit de metingen blijkt enerzijds dat van 60 geneesmiddelen maar een beperkt aantal in hoge concentraties wordt teruggevonden in oppervlaktewater. Het merendeel van de geneesmiddelen wordt goed verwijderd in een rwzi of het gebruik van een geneesmiddel is te laag om iets terug te kunnen vinden in het oppervlaktewater. Anderzijds, de concentraties van sommige geneesmiddelen en gevormde metabolieten kunnen in stedelijk oppervlaktewater, met een groot aandeel effluent, erg hoog zijn en het gebruik van veel geneesmiddelen neemt verder toe¹⁶⁾. Het probleem mag dus niet onderschat worden.

In de inleiding is al gesteld dat effluent-behandeling waarschijnlijk een effectieve maar vrij kostbare maatregel is. Het is dus belangrijk dat andere goedkopere alternatieven worden verkend. Een brongerichte stofbenadering is mogelijk zo'n goedkoper alternatief voor het terugdringen van geneesmiddelenemissies. Op grond van de beschikbare data over gebruik en excretie van geneesmiddelen kan gericht gezocht worden naar veel gebruikte geneesmiddelen in het watersysteem. Voor de meest persistente stoffen zou gezocht moeten worden naar een alternatief.

Uit deze studie blijkt bijvoorbeeld dat stoffen met een vergelijkbare werking zoals valsartan, losartan en irbesartan voor respectievelijk 95, 90 en nul procent worden verwijderd in een rwzi. Irbesartan wordt in hoge concentraties in oppervlaktewater gedetecteerd. Er zou onderzocht kunnen worden in hoeverre irbesartan vervangen kan worden door losartan en valsartan. De trend in gebruik van een bepaald geneesmiddel kan dienen als indicatie om een stof wel of niet als aandachtstof aan te merken. Van carbamazepine is bijvoorbeeld bekend dat het gebruik al jaren daalt¹⁸⁾. Om via een brongerichte benadering de emissie van geneesmiddelen terug te dringen, zou in eerste instantie de aandacht vooral gericht kunnen worden op geneesmiddelen die veel gebruikt worden en een hoge dagdosis en excretie hebben. Voor de meest persistente en milieubelastende geneesmiddelen uit deze groep zou de gezondheidssector naar alternatieven moeten zoeken.

Vervolgonderzoek

Uit deze studie valt op dat de samenwerking met apothekers veel nieuwe informatie oplevert. Door de stoffeselectie komen veelgebruikte geneesmiddelen naar boven, die de grote laboratoria nog niet of nauwelijks meten. Daarentegen worden heel veel stoffen gemeten die weinig worden voorgeschreven en ver buiten de top-50 vallen. Ons inziens zou de samenwerking met apothekers en de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) geïntensiveerd moeten worden. De informatie over geneesmiddelenverstrekking kan dan deels de kostbare monitoring in afval- en oppervlaktewater vervangen. Voor een selecte groep persistente en milieubelastende geneesmiddelen moet beleid ontwikkeld worden om het gebruik terug te dringen.

De concentraties geneesmiddelen zijn het hoogst in de Borschebeek en liggen voor een aantal geneesmiddelen in hetzelfde bereik (1 µg/l) als de laagste concentraties waarbij een effect gemeten wordt. Hormoonverstorende effecten zijn in de Borschebeek reeds aangetoond⁷⁾, maar schadelijke effecten van overige geneesmiddelen zijn dus ook mogelijk. Met behulp van bioassays op mengsels van door ons gevonden stoffen in relevante concentraties kan mogelijk onderbouwd worden wat het effect is van de gedetecteerde stoffen op de aquatische ecologie. Het aantonen van effecten in het oppervlaktewater is belangrijk om maatregelen af te kunnen dwingen.

