

## Nieuwe studie bevestigt: medicijnresten zijn een risico voor de waterkwaliteit

*Caroline Moermond, Mark Montforts, Bastiaan Venhuis (RIVM), Erwin Roex, Kevin Ouwerkerk (Deltares)*

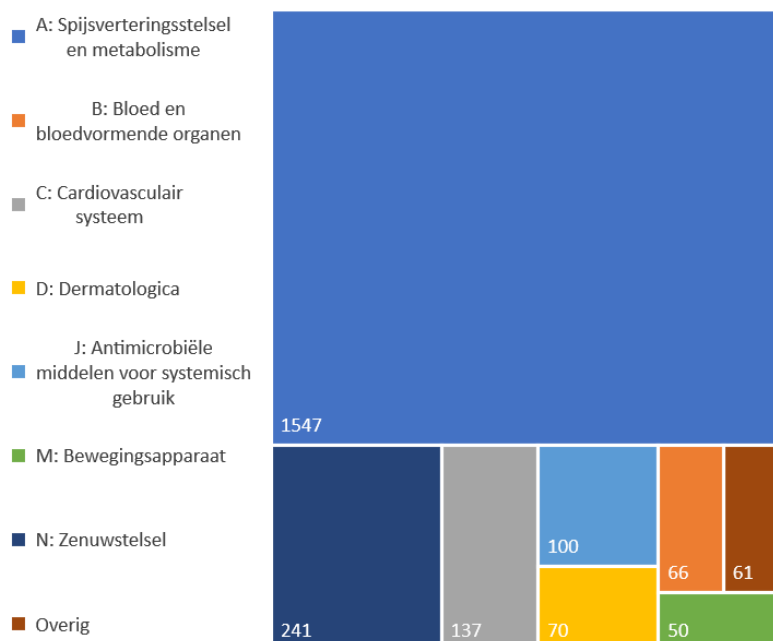
Onderzoek van RIVM en Deltares bevestigt de conclusies van een eerdere studie over risico's van medicijnresten in oppervlaktewater. In het huidige onderzoek bleek dat concentraties van negentien verschillende medicijnresten in 2017 en 2018 één of meerdere keren de risicogrens overschreden. Sommige stoffen konden niet tot op het niveau van de risicogrens worden aangetoond, waardoor de werkelijke risico's moeilijk in te schatten zijn. Jaarlijks bereikt minstens 190 ton medicijnresten het oppervlaktewater. De werkelijke vracht naar oppervlaktewater is waarschijnlijk groter, omdat bij de schatting de gebruikte hoeveelheid medicijnen uit de vrije verkoop niet kon worden meegenomen.

Medicijnresten komen via urine, ontlasting en na het afspoelen na toepassing op de huid in het riool terecht. Vanuit het riool komen ze via de rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) in het oppervlaktewater. In het rapport 'Geneesmiddelen en Waterkwaliteit' [1] is al eerder een overzicht gegeven van de problematiek rondom medicijnresten in het milieu. Dit overzicht was op basis van de destijds bekende informatie. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft het RIVM en Deltares gevraagd om een beperkte update van een aantal onderdelen van dat rapport [2]. Met de meest recente gegevens over gebruik, uitscheiding door mensen en verwijdering in de rwzi, is een nieuwe, uitgebreidere, schatting gemaakt van de totale vracht aan medicijnresten die in het oppervlaktewater terecht komt. Daarnaast is met actuele meetgegevens (2017 en 2018) en de momenteel beschikbare risicogrenzen een nieuwe inschatting van risico's voor oppervlaktewater gemaakt. Ook is een overzicht gegeven van effecten in veldsituaties. In dit artikel worden de resultaten over 2018 getoond.

### **Gebruik en vracht naar oppervlaktewater**

Uit de gegevens van de Nederlandse openbare apothekers over 2018 blijkt dat 2272 ton aan werkzame stoffen uit geneesmiddelen op recept is verstrekt (afbeelding 1). Na uitsluiting van bijvoorbeeld plantaardige stoffen en lichaamseigen stoffen, blijft er 1924 ton werkzame stoffen over. Van de stoffen waarvan meer dan 1 ton per jaar gebruikt wordt (in totaal 1860 ton; 97% van 1924 ton) zijn in de literatuur de excretieprofielen opgezocht. Deze excretieprofielen geven aan hoeveel van de stof in het lichaam wordt omgezet in metabolieten (afbraakproducten), en hoeveel ervan wordt uitgescheiden. Hiermee kan de uitgescheiden vracht werkzame stof naar de rwzi worden bepaald.

