



Stock

AUTEURS



Charlie J. E. Davey en Michiel H. S. Kraak
(Universiteit van Amsterdam)



Antonia Praetorius en Annemarie P.
van Wezel (Universiteit van Amsterdam)

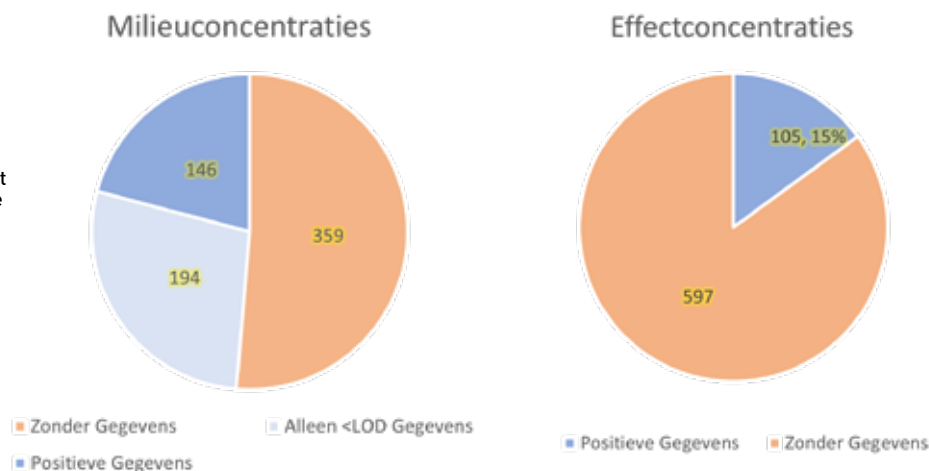


Thomas L. ter Laak
(Universiteit van Amsterdam/KWR)

AANWEZIGHEID, EFFECTEN EN ECOLOGISCHE RISICO'S VAN PSYCHOFARMACA EN ILLEGALE DRUGS IN EUROPESE OPPERVLAKTEWATEREN

Wereldwijd is het gebruik van psychofarmaca sterk toegenomen. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen en ziekten en andere aandoeningen die verband houden met het zenuwstelsel; ook pijnstillers en verdovingsmiddelen vallen hieronder. Psychoactieve stoffen zonder medische toepassing, zoals illegale drugs, vallen vanuit milieuoogpunt ook in deze categorie. Over het voorkomen in het oppervlaktewater, de effecten en de ecologische risico's van deze stoffen is weinig bekend.

Afbeelding 1. Taartdiagrammen met het percentage van de 702 verbindingen die gegevens opleverden. Links meetgegevens, rechts gegevens over de ecotoxiciteit.



Psychofarmaca veranderen de neurochemie van de menselijke hersenen. Door de overeenkomsten tussen het zenuwstelsel van de mens en andere dieren kunnen deze middelen ook inwerken op het zenuwstelsel van dieren. Zo kunnen antidepressiva bijvoorbeeld het roofgedrag van vissen beïnvloeden, waardoor zij minder effectief kunnen jagen. Dergelijke effecten kunnen de relaties tussen soorten in een ecosysteem verstoren. Rioolwaterzuiveringsinstallaties zijn belangrijke emissiepunten van al deze middelen naar het milieu. Momenteel wordt tot 60-70 procent van de geconsumeerde geneesmiddelen, illegale drugs en hun omzettingsproducten niet verwijderd door afvalwaterzuiveringsinstallaties. Dientengevolge komen deze middelen in toenemende mate in het oppervlaktewater terecht.

Psychofarmaca: onbekende milieuverontreinigende stoffen

Het aantal studies naar het voorkomen, de effecten en de risico's van deze stoffen is relatief beperkt vergeleken met andere oorzaken van ecologische achteruitgang, zoals habitatverlies en klimaatverandering. Bovendien ligt de nadruk vaak op enkele middelen zoals carbamazepine, paracetamol, fluoxetine en niet op de nieuwere of meer gebruikte middelen zoals escitalopram. Het is daarom belangrijk om meer onderzoek te doen om de bijdrage van deze middelen aan de huidige verslechtering van het aquatisch milieu vast te stellen. Daarom was het doel van deze studie om de gegevens over het voorkomen en het (ecologische) effect van psychofarmaca en illegale drugs in Europese oppervlaktewateren te inventariseren en evalueren. Dit is gedaan met inachtneming van onzekerheden en kennisleemten. De risico's zijn ingeschat door concentraties in het watermilieu en concentraties waarbij effecten optreden te vergelijken. Vervolgens zijn deze risico's voor elke stof in verband gebracht met het geregistreerde gebruik.

