

VERG(H)ULDE PILLEN CASESTUDIE LUMC, LEIDEN



RAPPORT

2009
W02

VERG(H)ULDE PILLEN

CASESTUDIE LUMC TE LEIDEN

RAPPORT

2009
W02



COLOFON

Utrecht, 2009

Uitgave

STOWA 2009

Arthur van Schendelstraat 816

Postbus 8090

3503 RB Utrecht

Tel 030 2321199

Fax: 030 2321766

e-mail: stowa@stowa.nl

<http://www.stowa.nl>

Auteur(s)

dr. S.A.E. Kools

dr. ir. M.W. Kuiper

dr. ir. J.H. Roorda

ir. J.G.M. Derksen

De begeleidingscommissie was opgebouwd uit vertegenwoordigers vanuit de waterwereld en vertegenwoordigers vanuit de ziekenhuizen. Deze bestond uit de volgende personen:

Harm Baten	(Hoogheemraadschap van Rijnland)
Pieter de Bekker	(Hoogheemraadschap de Stichtse Rijnlanden)
Marja Bogaards	(Reinier de Graaf Gasthuis)
Bart Hellings	(Ministerie van VROM)
Desiree Hoefnagel	(Ministerie van VWS)
Bert Palsma	(STOWA)
Ellen Parma	(Milieuplatform Zorg; de helft van alle Nederlandse ziekenhuizen is hierbij aangesloten)
Percival Stubbs	(Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen; alle Nederlandse ziekenhuizen zijn hierbij aangesloten)
Ferdinand Kiestra	(Waterschap Aa en Maas)
Erica Mosch	(Waterschap Hunze en Aa's)
Gerard Rijs	(Waterdienst – Rijkswaterstaat)
Esther Willems	(MPZ)
Peter van Zundert	(Ministerie Verkeer en Waterstaat)

Deze publicatie is ook digitaal beschikbaar

Prepress/druk

Van de Garde | Jémé

STOWA

Rapportnummer 2009-W02

SAMENVATTING

In Nederland worden 12.000 verschillende geneesmiddelen met ongeveer 850 verschillende actieve stoffen gebruikt, waarbij het geneesmiddelengebruik per inwoner jaarlijks stijgt. Na inname door patiënten worden deze (al dan niet gemetaboliseerd) uitgescheiden, meestal via de urine en/of de feces. Via het afvalwater komen de geneesmiddelen terecht bij de rioolwaterzuivering (rwzi). RWZI's zijn ontworpen voor verwijdering van organische stof, stikstof en fosfaat, maar niet voor de verwijdering van geneesmiddelen. Deze komen deels dan ook via de lozing (effluent) vanuit de rwzi in het oppervlaktewater terecht, waar deze stoffen in toenemende mate worden aangetroffen. Eenmaal in het oppervlaktewater valt niet uit te sluiten dat deze stoffen het biologische (eco-) systeem nadelig beïnvloeden. Ook de drinkwatervoorziening heeft te maken met deze stoffen, omdat oppervlaktewater gebruikt wordt voor de drinkwaterbereiding. In het licht hiervan is de aanwezigheid van geneesmiddelen in het oppervlaktewater ongewenst.

Eén van de mogelijke emissieroutes van geneesmiddelen loopt via de ziekenhuizen. Maar over de omvang en de aard van deze emissieroute is in Nederland en daarbuiten weinig bekend. In het onderzoek "Verg(h)ulde Pillen" wordt de emissie van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen onderzocht. In een eerste, meer algemene studie (deel A), is op basis van beschikbare literatuur een overzicht gemaakt van de verwachte relevante stofgroepen en emissiebronnen binnen een ziekenhuis en de wijze waarop deze de afvalwaterketen doorlopen (STOWA, 2007)¹. Daarbij zijn ook mogelijkheden voor emissiereductie vanuit ziekenhuizen geïnventariseerd. In deel B van de studie wordt ingezoomd op een drietal ziekenhuizen: een klein regionaal ziekenhuis (het Refaja Ziekenhuis in Stadskanaal), een groot regionaal ziekenhuis (het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein) en een academisch ziekenhuis (het Leids Universitair Medisch Centrum). In onderliggende rapportage worden de uitkomsten van de studie bij het LUMC toegelicht.

Het LUMC is een academisch ziekenhuis. Het ziekenhuis staat qua grootte (aantal bedden) op de 8^{ste} plek van Nederland (2008: 882 bedden). Tijdens droog weer is 2,2% van het afvalwater dat op de rwzi Katwijk binnenkomt afkomstig van het LUMC.

Systematiek

Op twee verschillende manieren is onderzocht welke geneesmiddelen (actieve stoffen) als ziekenhuisrelevant kunnen worden aangemerkt:

(1) Op basis van de verstrekkingen (2005) door de ziekenhuisapotheker en door de apothekers in de woonwijken van het bedieningsgebied van RWZI Katwijk, is bepaald hoeveel procent van de verschillende actieve stoffen afkomstig is uit het LUMC en hoeveel procent afkomstig is uit de woonwijken. Dit is alleen gedaan voor die stoffen waarvan de geschatte concentraties in het influent van RWZI Katwijk, afkomstig uit het LUMC, boven een drempelwaarde van 200 ng/l uitkomen.

(2) Metingen zijn verricht naar concentraties actieve stoffen in de afvalwaterstromen vanuit het LUMC tot en met het effluent van de RWZI Katwijk. Door deze metingen kan de daadwerkelijke bijdrage van het LUMC bepaald worden voor een aantal gemeten actieve stoffen. Let wel: het aantal te analyseren stoffen is beperkt, de totale hoeveelheid geneesmiddelen in het afvalwater is vele malen groter (en de totale vrachten zijn vele malen groter).