## Op recept uitgegeven geneesmiddelen per ATC-groep in 2018 (in ton/jaar)



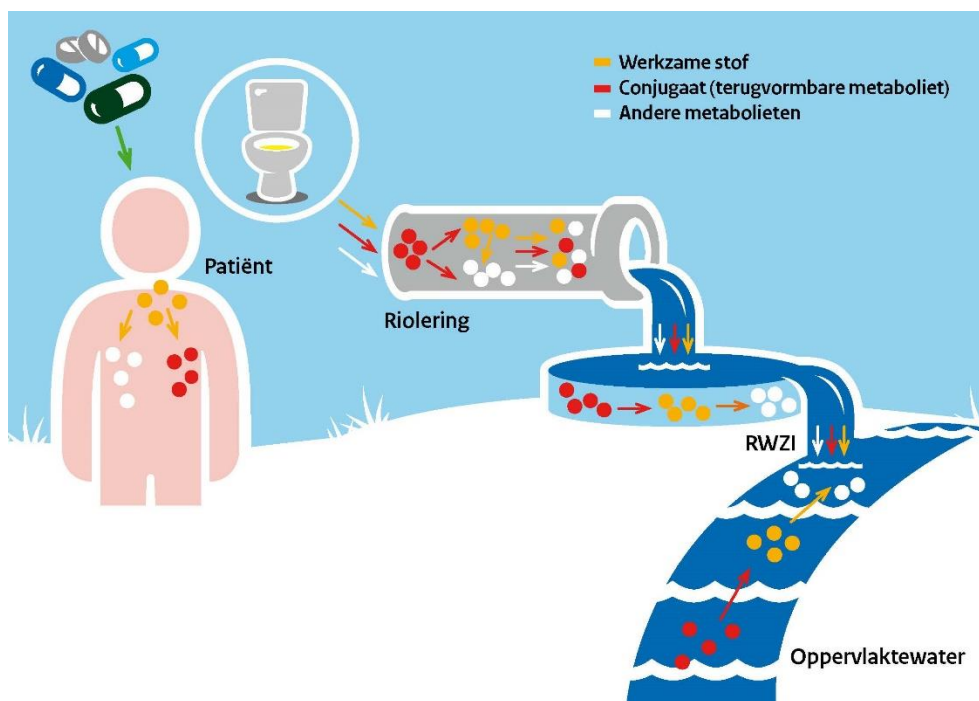
Afbeelding 1. Gebruik van op recept uitgegeven geneesmiddelen per hoofdgroep in 2018. Indeling naar ATC-codes (Anatomisch, therapeutisch, chemisch). Bron: [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)

Na zuivering door de rioolwaterzuiveringsinstallaties komt naar schatting jaarlijks minimaal 509 ton medicijnresten in oppervlaktewater terecht. De bulk van die vracht bestaat vooral uit enkele laxeremiddelen en het diabetesmedicijn metformine (tabel 1). De verwachting is dat de laxeremiddelen macrogol en lactulose goed afbreken en bovendien niet biologisch actief zijn. Wanneer deze twee middelen niet worden meegenomen in de berekening, is de vracht naar oppervlaktewater nog minimaal 190 ton per jaar.

Tabel 1. De 15 werkzame stoffen met het hoogste gebruik en de 15 stoffen met de grootste geschatte vracht naar oppervlaktewater in 2018. De stoffen die in beide lijsten voorkomen zijn vetgedrukt

