



Corine Houtman, Het Waterlaboratorium

Monique van der Aa, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Thomas ter Laak, KWR Watercycle Research Institute

Relatie tussen gebruik geneesmiddelen in Rijnstroomgebied en concentraties in de Rijn

Onlangs is een evaluatie uitgevoerd van een zeer uitgebreide set meetresultaten van geneesmiddelen in de Rijn bij Lobith in de periode 2002-2008. Van de 20 meest aangetoonde genees- en röntgencontrastmiddelen zijn gemiddelde en mediane concentraties en dag- en jaarvrachten berekend. Vervolgens is een eenvoudig massabalansmodel opgezet om - aan de hand van cijfers over geneesmiddelenconsumptie in het Rijnstroomgebied, excretie uit het menselijk lichaam en verwijdering tijdens rioolwaterzuivering - te voorspellen hoeveel geneesmiddelen jaarlijks Lobith passeren. De voorspelde jaarvrachten zijn vergeleken met vrachten die berekend zijn uit de meetgegevens. Die voorspelde jaarvrachten verschilden voor 15 van de 20 geneesmiddelen minder dan een factor twee met de gemeten jaarvrachten. Dit toont aan dat met een relatief eenvoudig massabalansmodel de vracht geneesmiddelen in de Rijn behoorlijk nauwkeurig is te voorspellen.

Geneesmiddelen zijn ontwikkeld om bij zeer lage concentraties op specifieke biologische structuren in te werken en effect te hebben. Lage concentraties (ng/l tot µg/l), zoals die doorgaans in oppervlaktewateren worden gevonden, kunnen derhalve al mogelijk een bedreiging vormen voor de ecologie^{1),2)}. Vanaf 2000 zijn in Nederland diverse inventariserende onderzoeken uitgevoerd naar geneesmiddelen in oppervlaktewater³⁾. Tevens worden in opdracht van drinkwaterbedrijven en RIWA oppervlaktewateren die als bron voor de drinkwaterproductie dienst doen, regulier op geneesmiddelen gemonitord⁴⁾, zodat onderzocht kan worden of drinkwaterzuiveringen hiervoor voldoende zijn ingericht.

Verschillende factoren bepalen de concentraties geneesmiddelen in het oppervlaktewater. De belangrijkste zijn de consumptie van een geneesmiddel in een bepaalde regio, de afbraak (metabolisme) van het geneesmiddel in het lichaam van de patiënt en uitscheiding (excretie) in urine en feces, de verwijdering van het geneesmiddel door de rioolwaterzuiveringsinstallatie (rwzi), het volume (waterdebiet) van het waterlichaam en de afbraak en sorptie in het milieu¹⁾. In deze studie is een evaluatie uitgevoerd van een zeer uitgebreide set meetgegevens

Afb. 1: Monsternamepunten langs de Rijn. Rode lijnen geven het stroomgebied weer. ARK = Amsterdam-Rijnkanaal.



van geneesmiddelen in de Rijn. Er zijn gemiddelde en mediane concentraties, dagvrachten en jaarvrachten bepaald. Voorts is een eenvoudig massabalansmodel opgezet om jaarvrachten geneesmiddelen in de Rijn te voorspellen. Het model maakt gebruik van cijfers over verkoop, humane excretie en verwijdering tijdens rioolwaterzuivering van geneesmiddelen. De met het model voorspelde jaarvrachten zijn vergeleken met vrachten die berekend zijn uit de meetgegevens.