1. STOWA (2007). Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. Deel A: Algemene studie naar de omvang van de emissie en de mogelijkheden tot emissiereductie. Rapport 2007-03. Utrecht.

In onderstaande tabel zijn de bevindingen van deze twee methoden samengevat, met een kleurcodering per stofgroep is de mate van ziekenhuisrelevantie weergegeven.

Stofgroep	Ziekenhuisrelevant op basis van ...	
	verstrekkingen	metingen
Antibiotica	Hoog	Middel
Cytostatica	B.D. ^a	N.A. ^b
Röntgencontrastmiddelen	Hoog	Hoog
Anaesthetica	B.D.	N.A.
Anti-astma en bronchitismiddelen	Hoog	N.A.
Hart- en vaatmiddelen	Middel	Laag
Analgetica	Hoog	Laag
Opiaten	B.D.	N.A.
Benzodiazepines	B.D.	N.A.

a. B.D. Beneden drempelwaarde

b. N.A. Niet aangetroffen in influent of niet opgenomen in analysepakket

Op basis van bovenstaande tabel worden de volgende stofgroepen als ziekenhuisrelevante groepen aangemerkt: antibiotica (>200 ng/l en >20% uit ziekenhuis), röntgencontrastmiddelen (> 200 ng/l en >20% uit ziekenhuis) en anti-astma en bronchitismiddelen (niet gemeten maar wel > 200 ng/l verwacht en > 20% uit ziekenhuis). De ziekenhuisrelevantie van hart- en vaatmiddelen en analgetica wordt als middelmatig aangemerkt.

Conclusies

Conclusies op basis van afleveringen

Op basis van alle in het ziekenhuis verstrekte geneesmiddelen is een selectie gemaakt van geneesmiddelen die in het ziekenhuis voorgeschreven zijn en na verdunning in het afvalwater op de rwzi Katwijk boven de 200 ng/l kunnen worden aangetroffen. In werkelijkheid komen er ook andere middelen op de rwzi terecht (bijvoorbeeld uit de woonwijken) waardoor de totale vracht hoger zal zijn.

Gebaseerd op de verstrekkingen in het ziekenhuis en daarnaast in woonwijken is de totale vracht aan geselecteerde geneesmiddelen bepaald op 1.353 kg per jaar die op de RWZI Katwijk binnenkomt. Hiervan is de grootste vracht afkomstig van de joodhoudende röntgencontrastmiddelen met 59% (794 kg/jaar), de metaalhoudende röntgencontrastmiddelen met 22% (295 kg/jaar) en antibiotica met 16% (222 kg/jaar). Van alle geselecteerde geneesmiddelen op de rwzi is 55% (751 kg/jaar) afkomstig van het LUMC. Het grootste aandeel in de vracht vanuit het ziekenhuis hebben de joodhoudende röntgencontrastmiddelen met 78% (585 kg/jaar), de antibiotica met 12% (90 kg/jaar) en de metaalhoudende röntgencontrastmiddelen met 8% (57 kg/jaar).

Conclusies op basis van metingen

Daarnaast zijn metingen uitgevoerd in het ziekenhuisafvalwater en in het afvalwater op de rwzi Katwijk. Slechts voor een beperkt aantal stoffen (geneesmiddelen) is een betrouwbare meetmethode beschikbaar. Ook metabolieten (afbraakproducten) van geneesmiddelen konden niet bepaald worden. De circa 80 stoffen die wel gemeten konden worden lieten een totale vracht van 1512 kg per jaar op de rwzi Katwijk zien. De jood- en metaalhoudende röntgencontrastmiddelen bepalen met 52% (784 kg/jaar) respectievelijk 32% (486 kg/jaar) een belangrijk deel van de vracht.

Van de gemeten stoffen is 44% (662 kg/jaar) afkomstig van het ziekenhuis. Het grootste

aandeel in de gemeten vracht vanuit het ziekenhuis bestaat uit jood- en metaalhoudende röntgencontrastmiddelen met respectievelijk 88% (583 kg/jaar) en 10% (63 kg/jaar). Als de röntgencontrastmiddelen buiten beschouwing worden gelaten, is de vracht die binnenkomt op de RWZI 242 kg per jaar, waarvan 7% afkomstig is van het LUMC.

Op de rwzi Katwijk wordt 74% van alle gemeten middelen verwijderd en wordt in totaal minimaal 399 kg per jaar aan geneesmiddelen op het oppervlaktewater geloosd. Hiervan behoort 80% (320 kg/jaar) tot de röntgencontrastmiddelen, 9% (37 kg/jaar) tot de hart- en vaatmiddelen en 6% (25 kg/jaar) tot de antibiotica. In totaal zal de vracht aan (metaboliëten van) geneesmiddelen groter zijn dan de 399 kg/jaar, omdat veel stoffen niet geanalyseerd kunnen worden.

Milieurisico's

Risico's ten gevolge van de aanwezigheid van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in de verschillende milieuc compartments bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. De eerste zijn niet gemeten en kunnen ook niet worden berekend op basis van metingen van het effluent van de RWZI omdat het watersysteem in het kader van dit onderzoek niet geïnventariseerd is en er onvoldoende stoffeigenschappen bekend zijn. Daarnaast zijn veel stoffen en metaboliëten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er vrijwel geen toxiciteitsgegevens beschikbaar. De milieurisico's kunnen derhalve niet worden bepaald.