Top 15 gebruik	Ton	Aandeel	Top 15 naar oppervlaktewater	Ton	Aandeel
<b>Macrogol</b>	668	44.8%	<b>Macrogol</b>	267	57.2%
<b>Metformine</b>	317	21.3%	<b>Metformine</b>	86	18.3%
<b>Lactulose</b>	128	8.6%	<b>Lactulose</b>	51	10.9%
Paracetamol	125	8.4%	<b>Amoxicilline</b>	17	3.7%
<b>Amoxicilline</b>	61	4.1%	<b>Mesalazine</b>	11	2.3%
<b>Mesalazine</b>	34	2.3%	Polystyreen sulfonaat	5	1.1%
Metoprolol	25	1.7%	Colestyramine	5	1.0%
Valproïnezuur	18	1.2%	Gabapentine	4	0.9%
Ketoconazol	18	1.2%	<b>Levetiracetam</b>	4	0.9%
Tolbutamide	17	1.2%	Fusidinezuur	4	0.9%
Naproxen	17	1.2%	Sevelamer	3	0.6%
Carbasalaat calcium	17	1.1%	Sucralfate	3	0.6%
Irbesartan	15	1.0%	Benzyl benzoaat	3	0.6%
Ibuprofen	15	1.0%	Pregabaline	2	0.5%
<b>Levetiracetam</b>	14	1.0%	Sotalol	2	0.4%

De nu berekende vracht van minimaal 190 ton per jaar is meer dan de eerder gerapporteerde vracht van minimaal 140 ton. Het verschil wordt veroorzaakt door preciezere informatie over de hoeveelheid verstrekte geneesmiddelen en uitgebreidere en nauwkeuriger berekeningen over de uitscheiding door de patiënt en zuivering door de rwzi. In de schatting van minimaal 190 ton is het gebruik van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg (zoals röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen) en de algemene verkoop niet meegenomen. Dit laatste is destijds wel meegenomen in de 140 ton, vanwege andere gegevensbronnen. Sommige werkzame stoffen worden omgezet in conjugaten. Dit zijn metabolieten die terug naar de werkzame stof kunnen worden omgezet. Er is slechts beperkt informatie beschikbaar over de vracht van deze conjugaten naar oppervlaktewater en de mate van terugvorming (afbeelding 2). Daarom zijn conjugaten niet meegenomen in de berekeningen. De conjugaten zouden ervoor kunnen zorgen dat er nog eens honderden tonnen teruggevormde werkzame stoffen in het oppervlaktewater terechtkomen, bovenop eerder genoemde minimaal 190 ton. Om de daadwerkelijke vracht van medicijnresten naar het oppervlaktewater te bepalen, zijn metingen nodig aan metabolieten en vooral de terugvormbare conjugaten.



Afbeelding 2. Schematische weergave van de vorming van metabolieten, conjugaten en de mogelijke terugvorming van de werkzame stof. De werkzame stof wordt in de patiënt omgezet naar conjugaten en andere metabolieten. De manier waarop dit gebeurt is voor iedere stof anders. In de riolering, rwzi en het oppervlaktewater kunnen conjugaten terugvormen naar de werkzame stof. Gedurende alle stappen kunnen metabolieten ontstaan. De verhouding waarin de werkzame stof, conjugaten en metabolieten in het milieu voorkomen, is onbekend. Van de meeste medicijnresten wordt alleen de werkzame stof gemeten