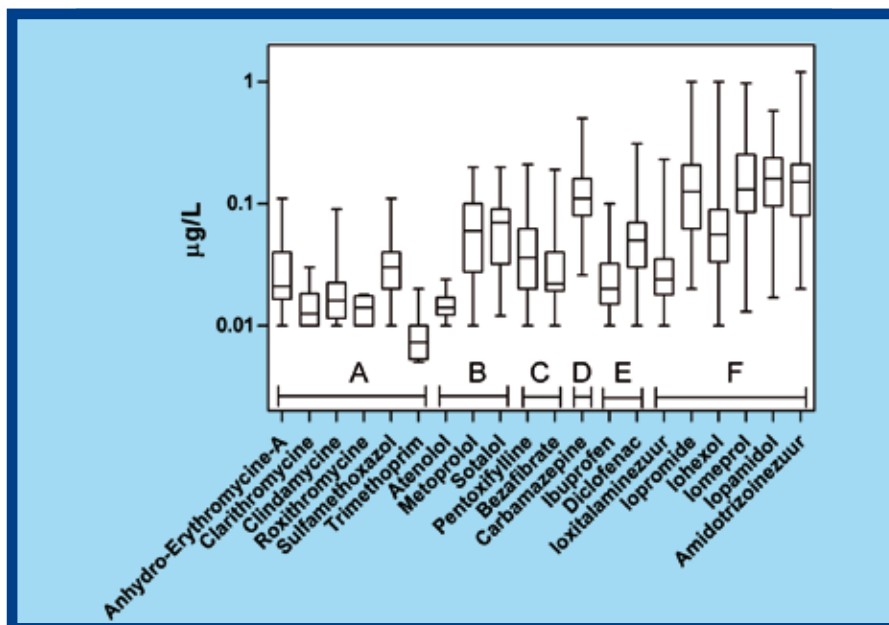
Gemeten concentraties

Van januari 2002 tot december 2008 heeft Het Waterlaboratorium in opdracht van RIWA-Rijn en voor de drinkwaterbedrijven Waternet en PWN maandelijks watermonsters genomen op vier locaties in de Nederlandse Rijndelta: Lobith, Nieuwegein, Nieuwersluis en Andijk (zie afbeelding 1). In deze monsters zijn in totaal 128 verschillende geneesmiddelen, röntgencontrastmiddelen en hormoonverstorende stoffen geanalyseerd. Dit resulteerde in meer dan 3.500 individuele waarnemingen. Van de 20 geneesmiddelen en röntgencontrastmiddelen die in meer dan 20 procent van de monsters werden aangetroffen, zijn gemiddelde en mediane concentraties berekend en seizoensfluctuaties in de dagvrachten in de Rijn onderzocht. De 20 stoffen die in meer dan 20 procent van de monsters aangetroffen werden, omvatten zes antibiotica, drie bètablokkers (toegepast tegen hoge bloeddruk en hartritme stoornissen), twee middelen voor het vaatstelsel, twee ontstekingsremmers/pijnstillers, een middel tegen epilepsie en zes röntgencontrastmiddelen.

Zes geneesmiddelen werden zelfs in meer dan 90 procent van de monsters bij Lobith aangetoond: anhydro-erythromycine-A, sulfamethoxazol (beide antibiotica), metoprolol en sotalol (bètablokkers), carbamazepine (anti-epilepticum) en diclofenac (ontstekingsremmer/pijnstiller). Ook zes van de oorspronkelijk negen onderzochte röntgencontrastmiddelen waren in meer dan 90 procent van de monsters aanwezig. Het gaat hierbij om ioxitalaminezuur, iopromide, iohexol, iomeprol, iopamidol en amidotrizoïnezuur.

De concentraties genees- en röntgencontrastmiddelen bij Nieuwersluis, Nieuwegein en Andijk verschillen weinig in die bij Lobith. Het maximale verschil in gemiddelde concentraties was een factor drie. Afbeelding 2 geeft een overzicht van de aangetroffen concentraties. Vanwege de geringe verschillen tussen de locaties zijn de waarnemingen bij Lobith en de andere drie locaties in die figuur samengenomen.

De hoogste concentraties werden gevonden voor de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, iomeprol, iopamidol en iopromide, met als hoogste individuele waarneming 1,2 µg/l amidotrizoïnezuur in juli 2008. De mediane concentraties van vier röntgencontrastmiddelen lagen boven 0,1 µg/l. De geneesmiddelen die in de hoogste concentraties werden aangetroffen, zijn carbamazepine, met als hoogst waargenomen concentratie 0,5 µg/l en diclofenac, waarvoor de hoogst gemeten



Afb. 2: Box-whiskerplot van de mediane concentraties (middenlijn), 25-75% percentielen (box) en minimale en maximale concentraties gemiddeld over de vier monsterpunten. A = antibiotica, B = bètablokkers, C = middelen voor het vaatstelsel, D = anti-epilepticum, E = pijnstillers/ontstekingsremmers, F = röntgencontrastmiddelen.

concentratie 0,3 µg/l bedroeg. Carbamazepine had van de geneesmiddelen ook de hoogste mediane concentratie, namelijk 0,11 µg/l. Van de overige middelen varieerden de mediane concentraties tussen de detectielimiet (voor de meeste stoffen <0,01 µg/l) en 0,1 µg/l. De waargenomen concentratieniveaus komen in grote lijn overeen met die uit eerdere studies in de Rijn⁵ en andere Nederlandse oppervlaktewateren^{3,6}.