Om een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen in het effluent van de RWZI mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico-index berekend. Hieruit blijkt dat in eerste instantie reductie van de emissie van bètablokkers naar het milieu het meest effectief is om mogelijke risico's te beperken.

Maatregelen

Om de geneesmiddelenvracht te verminderen kunnen maatregelen genomen worden, zowel op de RWZI Katwijk, als bij het LUMC.

Maatregel 1: Gescheiden inzameling en zuivering van urine

Gescheiden inzameling en zuivering van urine levert de laagste jaarlasten op (85k); met deze maatregel wordt de vracht geneesmiddelen naar de rwzi Katwijk met 33% gereduceerd. Er wordt verondersteld dat het aandeel afkomstig uit het ziekenhuis in het influent van de rwzi vergelijkbaar is met die in het effluent van de rwzi. Daarmee is een reductie van 33% in het influent vergelijkbaar met een reductie van 33% in het geloosde effluent van de rwzi en wordt 132 kg/jaar minder op het oppervlaktewater geloosd.

Maatregel 2: Apart behandelen van het afvalwater van het ziekenhuis

Als al het afvalwater van het ziekenhuis apart wordt behandeld zijn de jaarlijkse kosten hoger (386 k€) en wordt 44% van de vracht naar de rwzi en naar het oppervlaktewater (176 kg/jaar) gereduceerd.

Maatregel 3: Een vergaande zuivering van de rwzi Katwijk

Tenslotte zou een vergaande zuivering van de rwzi Katwijk neerkomen op een stijging van de jaarlijkse zuiveringslasten van 2,1 M met een uiteindelijk verwijderingsrendement van 85% en een emissiereductie van 339 kg geneesmiddelen per jaar naar het oppervlaktewater.

Aanbevelingen

In dit onderzoek is inzichtelijk gemaakt hoe groot de geneesmiddelenvracht vanuit het LUMC is ten opzichte van de geneesmiddelenvracht vanuit de woonwijken van Katwijk. Tevens zijn drie verschillende mogelijke maatregelen nader toegelicht. Desondanks zijn er nog veel onderzoeksvragen die beantwoord zouden moeten worden. Dit zijn:

- Bepalen emissie vanuit andere zorginstellingen dan het LUMC op de totale geneesmiddelenvracht op de rwzi Katwijk;
- Onderzoeken wat het effect is van actieve metaboliëten op het milieu;
- Inzichtelijk maken wat het milieueffect is van geneesmiddelen;
- Onderzoeken of een reductie van de geneesmiddelenvracht in het influent van de rwzi ook een reductie van de geneesmiddelenvracht in het effluent van de rwzi oplevert; en
- Bepalen van de totale geneesmiddelenvracht vanuit de woonwijken, dus ook de niet-ziekenhuisrelevante stoffen.

BEGRIPPENLIJST

Ziekenhuisrelevant

In dit rapport is “ziekenhuisrelevant” een veel gebruikte term. Om verwarring over deze term te voorkomen volgt hier de omschrijving die in dit rapport onder ziekenhuisrelevant wordt verstaan. In eerste instantie is “ziekenhuisrelevant” gebaseerd op die middelen die in deel A van het project “Verg(h)ulde Pillen” naar voren komen vanwege verwacht aandeel uit het ziekenhuis (>20%) en/of vanwege relevantie voor het milieu, alles gebaseerd op algemene meetgegevens, (geschat) gebruik en expert judgement (Stowa, 2007).

In hoofdstuk 3 wordt met ziekenhuisrelevant bedoeld, relevant op basis van de verstrekte geneesmiddelen bij het LUMC, waarbij de geschatte concentraties van de actieve stoffen uit het ziekenhuis in het influent van de RWZI Katwijk boven de drempelwaarde (200 ng/l) uitkomen en meer dan 20% van de vracht afkomstig is uit het LUMC. Hierbij is geen rekening gehouden met het wel of niet beschikbaar zijn van een analysemethode voor de betreffende actieve stoffen.

In hoofdstuk 4 zijn met behulp van verschillende analysemethoden diverse geneesmiddelen gemeten in de afvalwaterstromen vanuit het LUMC. Indien stoffen gemeten worden in het influent van de RWZI Katwijk en voor meer dan 20% afkomstig zijn uit het LUMC, worden deze eveneens als ziekenhuisrelevant aangemerkt.

De uiteindelijke lijst met ziekenhuisrelevante geneesmiddelen in dit rapport (hoofdstuk 7) is een lijst die is samengesteld uit hoofdstukken 3 en 4 met de daarbij behorende beschrijvingen van ziekenhuisrelevant.

DE STOWA IN HET KORT

De Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, kortweg STOWA, is het onderzoeksplatform van Nederlandse waterbeheerders. Deelnemers zijn alle beheerders van grondwater en oppervlaktewater in landelijk en stedelijk gebied, beheerders van installaties voor de zuivering van huishoudelijk afvalwater en beheerders van waterkeringen. Dat zijn alle waterschappen, hoogheemraadschappen en zuiveringsschappen en de provincies.

De waterbeheerders gebruiken de STOWA voor het realiseren van toegepast technisch, natuurwetenschappelijk, bestuurlijk juridisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek dat voor hen van gemeenschappelijk belang is. Onderzoeksprogramma's komen tot stand op basis van inventarisaties van de behoefte bij de deelnemers. Onderzoekssuggesties van derden, zoals kennisinstituten en adviesbureaus, zijn van harte welkom. Deze suggesties toetst de STOWA aan de behoeften van de deelnemers.