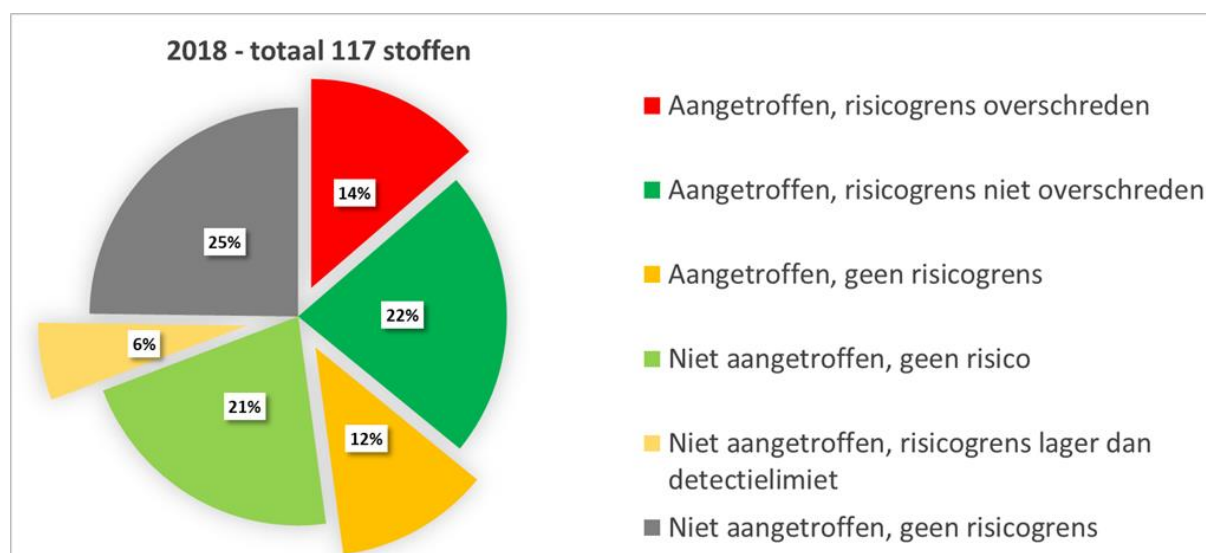
De berekeningen geven een beeld van de omvang van de vracht aan medicijnresten naar het watermilieu, maar die vracht is geen maatstaf voor het risico voor oppervlaktewater. Tussen de stoffen die voor de berekening van de vracht niet relevant zijn (gebruik < 1 ton per jaar), zitten ook werkzame stoffen die al bij zeer lage concentraties een effect hebben. Deze stoffen, zoals hormonen, worden vaak voorgeschreven, maar in zeer lage hoeveelheden. Ondanks het feit dat ze niet in de vracht zijn meegerekend, zijn ze voor de kwaliteit van het oppervlaktewater dus wel degelijk van belang.

### Risico's in oppervlaktewater

Meetgegevens van medicijnresten in oppervlaktewater zijn verzameld via het Informatiehuis Water voor de regionale wateren en via Rijkswaterstaat voor de Rijkswateren. Per stof zijn de maximumwaarden verzameld en is de jaargemiddelde concentratie berekend. Dit is gedaan voor het totaal van alle metingen. Als er voor een locatie vier of meer metingen per jaar beschikbaar waren, zijn ook het maximum en jaargemiddelde per locatie berekend. Hierbij zijn metingen beneden de rapportagegrens meegenomen als '0,5 x rapportagegrens'. Van locaties waar de rapportagegrens nooit is overschreden, zijn geen jaargemiddelde waardes berekend.

De meetgegevens zijn vergeleken met waterkwaliteitsnormen, risicogrenzen of 'Predicted No Effect Concentrations' (PNEC's), voor zover beschikbaar. Deze getallen geven de concentratie in oppervlaktewater aan waarbij geen negatieve effecten op het ecosysteem te verwachten zijn. De term 'risicogrenzen' is gebruikt als verzamelterm voor de geselecteerde waarde. Zie [1], [3] voor verdere uitleg over de gebruikte methodiek en terminologie.

