



Eri van Heijnsbergen, Universiteit van Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences

Heike Schmitt, Universiteit van Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences

Risico's van cytostatica in het aquatisch milieu

In een literatuurstudie werden mogelijke risico's van het gebruik van cytostatica voor het aquatisch milieu onderzocht. Cytostatica zijn gedetecteerd in ziekenhuiseffluënten tot een concentratie van 122 µg/l en in het influent en effluent van rwzi's. Cytostatica zijn in Nederland tot nu toe niet aangetoond in oppervlaktewateren. Data over effecten op organismen bij langdurige blootstelling zijn schaars. Aan de hand van deze beperkte toxiciteitsdata en de maximaal gemeten en geschatte concentraties in oppervlaktewater wordt geen risico verwacht voor aquatische organismen voor drie van vier geselecteerde cytostatica (cisplatine, cyclofosfamide, methotrexaat). Gezien de geringe marge tussen de verwachte concentratie van 5-fluorouracil in het oppervlaktewater en de effectconcentraties in chronische testen met algen en bacteriën zijn, afhankelijk van de afbraak in de afvalwaterzuivering, chronische effecten in oppervlaktewater niet uit te sluiten voor dit cytostaticum.

Sinds kort staan in Nederland en andere landen de mogelijke effecten van geneesmiddelen op het milieu in de belangstelling. Kennis over de aanwezigheid van geneesmiddelen in het water is belangrijk vanuit het oogpunt van de mogelijk negatieve effecten voor de ecologie van het oppervlaktewater op korte en lange termijn. In opdracht van Stichting Huize Aarde benaderde het Kennispunt Bètawetenschappen het Institute of Risk Assessment Sciences (IRAS) om een literatuurstudie uit te voeren naar de milieurisico's van cytostatica⁵. In onderzoeken uit vooral Duitsland maar ook Nederland^{14),15)} is aangetoond dat geneesmiddelen en

hun omzettingsproducten (metaboliëten) voorkomen in lage concentraties in rioolwater, oppervlaktewater en zelfs drinkwater. Vooral aquatische organismen zouden invloed kunnen ondervinden, omdat zij hun hele leven worden blootgesteld aan (combinaties van) deze en andere industriële stoffen.

Cytostatica zijn middelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker, een therapie die bekend is als chemotherapie. Een cytostaticum beoogt de deling van cellen te stoppen en doet dit over het algemeen door in te grijpen op de chemische reacties in de cel die betrokken zijn bij de celdeling. Met name door de specifieke

werkingsmechanismen en doordat van een aantal cytostatica bekend is dat ze slecht biologisch afbreekbaar zijn, verdienen cytostatica vanuit milieuoogpunt aandacht. Er bestaan geen specifieke, wettelijke normen voor de aanwezigheid van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater. Ecotoxicologische aspecten van geneesmiddelen komen wel aan de orde bij toelating van nieuwe stoffen en herziening van bestaande stoffen wanneer deze een uitgebreidere toepassing krijgen en daardoor meer gebruikt zullen worden². In het literatuuronderzoek is aan de hand van het voorkomen van cytostatica in het milieu en beschikbare ecotoxicologische

Maximaal gemeten concentraties, ingedeeld in concentratieklassen (ng/l), per milieucompartiment en type cytostaticum.

milieucompartiment	maximum > 1000	maximum > 100	maximum > 10	< detectielimiet
effluent ziekenhuis	cyclofosfamide (NL, D), 5-fluorouracil (A), methotrexaat (GB), ifosfamide (NL, D), cisplatine (A, D)			
influent rwzi		cyclofosfamide (D)	ifosfamide (D)	5-fluorouracil (VS)
effluent rwzi	ifosfamide (D)		cyclofosfamide (D)	5-fluorouracil (VS)
oppervlaktewater				cyclofosfamide (D), ifosfamide (NL, D, B), methotrexaat (GB)

gegevens is een risicoschatting gemaakt van de cytostatica cisplatine, cyclofosfamide, 5-fluorouracil en methotrexaat voor het aquatisch milieu.