De STOWA verricht zelf geen onderzoek, maar laat dit uitvoeren door gespecialiseerde instanties. De onderzoeken worden begeleid door begeleidingscommissies. Deze zijn samengesteld uit medewerkers van de deelnemers, zonodig aangevuld met andere deskundigen.

Het geld voor onderzoek, ontwikkeling, informatie en diensten brengen de deelnemers samen bijeen. Momenteel bedraagt het jaarlijkse budget zo'n zes miljoen euro.

U kunt de STOWA bereiken op telefoonnummer: 030 -2321199.

Ons adres luidt: STOWA, Postbus 8090, 3503 RB Utrecht.

Email: stowa@stowa.nl.

Website: www.stowa.nl

VERG(H)ULDE PILLEN – DEEL B LUMC – LEIDEN

CASESTUDIE 'LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM'

INHOUD

SAMENVATTING

BEGRIPPENLIJST

STOWA IN HET KORT

1	INLEIDING	1
	1.1 Aanleiding	1
	1.2 Samenhang met andere initiatieven	2
	1.3 Opzet van het onderzoek Verg(h)ulde Pillen	2
	1.4 Onderzoek LUMC	3
	1.5 Onderzoeksvragen	4
	1.6 Leeswijzer	4
2	ONDERZOEKSSYSTEMATIEK	5
	2.1 Algemeen	5
	2.2 Systematiek op basis van voorschriften	5

2.3	Systematiek op basis van metingen	8
2.4	Bepaling potentieel milieurisico	9
3	ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN VERSTREKTE MIDDELEN	10
3.1	Inventarisatie geneesmiddelgebruik	10
3.2	Berekening van de totale geleverde hoeveelheid	10
3.3	Optimalisatie berekening door meewegen uitscheidingspercentages	10
3.4	Bepaling bijdrage ziekenhuis ten opzichte van verbruik in woonwijken	11
3.5	Ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van geleverde middelen	13
3.6	Samenvatting verstrekte middelen	14
4	ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN	15
4.1	Bemonsteringsplan	15
4.2	Detectie actieve stoffen	16
4.3	Ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van metingen	17
4.4	Samenvatting metingresultaten	18
5	VERWIJDERINGSPERCENTAGE VAN DE RWZI	19
5.1	Invloed RWZI Katwijk op concentraties actieve stoffen	19
5.2	Samenvatting verwijderingsrendement	19
6	MILIEURISICO	22
6.1	Achtergrondinformatie	22
6.1.1	Concentraties stoffen in het milieu	22
6.1.2	Toxiciteit en blootstelling	23
6.2	Alternatieve aanpak	24
6.2.1	Methode	24
6.2.2	Milieurisico-index van stoffen in het effluent van de RWZI Katwijk (stap 19)	25
6.3	Samenvatting milieurisico's	26
7	ANALYSE VAN RESULTATEN	27
7.1	Vergelijking berekende en gedetecteerde concentraties (stap 20)	27
7.2	Ziekenhuisrelevant op basis van geleverd, gemeten en milieurisico	27
7.3	Discussie ziekenhuisrelevante stoffen	28
7.3.1	Antibiotica	28
7.3.2	Cytostatica	29
7.3.3	Röntgencontrastmiddelen	29
7.3.4	Anaesthetica	30
7.3.5	Anti-astma en bronchitismiddelen	30
7.3.6	Hart- en vaatmiddelen	30
7.3.7	Analgetica	30
7.3.8	Opiaten	31
7.3.9	Benzodiazepines	31
7.4	Omvang emissie	31
8	MAATREGELEN EMISSIE GENEESMIDDELEN	33
8.1	Algemeen	33
8.2	Zuiveringstechnische maatregelen voor verwijdering van geneesmiddelen	34
8.2.1	Maatregel 1: Apart behandelen van het afvalwater van het ziekenhuis	34

	8.2.2	Maatregel 2: Gescheiden inzameling en zuivering van urine.	34
	8.2.3	Maatregel 3: Vergaande zuivering van het effluent van de rwzi Katwijk	35
	8.3	Kosten en effectiviteit per maatregel	35
	8.4	Bespreking van de maatregelen	36
9		SAMENVATTINGEN EN AANBEVELINGEN	37
	9.1	Conclusies	37
	9.2	Aanbevelingen	38
		REFERENTIES	40
		BIJLAGE	
	1	Samenvatting studie deel A	41
	2	Kengetallen LUMC en RWZI Katwijk	43
	3	ATC-codes	45
	4	Geleverde hoeveelheden LUMC	50
	5	Verstreckte middelen in woonwijk	51
	6	Verdeling LUMC-woonwijk (verstreckt)	52
	7	Analyse geneesmiddelen	54
	8	Meetresultaten (ruwe data)	57
	9	Gemeten stoffen	65
	10	Verdeling LUMC-woonwijk (metingen)	67
	11	Verwijderingspercentage op rwzi's	69
	12	Vergelijk geleverd vs gemeten	71

1

INLEIDING

1.1 AANLEIDING

In Nederland worden 12.000 verschillende geneesmiddelen met ongeveer 850 verschillende actieve stoffen gebruikt. Het geneesmiddelengebruik per inwoner stijgt jaarlijks. Geneesmiddelen worden echter (na hun werking te hebben gedaan) ook weer uitgescheiden, meestal via de nieren met de urine, maar ook via lever of gal met de feces. In sommige gevallen worden niet alleen de oorspronkelijke geneesmiddelen zelf uitgescheiden maar ook één of meerdere afbraakproducten ervan, de zogenaamde metabolieten. Met de urine en de feces komen deze geneesmiddelenresten in het afvalwater terecht. In rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) wordt een deel van de geneesmiddelen verwijderd, terwijl een deel met het effluent op het oppervlaktewater wordt geloosd. Deze rwzi's zijn echter niet speciaal ontworpen voor de verwijdering van stoffen als geneesmiddelen, maar vooral om organische stof, stikstof en fosfaat uit het afvalwater te verwijderen.