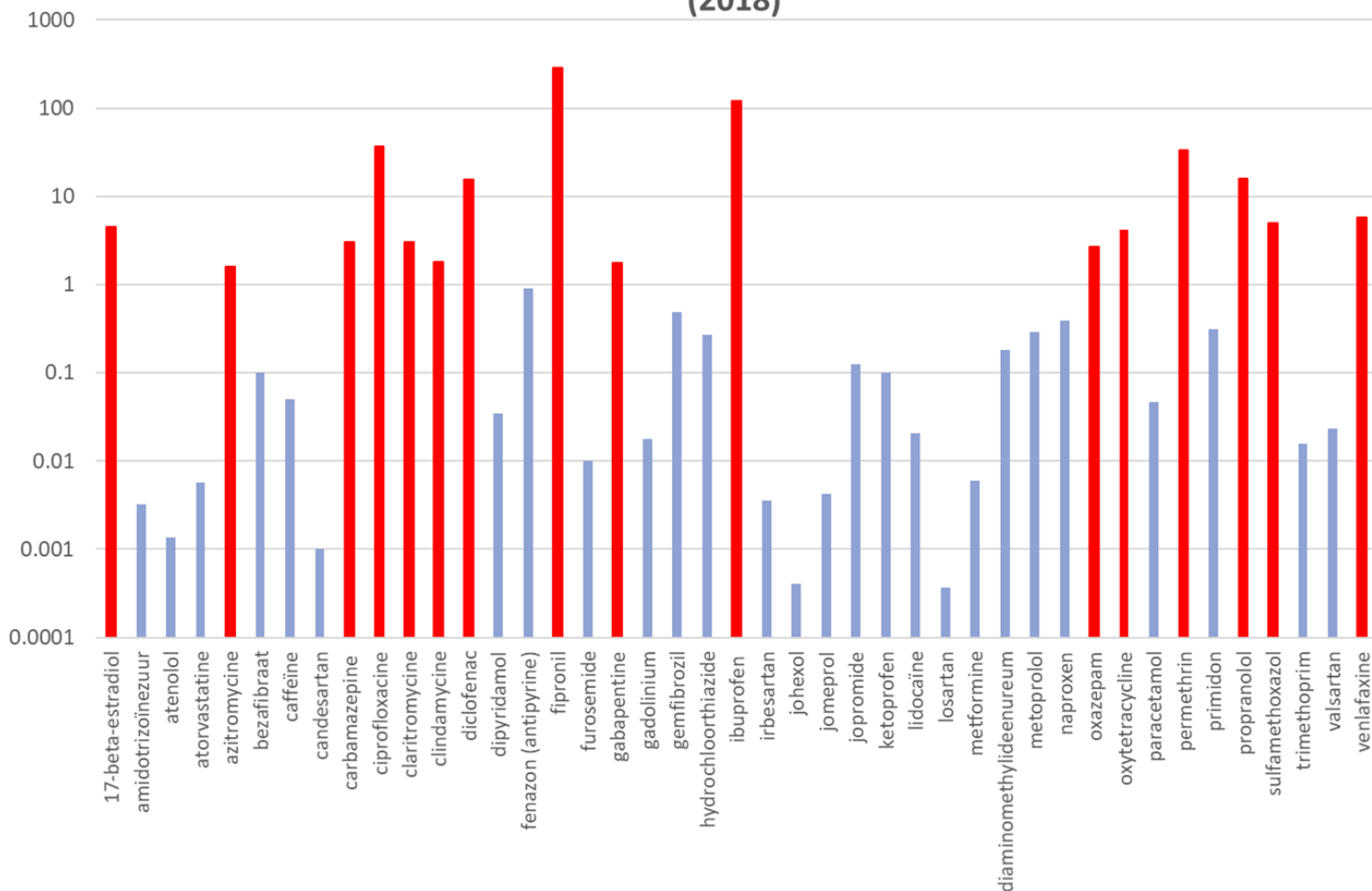
Metingen van medicijnresten in oppervlaktewater laten zien dat zestien van de 117 gemonitorde stoffen in 2018 minstens één keer de risicogrens hebben overschreden. Van deze stoffen zijn er acht waarbij ook de jaargemiddelde concentratie op één of meer locaties boven de risicogrens uitkomt. Dat zijn meer stoffen dan in [1] werden gerapporteerd. Dit komt gedeeltelijk doordat in 2018 meer en vaker gemeten is dan in 2014, zowel met betrekking tot stoffen als locaties. Afbeelding 3 laat zien dat voor 14 procent van de gemonitorde stoffen een risico is geconstateerd. Daarnaast kan van 12 respectievelijk 6 procent van de stoffen het risico van de stoffen niet worden bepaald, omdat er geen risicogrens beschikbaar is, of omdat de risicogrens lager is dan de detectielimiet. De stof is dan niet aangetoond, maar kan nog steeds in een concentratie aanwezig zijn die de risicogrens overschrijdt.