Methoden

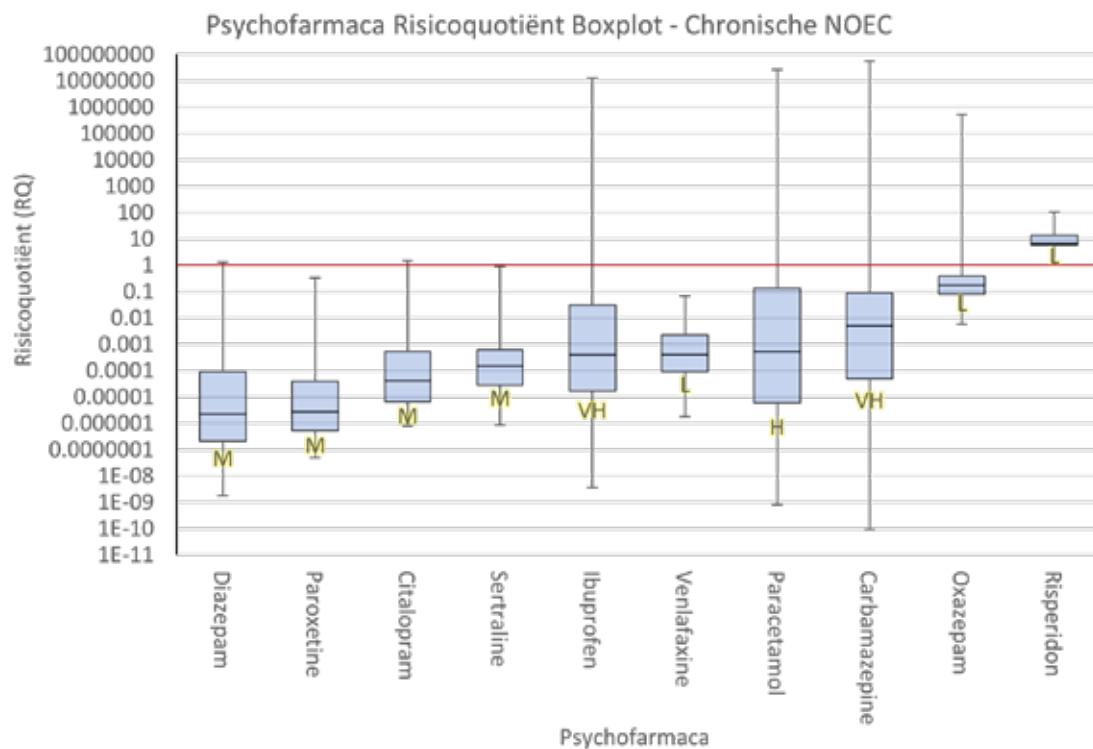
Op basis van farmacologische classificatie en de Nederlandse opiumwet werden voor deze studie 702 psychofarmaca geïdentificeerd. Vervolgens hebben we gegevens over de ecotoxiciteit (zogenoemde chronische 'no observed effect' ofwel NOEC-concentraties) en over de aanwezigheid van deze stoffen in acht databanken opgezocht (UBA Pharmaceuticals in the Environment, NORMAN Network, Naiades, EU WATERBASE, Waterkwaliteitsportaal, RIWA-database, EPA ECOTOX Knowledgebase en UBA ETOX database). Ten slotte hebben we aanvullende gegevens verzameld van de top 50 meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland (2015-2020), als deze in de genoemde databanken ontbraken. De effectconcentraties en de concentraties in het water werden gebruikt om zogenoemde risicoquotienten (RQ) te berekenen.

$$RQ = \frac{\text{Concentratie in het Milieu}}{\text{Effectconcentratie}}$$

Voor elk middel werd een betrouwbaarheidstest uitgevoerd, waarbij de frequentie van aantreffen en het aantal landen waarin een verbinding in het water werd aangetoond leidend waren. De 'Technical guidance 27' (TG 27) van de Europese Commissie werd gebruikt om de ecotoxiciteitsgegevens te beoordelen, waarbij rekening werd gehouden met de diversiteit van de testorganismen. De scores werden gecombineerd en liepen sterk uiteen.