Het afgelopen decennium is aangetoond dat restanten geneesmiddelen in meetbare concentraties teruggevonden worden in het grond- en oppervlaktewatersysteem. Meestal gaat het om lage concentraties (ng/l – µg/l). Geneesmiddelen zijn ontwikkeld om bij een lage concentratie een effect te hebben op biologische systemen. Van verschillende middelen zijn al bij hele lage concentraties (tot enkele ng/l) effecten aangetoond bij waterorganismen. Bovendien worden de waterorganismen, door de constante aanvoer, gedurende hun hele leven continu blootgesteld aan een mix van meerdere (afbraakproducten van) geneesmiddelen tegelijkertijd. Daarom is het niet uit te sluiten dat deze stoffen invloed hebben op de organismen en het biologisch systeem in het oppervlaktewater. Hoe groot het effect is en wat de aard en omvang hiervan is, is echter nog onduidelijk.

Ook de mens wordt blootgesteld: met enige regelmaat worden geneesmiddelen als verontreiniging in drinkwater aangetroffen, zij het in zeer lage concentraties. Hoewel het bij de aangetoonde concentraties zeer onwaarschijnlijk is dat er gezondheidsrisico's voor de mens zullen optreden, is de perceptie van de consument doorgaans heel anders. Mede daarom pleiten de drinkwaterbedrijven om de emissie van deze middelen naar het watermilieu zo veel mogelijk te reduceren. Drinkwater moet onberispelijk van kwaliteit zijn en blijven.

Over de kwantitatieve bijdrage van de verschillende bronnen van geneesmiddelenresten en de mate waarin ze in een rioolwaterzuiveringsinstallatie verwijderd worden, is nog onvoldoende bekend. Onduidelijk is ook hoe geneesmiddelenresten zich in het watermilieu gedragen.

In 2001 heeft de Gezondheidsraad in haar advies 'Milieurisico's van geneesmiddelen' nadrukkelijk aandacht gevraagd voor deze problematiek. Zij stelde expliciet, ten aanzien van het mogelijke effect op waterorganismen, dat de gevolgen van de langdurige blootstelling aan een continue mix van geneesmiddelen niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde geschoven mogen worden. Ook het RIZA (Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling – thans Waterdienst), de STOWA (Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer) en het ministerie van VROM hebben in verschillende publicaties gewezen op de problematiek van de geneesmiddelenresten (vaak in samenhang met hormonen en

hormoonverstorende stoffen). Om de route naar het oppervlaktewater beter in beeld te brengen en te kwantificeren, is in opdracht van het ministerie van VROM in 2005 een studie uitgevoerd naar de herkomst en transportroutes van geneesmiddelen en de mogelijke emissiereducerende maatregelen van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen. In deze ‘Ketenanalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu’ zijn zorginstellingen (ziekenhuizen, verzorgingshuizen en verpleeghuizen) als potentieel belangrijke emissiebronnen aangemerkt, die nadere aandacht behoeven (Derksen en Roorda, 2005). Daarbij werd vastgesteld dat een goede analyse van het werkelijke geneesmiddelengebruik in zorginstellingen en de daaraan gerelateerde emissie naar het afvalwater en oppervlaktewater nog ontbreekt. Ook het aantal meetgegevens in afvalwater van dergelijke zorginstellingen is zeer beperkt en verre van voldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken over de aard en de omvang van deze emissie. Deze constatering vormde de directe aanleiding om voor deze studie nader in te zoomen op het geneesmiddelengebruik van zorginstellingen. Het onderzoek concentreert zich op ziekenhuizen, andere zorginstellingen worden buiten beschouwing gelaten.

De titel “Verg(h)ulde Pillen” is een verwijzing naar menselijke urine als belangrijke route voor uitscheiding van geneesmiddelen(resten).

1.2 SAMENHANG MET ANDERE INITIATIEVEN

Het onderzoek Verg(h)ulde Pillen staat niet op zich. In de al eerder genoemde ketenanalyse geneesmiddelen (Derksen en Roorda, 2005) is onderzoek verricht naar de herkomst en verspreiding van zowel veterinaire als humane geneesmiddelen. Voor de humane geneesmiddelen zijn in die studie zes potentieel kansrijke maatregelen gedefinieerd. Door de Directie Kennis van het ministerie van LNV is nader onderzoek uitgevoerd naar de potentieel kansrijke maatregelen bij de veterinaire geneesmiddelen en worden voor deze studie niet verder beschouwd. De zes kansrijke maatregelen voor humane geneesmiddelen zijn:

- 1 Stimulering restrictief gebruik;
- 2 Milieuclassificatie van geneesmiddelen;
- 3 Green Pharmacy
- 4 Behandeling geconcentreerde afvalwaterstromen;
- 5 Vergaande zuivering afvalwater;
- 6 Behandeling van afvalwaterstromen uit ziekenhuizen (en mogelijk verzorgings- en verpleeghuizen).