Emissie en voorkomen cytostatica

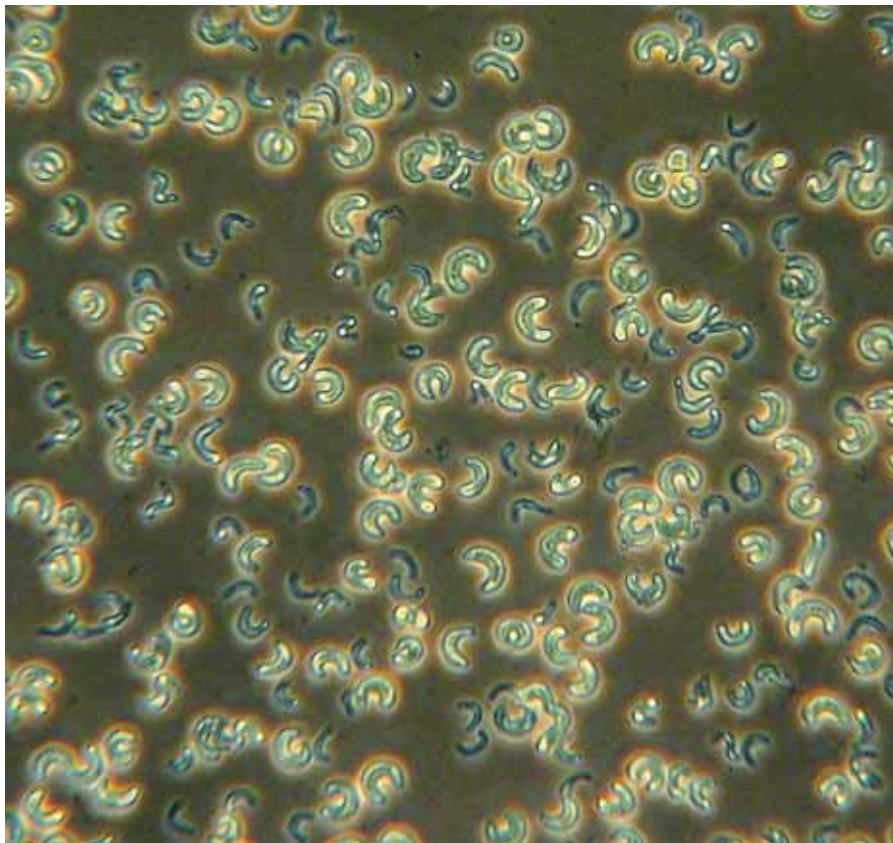
Cytostatica en hun metabolieten komen vrijwel uitsluitend na uitscheiding door de patiënt in het riool terecht. In tegenstelling tot beperking van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica worden geen landelijke maatregelen genomen om emissie van cytostatica in het milieu tegen te gaan. Concentratie metingen in het milieu zijn veelal gedaan in het buitenland (met name in Duitsland). In Nederlandse onderzoeken wordt alleen gezocht naar de cytostatica cyclofosfamide en ifosfamide, terwijl deze laatste stof in Nederland niet zoveel gebruikt wordt¹⁾. Cyclofosfamide en ifosfamide zijn slechts in twee van de zes onderzoeken aangetoond^{12),14)}. Ze werden alleen gedetecteerd in ziekenhuiseffluenten tot een concentratie van 9.9 µg/L. In de buitenlandse data werd onder andere ook gekeken naar de cytostatica cisplatine, 5-fluorouracil en methotrexaat.

De concentraties cytostatica nemen - zoals te verwachten - in het algemeen af gaandeweg de route ziekenhuiseffluent, rwzi-influent, rwzi-effluent en oppervlaktewater (zie tabel). Omdat methotrexaat biologisch afbreekbaar is, is het aan te nemen dat deze stof verwijderd kan worden in rwzi's⁸⁾. De cytostatica ifosfamide, cyclofosfamide en cisplatine zullen eerder onveranderd de rwzi's passeren door hun lage biologische afbreekbaarheid¹⁰⁾. De mate van biologische afbreekbaarheid van fluorouracil is onduidelijk.

Bij metingen naar cytostatica in het milieu wordt vaak geen rekening gehouden met metabolisatie van cytostatica. Voor cyclofosfamide worden bijvoorbeeld alleen metingen gedaan naar de uitgangsstof, terwijl cyclofosfamide zelf inactief is en in het lichaam wordt omgezet naar actieve metabolieten. Deze metabolieten zouden net als cyclofosfamide in het milieu terecht kunnen komen.