Weinig betrouwbare gegevens

Van meer dan de helft van de middelen waren geen meetgegevens beschikbaar (359 op 702) en van de overgrote meerderheid van de middelen ontbraken gegevens over de ecotoxiciteit (597 op 702, zie afbeelding 1). Als er wel data beschikbaar waren, dan was de betrouwbaarheid vaak



Abbeelding 2. Risicoquotiënten van tien geselecteerde psychofarmaca op basis van concentraties in het oppervlaktewater en de chronische NOEC (ecotoxiciteit). De foutbalken stellen de bovenste en onderste kwartielen voor, terwijl de box het middelste bovenste en het middelste onderste kwartiel weergeeft. De centrale lijn geeft de mediaan aan (LV = zeer lage betrouwbaarheid, L = laag, M = middelmatig, H = hoog, VH = zeer hoog).

laag doordat het leeuwendeel van de effectstudies slechts met enkele soorten waren uitgevoerd.

De gemiddelde aangetroffen concentraties vertoonden een positieve correlatie met hoeveel deze middelen werden voorgeschreven. Er werd echter geen significant verband gevonden tussen hoe vaak de stof werd gemeten en hoeveel deze werd voorgeschreven. Dat wil zeggen, hoe meer een stof wordt voorgeschreven, hoe hoger de concentratie in het milieu en hoe betrouwbaarder de meetgegevens, maar niet hoe meer meetgegevens er waren. Daarnaast bleek er ook geen relatie te zijn tussen hoe vaak een middel werd voorgeschreven en hoeveel toxiciteitsdata er beschikbaar waren. Dus ook van vaak voorgeschreven middelen bleek regelmatig weinig bekend over hun milieueffecten.

Milieurisico's van psychofarmaca en illegale drugs

Slechts voor 87 van de 702 (12%) middelen waren voldoende gegevens over de aanwezigheid en effectconcentraties beschikbaar om de milieurisico's op basis van chronische NOEC-waarden te berekenen (zie afbeelding 2 voor een selectie). Gegevens boven een RQ van 1 (rode lijn) wijzen op een risico. De grafiek laat zien dat een aanzienlijk deel van de psychofarmaca waarover veel bekend is, een ecologisch risico vormen in het oppervlaktewater. De vijf

meest risicovolle middelen waren risperidon, carbamazepine, paracetamol, cocaïne en ibuprofen. Voor deze middelen lag ten minste 10 procent van de risicoquotiënten boven de 1. De betrouwbaarheid van de gegevens is echter vaak laag. Alleen voor carbamazepine, paracetamol, fluoxetine en ibuprofen was de betrouwbaarheid hoog of zeer hoog. Alleen van carbamazepine kan met enige zekerheid worden gezegd dat het milieurisico hoog is. Meer gegevens zijn nodig om het (hoge) risico van andere geneesmiddelen betrouwbaar vast te kunnen stellen.

De evaluatie van de betrouwbaarheid van de ecotoxiciteitsgegevens liet zien dat geen enkel middel voldeed aan alle criteria, en slechts elf middelen voldeden aan ongeveer de helft van de criteria. Dit betekent dat de beoordeling van de risico's van psychofarmaca voor oppervlaktewateren niet goed mogelijk is en dat dit voornamelijk komt door een gebrek aan gegevens over de ecotoxiciteit.

De meest voorgeschreven middelen blijken vaak ook het best bestudeerd. Zo waren de vier middelen carbamazepine, paracetamol, ibuprofen en fluoxetine samen goed voor 23 procent van de ecotoxiciteitsgegevens en 28 procent van de meetgegevens. Uit een vergelijking met Nederlandse receptgegevens blijken de verbindingen met de hoogste risico's vaak ook het meest gebruikt en

voorgeschreven te worden. Toch gaven Pearson-correlaties niet aan dat voorgeschreven doses correleerden met risico's.