De eerste vijf zijn nader geanalyseerd in een studie voor het ministerie van VROM (Derksen en Roorda, 2006). Op basis van vooral interviews en literatuur is aangegeven welke van deze potentiële maatregelen ook in de praktijk draagvlak hebben en haalbaar kunnen zijn.

1.3 OPZET VAN HET ONDERZOEK VERG(H)ULDE PILLEN

Het onderzoek “Verg(h)ulde Pillen” bestaat uit een algemeen inventariserende studie (deel A) en drie pilotstudies bij ziekenhuizen (deel B).

Deel A van het onderzoek “Verg(h)ulde Pillen” is uitgevoerd in opdracht van STOWA en Rijkswaterstaat (RIZA, thans Waterdienst) en is een meer algemene deskstudie waarin de problematiek nader wordt geanalyseerd. In deel A wordt inzicht gegeven in de relevante stofgroepen en de emissiebronnen binnen een ziekenhuis en de wijze waarop zij de afvalwaterketen en de rwzi doorlopen. Aangrijpingsmogelijkheden voor emissiereductie vanuit een ziekenhuis zijn uitgewerkt voor bronaanpak en zuiveringstechnische maatregelen. Het

is gerapporteerd als STOWA rapport 2007-03: “Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen”. De belangrijkste conclusies van Deel A zijn vermeld in bijlage 1.

In deel B van het onderzoek wordt vanuit het algemene beeld op drie praktijksituaties ingezoomd. Het praktijkonderzoek wordt in drie deelstudies uitgevoerd in opdracht van STOWA en de betreffende lokale waterschappen. Daarbij is gekozen voor drie ziekenhuizen met een verschillende schaal:

- een relatief klein regionaal ziekenhuis: het Refaja Ziekenhuis in Stadskanaal, in samenwerking met Waterschap Hunze en Aa's;
- een groot regionaal ziekenhuis: het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein, in samenwerking met het Hoogheemraadschap De Stichtse Rijnlanden;
- een academisch ziekenhuis: het Leids Universitair Medisch Centrum, in samenwerking met het Hoogheemraadschap van Rijnland.

Bij deze ziekenhuizen wordt ingezoomd op zowel het geneesmiddelengebruik als op de meetbare stoffen in het afvalwater en de verwijdering van de stoffen in de lokale rwzi. Per ziekenhuis wordt tevens aan de hand van de specifieke situatie nagegaan welke maatregelen er mogelijk zijn om de emissie naar de rwzi en de belasting op het oppervlaktewater te reduceren.

1.4 ONDERZOEK LUMC

Het eerste deel van het onderzoek was gericht op de vaststelling van de omvang en representativiteit van de geneesmiddelemissie door:

- Een inventarisatie van het daadwerkelijk geneesmiddelengebruik binnen het ziekenhuis door gesprekken met de apotheker en de medisch directeur met een focus op de in deel A geselecteerde geneesmiddelen / geneesmiddelengroepen.
- De bepaling van de te verwachten hoeveelheid geneesmiddelenresten in de urine en in het afvalwater van het ziekenhuis onder andere op basis van de gevormde metaboliëten en op de verblijftijd van de patiënt in het ziekenhuis.
- Een selectie van de mogelijke “probleem” geneesmiddelen in dit ziekenhuis en een analyse van de mogelijke meetpunten.
- De bemonstering van de afvalwaterstroom op de geselecteerde geneesmiddelengroepen op de geselecteerde meetpunten.
- Het vaststellen van de mate van representativiteit van het ziekenhuis voor wat betreft het geneesmiddelengebruik.

Het tweede deel van het onderzoek was gericht op het bepalen van de mogelijke maatregelen door:

- Een analyse uit te voeren van de afvalwaterstromen binnen het ziekenhuis in relatie tot het geneesmiddelengebruik.
- Een analyse uit te voeren van het toekomstig geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis; met de medisch directeur zullen de algemene ontwikkelingen, zoals benoemd in deel A, worden geprojecteerd op het betreffende ziekenhuis.
- Een analyse uit te voeren van de mogelijke brongerichte maatregelen die in dit ziekenhuis kunnen worden genomen (mede op basis van deel A) en beoordeling van de kosten en de effectiviteit ervan.
- Een analyse uit te voeren van de end-of-pipe maatregelen die buiten het ziekenhuis kunnen worden genomen en beoordeling van de kosten en de effectiviteit ervan.

- Het vaststellen van de mate van representativiteit van het ziekenhuis voor wat betreft de maatregelen.

De kengetallen van het LUMC en de RWZI Katwijk die zijn gebruikt in dit onderzoek zijn opgenomen in Bijlage 2.

1.5 ONDERZOEKSVRAGEN

Onderzoeksvraag 1:

“Wat is de omvang en representativiteit van de geneesmiddelenemissie bij het Leids Universitair Medisch Centrum?”

Onderzoeksvraag 2:

“Wat is de omvang en representativiteit van de geneesmiddelenemissie bij de rwzi Katwijk?”

Onderzoeksvraag 3:

“Welke maatregelen kunnen genomen worden om de geneesmiddelenemissie te beperken?”

Onderzoeksvraag 4:

“Wat is het verwijderingspercentage van de rwzi Katwijk voor geneesmiddelen?”