Schattingen van concentraties

Omdat cytostatica tot nu toe niet zijn aangetoond in de oppervlaktewaters in Nederland, zijn twee berekeningen gebruikt om de te verwachte concentratie (PEC) in oppervlaktewaters in Nederland te bepalen voor vier cytostatica (cisplatine, cyclofosfamide, 5-fluorouracil, methotrexaat). De eerste berekening wordt in de wettelijke milieubeoordeling van genesmiddelen gebruikt (PEC_{EMEA}) en wordt afgeleid aan de hand van de maximale dagelijkse dosis cytostatica geconsumeerd per inwoner (mg/i/d), het percentage marktpenetratie (aanname dat één procent van de populatie dagelijks wordt behandeld met de stof) en de hoeveelheid afvalwater per inwoner per dag, rekening houdend met een verdunding van afvalwater door oppervlaktewater²⁾. Voor een realistischere benadering wordt bij de tweede berekening (PEC_{JV}) uitgegaan van het jaarlijks verbruik van een middel en niet van de marktpenetratie¹⁰⁾. Het jaarlijkse verbruik in Nederland kan afgeleid worden



5-Fluorouracil remt in vrij lage concentraties de reproductie van de alg *Pseudokirchneriella subcapitata*.

uit het aantal dagelijkse dosissen gebruikt in heel Nederland per jaar, welke beschikbaar zijn in de GIPdatabank (van het College voor zorgverzekeringen). Bij deze berekening wordt tevens rekening gehouden met de metabolisatie van de stoffen in het menselijk lichaam en voor fluorouracil werd ook het verbruik van capecitabine, een medicament dat in het lichaam naar 5-fluorouracil wordt omgezet, meegenomen.

De berekende te verwachte concentraties in oppervlaktewaters liggen met de PEC_{JV}-berekening in de orde van grootte van een paar nanogrammen (cyclofosfamide, methotrexaat) tot tientallen nanogrammen (5-fluorouracil) per liter. De PEC_{JV} berekend voor cisplatine was extreem laag ($3.3 \cdot 10^{-6}$ ng/l), omdat het landelijk verbruik niet boven één gram per jaar uit kwam. Met de PEC_{EMEA}-berekening worden hogere concentraties berekend: van een concentratie van 0.3 µg/l voor cisplatine tot 5.5 µg/l voor fluorouracil. De eerst genoemde concentraties (PEC_{JV}) liggen waarschijnlijk dicht bij de werkelijke concentraties van cytostatica in het oppervlaktewater, omdat bij deze berekening realistischere verbruikswaarden worden gebruikt. Bovendien zouden concentraties van microgrammen (PEC_{EMEA}) wel aangetoond zijn in de verschillende onderzoeken waarbij metingen naar cytostatica in oppervlaktewater zijn gedaan (detectielimieten; 6.2/10 ng/l¹⁵⁾). Het niet aantreffen van cytostatica in oppervlaktewater kan verklaard worden doordat de milieuconcentraties onder de gebruikte detectielimieten liggen. In verschillende onderzoeken zijn ook schattingen gedaan naar het voorkomen van cytostatica in ziekenhuiseffluent⁴⁾. Deze

schattingen komen voor de meeste stoffen redelijk goed overeen met de metingen die zijn gedaan (tot een factor 10 verschil).

Effecten op aquatische organismen

Om een risicoschatting te maken van de mate van schadelijkheid van cytostatica voor het aquatisch milieu zijn met name chronische toxiciteitgegevens van belang. Aquatische organismen worden immers over langere tijd, wellicht hun hele levensduur, blootgesteld. Cytostatica grijpen in op de celdeling. Daarom zijn chronische toxiciteitstesten, waarbij gekeken wordt naar groei en reproductie, van groot belang. Zouková *et al.*¹⁷⁾ stelden de bacterie *Pseudomonas putida* bloot aan 5-fluorouracil. Aan de hand van verandering in de absorptie van bacteriecultuur werd onderzocht of dit cytostaticum de groei van deze bacterie remt. De laagste concentratie fluorouracil die een statistisch significant effect had (LOEC: Lowest Observed Effect Concentration) in het onderzoek van Zouková *et al.* bedroeg 10 µg/l. In een vergelijkbare test met de alg *Pseudokirchneriella subcapitata* werd eveneens een LOEC voor fluorouracil gevonden van 10 µg/l. Cisplatine vertoonde ook chronische toxiciteit bij vrij lage concentraties (*P. putida*: LOEC 0.1 mg/l en *P. subcapitata*: LOEC 1 mg/l¹⁶⁾). Methotrexaat en cyclofosfamide daarentegen werden niet of nauwelijks toxisch bevonden in verschillende toxiciteitstesten^{3),6),17)}. Genotoxiciteitstesten zijn in het geval van cytostatica ook van belang, omdat bekend is dat sommige cytostatica het genetisch materiaal kunnen beschadigen. Cisplatine en 5-fluorouracil vertoonden genotoxiciteit bij concentraties vanaf de orde van grootte