Conclusies

- Dankzij samenwerking in de medicijnenketen zijn bepaalde stoffen voor het eerst gemeten en gedetecteerd in het oppervlaktewater in Nederland. De gebruikte stoffeselectiemethodiek op grond van gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen vormde hiervoor de basis;
- De verwijdering van geneesmiddelen in een rwzi varieert van 0 tot 100 procent en verschilt niet veel tussen een MBR en een conventionele rwzi;
- De verschillen in concentraties geneesmiddelen in de Tilligterbeek en de Borschebeek zijn groot en zijn te verklaren door het aandeel effluent in het oppervlaktewater;
- Van de volgende geneesmiddelen zijn concentraties in oppervlaktewater gedetecteerd boven 0,5 µg/l: irbesartan, metoprolol, metformine, valsartan, hydrochloorthiazide, sotalol;
- Van deze stoffen wordt een aantal matig tot slecht verwijderd: metoprolol (43 procent), hydrochloorthiazide (36 procent), sotalol (28 procent) en irbesartan (0 procent);
- De concentratie van een metaboliet kan zeer hoog zijn (tot 50 µg/l in oppervlaktewater), zo blijkt uit metingen van het metaboliet guanlyurea van metformine.

Aanbevelingen

- In nauwe samenwerking met de gezondheidssector bronmaatregelen verkennen;
- Onderzoeken wat het gecombineerde effect van de in dit onderzoek gedetecteerde geneesmiddelen en metabolieten is op de aquatische ecologie;
- Ontwikkelen van analysemethoden voor mesalazine en furosemide;
- Meer onderzoek naar metabolieten.

LITERATUUR

- 1) Roig B. (2010). Pharmaceuticals in the environment, current knowledge and need assessment to reduce presence and impact. IWA Publishing.
- 2) Verg(h)ulde pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen, Stowa rapport 2007, 03.
- 3) STOWA (2008). Verkenning geneesmiddelen en toxiciteit effluent rwzi's. Rapport 2008-06.
- 4) Ter Laak T., M. van der Aa, C. Houtman, P. Stoks en A. van Wezel (2010). Temporal and spatial trends of pharmaceuticals in the Rhine. Association of River Waterworks - RIWA.

- 5) De Mes T. (2007). Fate of estrogens in biological treatment of concentrated black water. Dissertatie Universiteit van Wageningen.
- 6) Vethaak A., G. Rijs, S. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen en J. Lahr (2002). Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands, occurrence, potency and biological effects. RIZA/RIKZ-rapport 2002.001.
- 7) Gerritsen A. (2003). Oestrogene effecten in vissen in regionale wateren. RIZA. Rapport 2003.019.
- 8) Rademaker W. en M. de Lange (2009). De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu. H₂O nr. 5, pag.
- 9) Cleuvers M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Toxicol Lett 142, pag. 185-194.
- 10) www.stowa.nl
- 11) Maurer M, W. Pronk en T. Larsen (2006). Treatment processes for source separated urine. Water Research 40.
- 12) Gälli R., J. Schmid-Kleikemper en M. Schärer (2009). Mikroverunreinigungen in den Gewässern: Bewertung und Reduktion der Schadstoffbelastung aus der Siedlungswässerung. Bundesamt für Umwelt.
- 13) STOWA (2009). Nageschakelde zuiveringstechnieken op de awzi Leiden Zuid-West. Rapport 2009-33.
- 14) STOWA (2005). Verkenning zuiveringstechnieken en KRW. Rapport 2005-28.
- 15) Scheurer M., F. Sacher en H. Jurgen Brauch (2009). Occurrence of the antidiabetic drug metformin in sewage and surface waters in Germany. J. Environ. Monit. 11.
- 16) Radjenovic J., M. Petrovic en D. Barceló (2007). Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. Anal Bioanal Chem. nr. 4, pag. 1365-1377.
- 17) Van der Aa N., G. Kommer, G. de Groot en J. Versteegh (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport 609715002.
- 18) www.gipdatabank.nl

Voor dit onderzoek gaf Agentschap NL subsidie in het kader van de InnoWATOR-regeling. Apothekers uit Twente hebben data aangeleverd van onder andere de gemiddelde dagdosis van geneesmiddelen. Anja Derksen (Adecoadvies) leverde literatuurdata aan over de afbreekbaarheid van geneesmiddelen uit de top-50.