1.6 LEESWIJZER

Dit rapport beschrijft de resultaten van het onderzoek in het kader van “Verg(h)ulde Pillen” dat is uitgevoerd bij het LUMC te Leiden. In hoofdstuk 2 wordt de gevolgde systematiek toegelicht. In hoofdstuk 3 staat beschreven hoe de vracht aan geneesmiddelen is bepaald op basis van de gebruiksgegevens bij het ziekenhuis en in het bedieningsgebied van de RWZI Katwijk op basis van vertsrekte middelen door reguliere apotheken. In hoofdstuk 4 worden de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen bepaald op basis van de metingen die zijn uitgevoerd in de afvalwaterstromen vanuit het LUMC en bij het influent van de RWZI Katwijk. In hoofdstuk 5 wordt ingegaan op de invloed van de rwzi op de verwijdering van geneesmiddelen in het afvalwater. In hoofdstuk 6 wordt het potentiëel milieurisico besproken van de actieve stoffen die in het effluent van de RWZI Katwijk met de metingen zijn aangetroffen. In hoofdstuk 7 worden de resultaten zoals beschreven in hoofdstukken 3 en 4 samengevoegd en bediscussieerd. In hoofdstuk 8 worden mogelijke maatregelen, die genomen kunnen worden om de emissie van geneesmiddelen vanuit het LUMC te beperken, besproken. Tot slot zijn in hoofdstuk 9 de conclusies op een rijtje gezet en worden aanbevelingen gedaan.

2

ONDERZOEKSSYSTEMATIEK

2.1 ALGEMEEN

In een ziekenhuis worden veel geneesmiddelen gebruikt. Een deel van deze geneesmiddelen zal in het ziekenhuis worden uitgescheiden, een ander deel zal bij de patiënten thuis worden uitgescheiden. Daarnaast vindt afbraak en/of metabolisme van de geneesmiddelen plaats in het menselijk lichaam. Na uitscheiding naar het afvalwater vindt afbraak/metabolisme plaats in het afvalwatersysteem. Kortom, er zijn veel processen waarmee rekening moet worden gehouden om een voorspelling te kunnen doen over de geneesmiddelenvrachten vanuit het ziekenhuis op de plaatselijke rwzi. In dit onderzoek is allereerst een inschatting gemaakt van de bijdrage vanuit het LUMC aan de geneesmiddelenvracht in het influent van de RWZI Katwijk. Deze inschatting is gemaakt op basis van de verstrekkingen door de (ziekenhuis)apothekers. In paragraaf 2.2 wordt de gevolgde systematiek voor de geschatte bijdrage uit het ziekenhuis toegelicht.

Op verschillende plaatsen in het afvalwatersysteem vanuit het LUMC tot en met RWZI Katwijk zijn metingen verricht naar concentraties geneesmiddelen. De toegepaste systematiek om de gemeten bijdrage vanuit het ziekenhuis te bepalen wordt in paragraaf 2.3 beschreven. Tot slot wordt in paragraaf 2.4 informatie gegeven over potentiële milieurisico van actieve stoffen die zijn aangetroffen in het effluent van RWZI Katwijk. In figuur 2.1 is de samenhang tussen de verschillende facetten van de gevolgde systematiek gegeven.

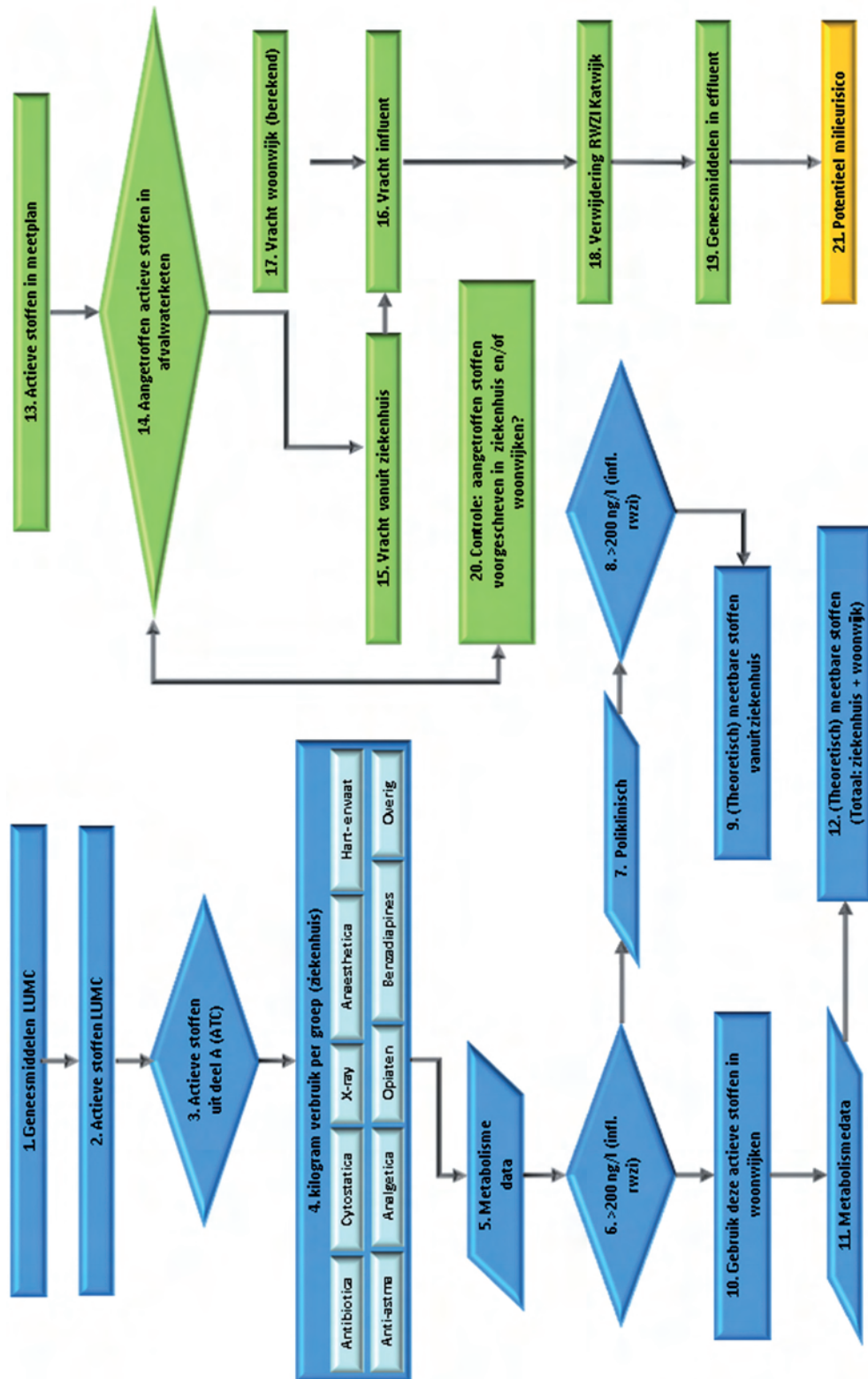
2.2 SYSTEMATIEK OP BASIS VAN VOORSCHRIFTEN