De aangetroffen concentraties geneesmiddelen varieerden sterk (vaak meer dan een factor 10) in de tijd, ook binnen één locatie. Mogelijke oorzaken zijn variaties in de gebruikte hoeveelheid geneesmiddelen, (bio)degradatie van geneesmiddelen in rioolwaterzuiveringen en in het milieu én variaties in debiet van de Rijn.

Wisselend debiet kan een belangrijke verklaring zijn voor de variatie in concentraties bij Lobith. In de beschouwde periode fluctueerde het debiet bij Lobith aanzienlijk (tussen 700 en 10.000 kubieke meter per seconde, met een gemiddelde van 2.167). Bij de andere onderzochte locaties bepaalt het debiet van de Rijn bij Lobith naar verwachting minder de geneesmiddelconcentratie, door bufferende werking van het IJsselmeer (Andijk) en door het gebruik van sluizen in de Lek en het Amsterdam-Rijnkanaal (Nieuwegein en Nieuwersluis).

Seizoenstrends in dagvrachten

De dagvracht in de Rijn (aantal kilogram geneesmiddel dat per dag met het Rijnwater langs Lobith stroomt) is per geneesmiddel berekend door gemeten concentraties bij Lobith te vermenigvuldigen met het debiet op de monsternamedag.

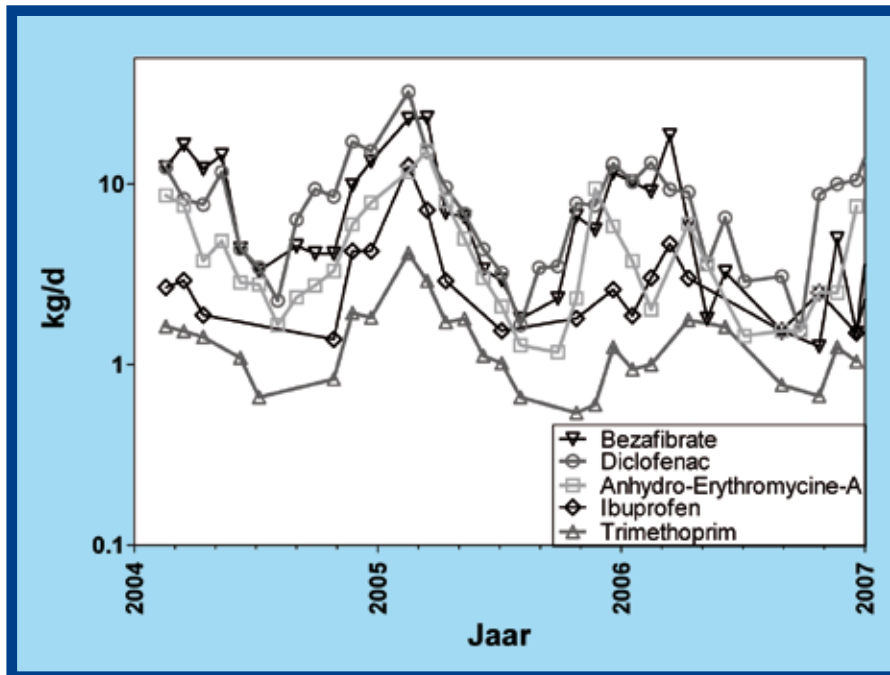
De dagvrachten van anhydro-erythromycine-A, bezaafibrat, diclofenac, ibuprofen en trimethoprim laten een duidelijke seizoenstrend zien (zie afbeelding 3). De hoogste vrachten treden op in de winter en het vroege voorjaar en de laagste (ongeveer een factor tien lager) in de nazomer en het

najaar. Een mogelijke verklaring is dat door de hogere temperatuur in de (na)zomer dan meer biologische afbraak van geneesmiddelen optreedt in afvalwater in rwzi's en in het milieu. Een tweede mogelijkheid is verhoogde fotodegradatie van lichtgevoelige middelen, diclofenac bijvoorbeeld, door hogere lichtintensiteit in de (na)zomer. Van sommige categorieën middelen, zoals pijnstillers, antibiotica en anti-depressiva, is bovendien waarschijnlijk de consumptie in de winter hoger dan in de zomer. Dit zou een derde verklaring kunnen zijn voor de seizoensvariatie in de dagvrachten van diclofenac, ibuprofen, anhydro-erythromycine-A en trimethoprim.