Afbeelding 3. Samenvatting van de metingen uit 2018

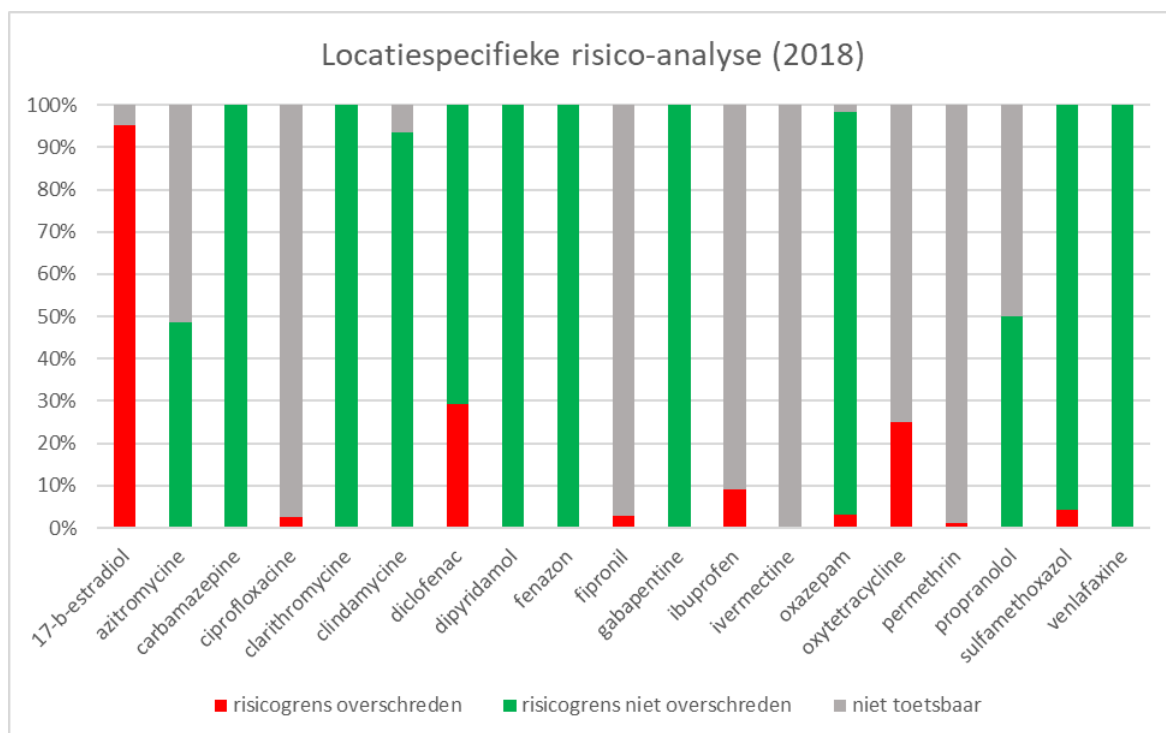
Een risicoquotiënt wordt berekend door de gemeten concentratie in water te delen door de risicogrens. Afbeelding 4 laat de risicoquotiënten zien van de stoffen waarvoor zowel metingen als risicogrenzen beschikbaar waren, op basis van de hoogst gemeten concentratie. Als de aanwezigheid van medicijnresten een eenmalige kortdurende piek zou zijn, levert de vergelijking met maximale concentraties een overschatting van het risico tijdens de rest van de tijd. Medicijnresten zijn echter continu in watersystemen aanwezig en over het algemeen is een individuele meting een goede indicatie van de aanwezigheid gedurende een periode die relevant is voor de risicogrens (dagen/weken). Als de hoogst gemeten concentratie de risicogrens niet overschrijdt, geeft dit een redelijke mate van zekerheid dat er daadwerkelijk geen risico is (mits er voldoende metingen zijn).

### Risicoquotiënt op basis van maximale gemeten waarden in oppervlaktewater (2018)



Afbeelding 4. Risicoquotiënten op basis van maximaal gemeten concentraties in oppervlaktewater, voor de stoffen waarvan zowel metingen als risicogrenzen beschikbaar zijn. Blauw = risicoquotiënt < 1, dus concentratie beneden de risicogrens. Rood = risicoquotiënt > 1, dus concentratie hoger dan risicogrens

In de waterkwaliteitstoetsing is het gebruikelijk om per locatie een vergelijking te maken tussen jaargemiddelde concentraties en risicogrenzen. Daarom zijn er ook jaargemiddeldes per locatie berekend, waar dat mogelijk was (als er 4 of meer metingen per jaar beschikbaar waren). Afbeelding 5 laat zien dat voor acht stoffen ook het locatiespecifieke jaargemiddelde boven de risicogrens ligt.