Hoe vaak een stof in het water werd gemeten, correleerde positief met een hoger waargenomen risico, evenals met de hoeveelheid chronische NOEC-gegevens. De betrouwbaarheid van de ecotoxiciteit-dataset correleerde ook met het risico. Dit leidde tot de conclusie dat hoe beter een stof is onderzocht, hoe hoger het risico ervan wordt ingeschat. Dit is zorgwekkend, omdat dit suggereert dat risico's van veel slecht bestudeerde stoffen mogelijk verborgen blijven. Om op te helderen of deze verborgen risico's inderdaad bestaan is meer onderzoek nodig naar de aanwezigheid en gevaren van psychofarmaca in oppervlaktewateren.

Van een aantal vaak voorgeschreven middelen ontbraken gegevens. Risperidon (nummer 37 in de top 50 in NL) vertoonde bijvoorbeeld het hoogste mediane risico van alle verbindingen, maar de schatting van dit risico was onbetrouwbaar. Voor betahistine (nummer 7 in de top 50) kon het risico niet worden berekend wegens een gebrek aan zowel meetgegevens als gegevens over de ecotoxiciteit. Van Tramadol bestonden veel meetgegevens, maar er werd slechts één studie over de ecotoxiciteit gevonden. Zelfs voor het meest voorgeschreven psychofarmaceuticum, paroxetine, kon het risico slechts met een gemiddelde betrouwbaarheid worden geschat, ook weer door te weinig ecotoxiciteitsgegevens.

Om het ecologisch risico van psychofarmaca beter te kunnen beoordelen, zijn dus meer gegevens nodig, vooral over de ecotoxiciteit. Er is dus meer onderzoek nodig naar het vóórkomen van zeer toxische en veel voorgeschreven middelen in het oppervlaktewater, maar vooral ook naar de ecotoxiciteit van veel voorgeschreven en veel aange troffen verbindingen. Dit vergt een betere samenwerking tussen milieuchemici, ecotoxicologen en plaatselijke waterautoriteiten.

Conclusies

Onze analyse leverde twee belangrijke conclusies op:

- Risico's van veel psychofarmaca blijven onbekend door een groot gebrek aan meetgegevens in het oppervlaktewater en een nog groter gebrek aan ecotoxiciteitsgegevens.
- De meest voorgeschreven verbindingen in Nederland werden het meest bestudeerd en kwamen het vaakst voor. Echter, niet van alle veel voorgeschreven psychofarmaca waren voldoende gegevens beschikbaar. Omdat veel psychofarmaca waarover veel bekend is ecologische risico's voor aquatische organismen met zich mee bleken te brengen, is het risico van onderschatting van de milieurisico's van psychofarmaca reëel.

Charlie J. E. Davey, Michiel H. S. Kraak, Antonia Praetorius en Annemarie P. van Wezel (*Universiteit van Amsterdam*), Thomas L. ter Laak (*Universiteit van Amsterdam/KWR*)

BRONNEN

Bisesi, J.H. et al., 2014. Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior. *Aquat. Toxicol.* <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.12.033>

aus der Beek, T. et al., 2016. Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* <https://doi.org/10.1002/etc.3339>

European Commission, 2018. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards (Guidance Document No. 27). *Eur. Community Rep.* 11-12 June, 210p.

Huizer, M. et al., 2021. Wastewater-based epidemiology for illicit drugs: A critical review on global data. *Water Res.* 207, 117789. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117789>

Davey, C.J.E. et al., 2022. Occurrence, hazard, and risk of psychopharmaceuticals and illicit drugs in European surface waters. *Water Res.* 222, 118878. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118878>

SAMENVATTING

Over psychofarmaca en illegale drugs in het oppervlaktewater is weinig bekend, vooral data over ecotoxicologische effecten ontbreken. Van ruim de helft van de 702 onderzochte middelen ontbraken meetgegevens en van 85 procent ontbraken gegevens over de ecotoxiciteit. Over enkele veel voorgeschreven middelen is wel veel bekend. De vier middelen carbamazepine, paracetamol, ibuprofen en fluoxetine bleken samen goed 28 procent van de meetgegevens in het oppervlaktewater en voor 23 procent van de ecotoxiciteitsgegevens, waarbij de ecologische risico's voor (water)organismen hoog bleken. Dit stemt niet optimistisch over de risico's van de vele honderden stoffen waarover weinig of niets bekend is. Het is hoog tijd voor systematisch onderzoek naar aanwezigheid en risico's van psychofarmaca in Europese oppervlaktewateren.