Jaarvrachten voorspeld uit consumptie

De jaarlijkse consumptie per geneesmiddel in het Rijnstroomgebied bovenstrooms van Lobith is geschat door literatuurgegevens over de jaarlijkse verkoop van de 20 geselecteerde stoffen in heel Duitsland⁷, Zwitserland^{8,9,10} en Frankrijk (persoonlijke mededeling P. Cavalié, AFSSAPS) te corrigeren voor het aantal Duitsers, Fransen en Zwitsers dat niet in het Rijnstroomgebied woont¹¹ en vervolgens te sommeren. Ook België, Liechtenstein, Luxemburg en Oostenrijk behoren gedeeltelijk tot het Rijnstroomgebied. Hun inwoners vertegenwoordigen samen echter minder dan twee procent van de totale populatie van het Rijnstroomgebied en daarom zijn hun bijdragen niet in de schatting meegenomen. Daarnaast zijn literatuurgegevens verzameld over uitscheiding van geneesmiddelen via urine en feces¹² en over de verwijdering in de rwzi¹³.

De jaarlijkse emissievracht van geneesmiddelen naar de Rijn is vervolgens voorspeld met een eenvoudig massabalansmodel dat de geschatte jaarconsumptie corrigeert voor de fractie die niet wordt uitgescheiden door het lichaam van de gebruiker en voor de fractie die wordt verwijderd in de rioolwaterzuivering. De



Afb. 3: Seizoenstrends in de dagvrachten van vijf geneesmiddelen in de Rijn bij Lobith.

factoren afbraak en sorptie in het milieu zijn niet in dit model opgenomen, omdat daarvan onvoldoende gegevens voorkomen in de literatuur.

Volgens de modelvoorspellingen worden tientallen tonnen röntgencontrastmiddelen en daarnaast enkele tonnen van carbamazepine, diclofenac, pentoxifylline, sotalol, etc. jaarlijks door de Rijn afgevoerd. Dit komt gemiddeld neer op een kwart van de jaarlijks gebruikte hoeveelheid geneesmiddelen en röntgencontrastmiddelen. De verschillen tussen de individuele middelen zijn wel groot: tussen één en 70 procent van de bovengenoemde geconsumeerde hoeveelheid passeert Lobith. Dit percentage is het hoogst voor röntgencontrastmiddelen (gemiddeld 48 procent), voor antibiotica gemiddeld 18 procent en voor vaatmiddelen, pijnstillers en carbamazepine ongeveer elf procent. Het voorkomen van de middelen in het water bleek evenredig te zijn met de polariteit van de onderzochte middelen. Verklaring hiervoor is dat over het algemeen polaire stoffen een lage affiniteit hebben om te adsorberen aan zuiveringszand in rioolwaterzuiveringsinstallaties en aan sediment in het milieu en daardoor minder goed verwijderd worden dan apolaire stoffen.

Vergelijking voorspelde en gemeten jaarvrachten

De jaarlijkse vrachten bij Lobith zijn ook berekend op basis van de gemeten concentraties. Hiervoor is de gemiddelde dagvracht vermenigvuldigd met het aantal dagen in een jaar. De voorspelde en gemeten jaarvrachten kwamen goed overeen. Voor 15 van de 20 middelen was het verschil kleiner dan factor twee, voor de overige vijf maximaal factor zeven.

Er zijn verschillende factoren aan te wijzen die kunnen veroorzaken dat de voorspelde vracht hoger is dan de gemeten vracht, zoals afbraak en sorptie in het milieu en onvolledig gebruik van voorgeschreven/

verkochte geneesmiddelen. In de literatuur wordt geschat dat tot wel tweederde van de verkochte geneesmiddelen niet daadwerkelijk wordt in genomen¹⁴. Met name voor hart- en vaatmiddelen, zoals bètablokkers is bekend dat therapie-ontrouw relatief hoog is.