Afbeelding 5. Locatiespecifieke risico-analyse, op basis van jaargemiddeldes uit 2018. Dit is alleen uitgevoerd voor de stoffen die minimaal één keer op basis van maximale meetwaarden de risicogrens overschrijden (afbeelding 4)

Het gaat hier om veel verschillende soorten geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen, van pijnstillers en antibiotica tot bloeddrukverlagers, antidepressiva en anti-epileptica. Een deel van deze stoffen is in 2015 of 2018 op de watchlist van de Kaderrichtlijn Water (KRW) opgenomen (17-beta-estradol, azitromycine, ciprofloxacine, clarithromycine, diclofenac). Op de nieuwe watchlist zijn recent onder andere amoxicilline, ciprofloxacine, sulfamethoxazol, trimethoprim, venlafaxine, clotrimazol, fluconazol en miconazol opgenomen [4]. Het proces van herziening van de prioritaire stoffenlijst, waar mogelijk ook medicijnresten op komen, is gaande.

Hoewel de aanwezigheid van medicijnresten in het milieu beter in beeld is gebracht, is dit beeld waarschijnlijk nog steeds een onderschatting van het werkelijke risico. Dit komt doordat voor meerdere stoffen de analytische methode niet nauwkeurig genoeg was om tot op het niveau van de risicogrens te meten. Daarbij blijkt ook dat van niet alle aangetroffen stoffen een risicogrens beschikbaar is. Daarnaast ontbreken in de huidige analysepakketten veel stoffen waarvan op basis van wetenschappelijke literatuur juist verwacht wordt dat ze een risico vormen voor de waterkwaliteit.

Het totaal aan gemeten stoffen is een klein deel van de stoffen die voorgeschreven worden. Het valt te verwachten dat er ook bij deze 'onbekende', tot nu toe niet gemeten stoffen, nog stoffen met een risico zullen zijn. In [5] wordt voor Europa voorspeld dat iets minder dan 5 procent van alle medicijnresten een risico vormt voor het milieu. Welke stoffen dit zijn, verschilt per land en/of locatie. De stof die op deze Europese lijst het hoogst scoort is levonorgestrel. Dit hormoon zit momenteel niet in de analysepakketten, net als veel andere hormonen.

De stoffen met de grootste vracht naar het oppervlaktewater (zie tabel 1) zijn voor een groot gedeelte niet toetsbaar omdat meetgegevens en/of risicogrenzen ontbreken. Echter, zoals het voorbeeld van levonorgestrel hierboven ook laat zien, betekent een grote vracht niet automatisch dat de stof ook een risico vormt. Wanneer een stof vaak wordt voorgeschreven, maar al werkzaam is in zeer lage

doseringen, is de totale vracht van de stof laag. Als de risicogrens ook laag is, kan zo'n stof desondanks een risico opleveren.

Naar de effecten van mengsels is in deze studie niet gekeken. Te verwachten valt dat dit wel een rol speelt, zeker voor stoffen met vergelijkbare werkingsmechanismes. Om dit beter in te kunnen schatten kunnen bijvoorbeeld bioassays of effect-based-monitoring gebruikt worden. In het kennisimpulsproject Toxicologie wordt hieraan gewerkt, ook met betrekking tot medicijnresten [6].

### **Veldeffecten**

In het veld is hormoonverstorende activiteit aangetoond in effluent van rwzi's. Dit is te relateren aan de aanwezigheid van verschillende soorten stoffen, waaronder medicijnresten. In Nederland is nooit specifiek veldonderzoek gedaan naar effecten van medicijnresten op het waterleven en het ecosysteem. In het buitenland zijn effecten op vissen (geslachtsverandering) en macrofaunagemeenschappen gerelateerd aan de aanwezigheid van effluent met medicijnresten. Gezien de vergelijkbare gehalten van medicijnresten die in het Nederlandse oppervlaktewater worden gevonden, zijn die effecten ook in Nederland niet uit te sluiten.