van tientallen µg/l en cyclofosfamide bij 9.8 mg/l. Met andere soorten testen werd voor cyclofosfamide echter ook vaak geen genotoxiciteit aangetoond. De genotoxiciteit van fluorouracil was in andere onderzoeken beperkt tot veel hogere concentraties. De vraag is hoe bezwaarlijk het is dat aquatische organismen blootgesteld worden aan genotoxische stoffen. Tumorontwikkeling heeft waarschijnlijk geen grote gevolgen voor de populatie. De inductie van mutaties in geslachtscellen daarentegen is wel ernstig, omdat dit direct effect kan hebben op het reproductiepotentieel van een populatie¹³. Mutagenen in het milieu zouden daardoor op de lange termijn een risico kunnen betekenen voor ecosystemen.

Risicobeoordeling

Om een indicatie te krijgen van het milieurisico van cytostatica zijn de laagste chronische effectconcentraties van de vier cytostatica vergeleken met de maximaal gemeten en de geschatte concentraties. Voor cisplatine, cyclofosfamide en methotrexaat zit er een grote marge, variërend van een factor 28 tot een factor 45.000, tussen effect- en milieuconcentraties. Daarom is geen groot risico te verwachten voor aquatische organismen. Hierbij moet opgemerkt worden dat de effectresultaten voor cyclofosfamide waarschijnlijk een vertekend beeld geven, omdat alleen ecotoxiciteitsonderzoek verricht is naar de inactieve uitgangsstof van cyclofosfamide en niet naar de (actieve) metabolieten¹⁶.

De chronische effectconcentraties voor 5-fluorouracil liggen vrij laag: 10 µg/l (geen waarneembare effecten meer bij 1 µg/l). Met inachtneming van een veiligheidsfactor van 10², zouden milieuconcentraties boven 0.1 µg/l vermeden moeten worden. Fluorouracil is alleen gedetecteerd in ziekenhuis-effluent. De hoogst gemeten concentratie daar bedroeg 122 µg/l (afvalwater van een Oostenrijkse oncologieafdeling¹¹). De schattingen voor het ziekenhuis-effluent liggen lager (2,03 µg/l⁴).

Het afvalwater van ziekenhuizen gaat echter naar rwzi's. De concentraties worden verdund. Wellicht wordt het cytostaticum verwijderd. In het onderzoek van Yu *et al.*¹⁶ werd fluorouracil niet aangetroffen in het influent en effluent van een lokale rioolwaterzuivering in de Verenigde Staten. Over het gedrag van fluorouracil in rwzi's kunnen slecht uitspraken gedaan worden door tegenstrijdige onderzoeksresultaten. In de biodegradatietesten, uitgevoerd door Kümmerer en Al-Ahmad⁹ en Yu *et al.*¹⁶ werd fluorouracil niet of weinig afgebroken. Uit de resultaten van Kiffmeyer *et al.*⁸ bleek echter dat 5-fluorouracil wel biologisch afbreekbaar is.

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarbij gezocht werd naar 5-fluorouracil in oppervlaktewater. Het is dus onbekend of en in welke concentraties dit cytostaticum hier voorkomt. De schattingen variëren sterk (PEC_{EMEA} 5,5 µg/l; PEC_{JV} 0.045 µg/l). De PEC_{EMEA} ligt waarschijnlijk ten opzichte van de werkelijkheid aan de hoge kant. In modelberekeningen aan de rivieren Aire en Calder in Engeland werden echter lokaal tot acht keer hogere concentraties gevonden

dan volgens de PEC_{JV} te verwachten was⁷. Dit cytostaticum zou dus een risico kunnen vormen voor aquatische organismen als de concentraties die waargenomen zijn bij hotspots (ziekenhuizen), in de afvalwaterzuivering niet voldoende verdund of door afbraak verminderd worden.