Er zijn ook factoren die ertoe kunnen leiden dat de voorspelde vracht lager is dan de gemeten vracht. Ten eerste worden sommige middelen bijvoorbeeld ook in de diergeneeskunde gebruikt, en dat is in de gebruikte consumptiecijfers niet meegenomen. Ten tweede is in het model ook gecorrigeerd voor de fractie geneesmiddelen die het lichaam verlaat als conjugaat. Deze conjugaten kunnen in de rioolwaterzuivering of het milieu mogelijk terug reageren naar de oorspronkelijke stof. Een derde factor is de mogelijkheid dat een deel van de patiënten wel aangeschafte maar niet gebruikte middelen wegwerpt via gootsteen of toilet. Deze bijdrage kan ook bij relatief kleine hoeveelheden van belang zijn, aangezien bij deze route de omzetting in het lichaam wordt omzeild.

Bovengenoemde factoren laten zien dat de modelvoorspelling van de jaarvracht nog te verbeteren zou zijn wanneer door betere registratie van verkoop van en informatie over therapietrouw en wegwerpen van geneesmiddelen de consumptie preciezer te schatten zou zijn, of wanneer beter gecorrigeerd zou kunnen worden voor afbraak in rioolwaterzuivering en milieu en temporele variaties daarin.

De in deze studie uitgevoerde evaluatie bevestigt dat veel geneesmiddelen die in het stroomgebied van de Rijn gebruikt worden, in de Rijn zijn terug te vinden. De vergelijking van voorspelde en gemeten vrachten laat zien dat met een relatief eenvoudig massabalansmodel jaarvrachten geneesmiddelen in de Rijn al behoorlijk nauwkeurig te voorspellen zijn. Een model als dit kan dus gebruikt worden voor stoffen waarvoor geen

meetgegevens beschikbaar zijn. De variatie in concentraties in de tijd en seizoenen laat echter ook zien dat frequent monitoren wel belangrijk blijft. Andersom laat deze studie zien dat wanneer de mate van consumptie onbekend is, bijvoorbeeld in het geval van onderzoek naar het gebruik van illegale drugs, vanuit meetgegevens de consumptie alsnog voorspeld kan worden.

LITERATUUR

- Halling-Sorensen B., S. Nielsen, P. Lanzky, F. Ingerslev, H. Lutzhoft en S. Jorgensen (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36, pag. 357-394.
- 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.
- Versteegh J., N. Van der Aa en E. Dijkman (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM. Rapport 703719016.
- RIWA (2007). Jaarrapport 2007 De Rijn.
- Sacher F., M. Ehmann, S. Gabriel, C. Graf en H. Brauch (2008). Pharmaceutical residues in the river Rhine - results of a one-decade monitoring programme. *Journal of Environmental Monitoring* 10, pag. 664-670.
- Walraven N. en R. Laane (2009). Assessing the discharge of pharmaceuticals along the Dutch coast of the North Sea. Springer, New York.
- Rohweder U. (2003). Pharmaceuticals in the environment: Assessment of results. Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit, Hamburg.
- Ort C., J. Hollender, M. Schaerer en H. Siegrist (2009). Model-based evaluation of reduction strategies for micropollutants from wastewater treatment plants in complex river networks. *Environmental Science & Technology* 43, pag. 3214-3220.
- Thomas A. en A. Joss (2006). Human pharmaceuticals, hormones and fragrances: the challenge of micropollutants in urban water management. IWA Publishing, Padstow.
- Weissbrodt D., L. Kovalova, C. Ort, V. Pazhepurackel, R. Moser, J. Hollender, H. Siegrist en C. Mcardell (2009). Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43, pag. 4810-4817.
- ICPR (2005). International catchment area of the Rhine: properties, assessment of environmental effects of human activities and economic analysis of water use (part A).
- Lienert J., K. Gudel en B. Escher (2007). Screening method for ecotoxicological hazard assessment of 42 pharmaceuticals considering human metabolism and excretory routes. *Environ. Sci. Technol.* 41, pag. 4471-4478.
- Miege C., J. Choubert, L. Ribeiro, M. Eusebe en M. Coquery (2008). Removal efficiency of pharmaceuticals and personal care products with varying wastewater treatment processes and operating conditions - conception of a database and first results. *Water Science and Technology* 57, pag. 49-56.
- Ruhoy I. en C. Daughton (2008). Beyond the medicine cabinet: An analysis of where and why medications accumulate. *Environment International* 34, pag. 1157-1169.