### **Conclusies**

Deze resultaten bevestigen de conclusies die in 2016 zijn getrokken, namelijk dat risico's voor het watermilieu zijn te verwachten als gevolg van de aanwezigheid van medicijnresten. Het meten van nog meer stoffen kan wel informatie geven over die individuele stoffen, maar verandert de conclusie over de stofgroep als geheel niet. Het feit dat een deel van de medicijnresten een risico vormt voor het watermilieu is voldoende om te beslissen óf, en zo ja wáár, er maatregelen genomen moeten worden. Welke individuele stoffen het precies zijn, is daarbij minder van belang, omdat de mogelijke maatregelen vaak vergelijkbaar zijn voor verschillende medicijnresten.

De huidige resultaten kunnen worden gebruikt om de ketenaanpak Medicijnresten uit Water verder vorm te geven. Deze ketenaanpak (zie [www.medicijnresten.org](http://www.medicijnresten.org)) is in 2016 vanuit het ministerie van IenW opgestart om de hoeveelheid medicijnresten die in het water terecht komt te verminderen. Hiervoor werken partijen uit de watersector samen met partijen uit de zorgsector, zoals de brancheorganisaties van huisartsen, apothekers, ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven. Ook op lokale schaal wordt samengewerkt tussen waterschappen, huisartsen en apothekers, bijvoorbeeld met een module over medicijnresten bij het farmacotherapeutisch overleg.

Het inschatten van risico's van medicijnresten wordt vaak bemoeilijkt vanwege een gebrek aan gegevens over de 'oudere' geneesmiddelen, die vóór 2006 zijn toegelaten en waarvoor geen milieubeoordeling is uitgevoerd. Daarom is op 1 september 2020 het Europese PREMIER-project gestart (zie kader).



**PREMIER: Prioritisation and Risk Evaluation of Medicines in the Environment**

Het PREMIER-project is een Horizon2020-project onder de vlag van de Innovative Medicines Initiative (IMI) en loopt tot 2026. Het project wordt geleid door de Radboud Universiteit (Prof. Dr. Ad Ragas). RIVM en het Europees Medicijnagentschap in Amsterdam zijn partners in het consortium van 25 partijen. Binnen het project gaat gewerkt worden aan:

- Prioritiseren van 'oude' geneesmiddelen, waarvoor nog geen milieubeoordeling is gedaan omdat ze voor 2006 zijn toegelaten. De farmaceutische industrie zal ecotoxiciteitstesten uitvoeren voor de 25 belangrijkste actieve stoffen.
- Een publiek beschikbare database met milieugegevens van geneesmiddelen.
- Een publiek beschikbare website met een beoordelingsmodule, gelinkt aan de database. Waterbeheerders kunnen deze website gebruiken om te beoordelen of de medicijnresten die zij meten in hun watersysteem een risico vormen voor de waterkwaliteit. Milieubeoordelaars kunnen de website gebruiken voor de beoordeling bij de markttoelating.
- Tests en modellen die het gebruik van dierproeven kunnen verminderen
- De haalbaarheid van 'green pharmacy' – kunnen milieuoverwegingen meegenomen worden bij de vroege stadia van ontwikkeling van een geneesmiddel?
- Handleidingen voor stakeholders, waaronder waterbeheerders, om alle informatie en resultaten van het project optimaal te kunnen gebruiken.

**Referenties**

1. Moermond, C.T.A., Smit, C.E., Leerdam, R.C. van, Aa, N.G.F.M. van der, Montforts, M.H.M.M. (2016). *Geneesmiddelen en Waterkwaliteit*. RIVM rapportnummer 2016-0111. Bilthoven: RIVM.
2. Moermond, C.T.A., Montforts, M.H.M.M., Roex, E.W.M., Venhuis, B.J. (2020). *Medicijnresten in het milieu: een update*. RIVM rapportnummer 2020-0088. Bilthoven: RIVM.
3. Moermond, C.T.A., Montforts, M.H.M.M., Smit, C.E. (2019). *Informatieblad nut en noodzaak van normen voor medicijnresten in oppervlaktewater*. Bilthoven: RIVM.
4. Europese Commissie (2020). [https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/index.htm#surface\\_water\\_watch\\_list](https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/index.htm#surface_water_watch_list)
5. Gunnarsson, L. et al. (2019). 'Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs'. *Env Int* 129: 320-332.
6. <https://www.kennisimpulswaterkwaliteit.nl/nl/themas/toxiciteit-effecten-en-maatregelen>