Discussie

Op basis van de gevonden literatuur wordt geen risico voor drie van de vier geselecteerde cytostatica verwacht voor aquatische organismen in het oppervlaktewater. Het cytostaticum 5-fluorouracil zou een risico kunnen vormen, afhankelijk van de concentratievermindering van dit cytostaticum door de afvalwaterzuivering en door verdunning.

Het is van groot belang dat opgemerkt wordt dat er zeer weinig toxiciteitsdata beschikbaar zijn. Een gebrek aan met name chronische toxiciteitsdata is het primaire struikelblok voor een goede risicoschatting van geneesmiddelen voor het milieu³. Er zijn nauwelijks testen gedaan met hogere taxa. De risico's voor deze organismen kunnen dus helemaal niet ingeschat worden. Een bijkomend probleem is dat in de gebruikte toxiciteitstesten en metingen van cytostatica in het milieu geen rekening wordt gehouden met metabolieten van de stoffen.

Verder is het onduidelijk of cytostatica in oppervlaktewateren (in Nederland) voorkomen, doordat de verwachte concentraties onder de detectielimieten van de testen liggen en doordat alleen gezocht wordt naar ifosfamide en cyclofosfamide. Het berekende verbruik per jaar van 5-fluorouracil is in Nederland het hoogst van de vier geselecteerde cytostatica (306 kg). Het zou nuttig zijn om meer onderzoek te verrichten naar het voorkomen van dit cytostaticum in het milieu.

LITERATUUR

- 1) Derksen J., J. Roorda en D. Swart (2007). Verg(h)ulde pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. STOWA.
- 2) EMEA (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- 3) Grung M., T. Källqvist, S. Sakshaug, S. Skurtveit en K. Thomas (2007). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety*.
- 4) Hartmann A., A. Alder, T. Koller en R. Widmer (1998). Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environmental Toxicology and Chemistry* 17, pag. 377-382.
- 5) Heijnsbergen E. (2008). Cytostatica in het milieu. Aanwezigheid en risico's. Universiteit Utrecht. In druk. www.science.uu.nl/kennispunt.
- 6) Henschel K., A. Wenzel, M. Diedrich en A. Flidner (1997). Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, pag. 220-225.
- 7) Johnson A., M. Jürgens, R. Williams, K. Kümmerer, A. Kortenkamp en J. Sumpter (2008). Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An

overview and UK case study. *Journal of Hydrology* 348, pag. 167-175.

- 8) Kiffmeyer T., H. Götze, M. Jursch en U. Lüders (1998). Trace enrichment, chromatographic separation and biodegradation of cytostatic compounds in surface water. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* 361, pag. 185-191.
- 9) Kümmerer K. en A. Al-Ahmad (1997). Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: Impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica* 25, pag. 166-172.
- 10) Kümmerer K., T. Steger-Hartmann en M. Meyer (1997). Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Research* 31, pag. 2705-2710.
- 11) Mahnik S., B. Rizovski, M. Fuerhacker en R. Mader (2004). Determination of 5-fluorouracil in hospital effluents. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 380, pag. 31-35.
- 12) Mill G., B. Verhoeven en G. Rijs (2006). Monitoring geneesmiddelen en oestrogenen waterschap AA en Maas. Waterschap Aa en Maas.
- 13) Nakano E., L. Watanabe, F. Ohlweiler, C. de Braganca Pereira en T. Kawano (2003). Establishment of the dominant lethal test in the freshwater mollusk *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 536, pag. 145-154.
- 14) Schrap S., G. Rijs, M. Beek, J. Maaskant, J. Staeb, G. Stroomberg en J. Tiesnitsch (2003). Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. Een screening in 2002. Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling.
- 15) Versteegh J., N. van de Aa en E. Dijkman (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
- 16) Yu J., E. Brouwer en M. Coelhan (2006). Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricultural Water Management* 86, pag. 72-80.
- 17) Zounková R., P. Odráska, L. Dolezalová, K. Hilscherová, B. Marsálek en L. Bláha (2007). Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26, pag. 2208-2214.