De gevolgde systematiek op basis van de verstrekkingen (zowel door de ziekenhuisapotheker als door de woonwijkapotheker) is samengevat in de stappen 1 tot en met 12 van figuur 2.1. en wordt hieronder voor het LUMC nader toegelicht.

1. De verbruiksgegevens van 2005 van de geneesmiddelen in het LUMC zijn verzameld.
2. Van de geneesmiddelen zijn de actieve stof en de bijbehorende ATC-code (Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie systeem)² vastgesteld.
3. Selectie criterium: bepaling of een actieve stof behoort tot die stoffen die in deel A van “Verg(h)ulde Pillen” zijn aangemerkt als ziekenhuisrelevant (zie bijlage 1). Deze selectie wordt gedaan op basis van de ATC-code (tabel 2.1).
4. Bepaling verbruikte hoeveelheid actieve stof, zowel per individuele stof als per stofgroep. Dit is gedaan door de hoeveelheid werkzame (of actieve) stof te koppelen aan de frequentie van toediening. Van de meeste geneesmiddelen en toedieningsvormen zijn de grammen werkzame stof bekend (of opgezocht). Van deze middelen is zo de totale hoeveelheid actieve stof (in gram) berekend. Van middelen met een niet omschreven sterkte in het bestand van het LUMC is deze opgezocht op internet (www.fk.nl, www.ziekenhuistosen.nl). Van een relatief klein aantal is de sterkte onbekend gebleven. Het is echter niet de verwachting dat dit tot grote veranderingen in de einduitkomst leidt.

2. Het Anatomisch Therapeutisch Chemische Classificatie Systeem (ATC-code) is een systeem voor classificatie van geneesmiddelen. In het ATC-code systeem worden geneesmiddelen ingedeeld in groepen naar het orgaan of systeem waarop ze werkzaam zijn en/of hun therapeutische of chemische eigenschappen. Iedere actieve stof heeft een (of meerdere) ATC-code(s).

FIGUUR 2.1 FLOWSCHEMA GEVOLGDE SYSTEMATIEK VERG(H)ULDE PILLEN DEEL B



TABEL 2.1 ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN UIT DEEL A VAN “VERG(H)ULDE PILLEN” (STOWA, 2007) MET BIJBEHORENDE ATC-CODES EN BESCHRIJVINGEN.

Stofgroep	ATC-code	Beschrijving
Antibiotica	J S01A/S01C P01/P02	Systemische anti-infectiepreparaten Ophthalmologica - Anti-infectiva Antiprotozoica en antihelminthica
Cytostatica	L	Anti-neoplasmata en immunomodulatoren
Röntgencontrastmiddelen	V08	Contrastmiddelen
Anaesthetica	N01	Anaesthetica (minus opiaten)
Anti-astma en bronchitismiddelen	R03	Anti-astma- en COPD-preparaten
Hart- en vaatmiddelen	C	Hart en bloedsomloop
Analgetica	N02 M01	Analgetica (minus opiaten) Anti-inflammatoire preparaten en antirheumatica
Opiaten	N02A/N01AH	Opiaten
Benzodiazepines	N05BA	Benzodiazepine derivaten

5. Van alle actieve stoffen zijn de metabolisme data (uitscheidingspercentages) opgezocht en verwerkt. Hierbij is gezocht naar de uitscheidingspercentages van de dosis die binnen 24 uur onveranderd wordt uitgescheiden via urine of feces. Niet alle geneesmiddelen die toegediend worden aan de patiënten zullen daadwerkelijk in het afvalwater terecht komen. Geneesmiddelen worden toegediend aan patiënten om een bepaald effect te genereren. Om deze effecten te krijgen zullen in het lichaam van de patiënt processen optreden, daarna zullen de geneesmiddelen het lichaam voornamelijk via de urine en feces weer verlaten. De processen die optreden zijn zeer divers, zo kan er bijvoorbeeld afbraak en biotransformatie plaatsvinden. Op twee internetsites (www.fk.nl, het Farmacotherapeutisch Kompas van het College van Zorgverzekeringen (CVZ) en www.cbg-meb.nl, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) is informatie te vinden over deze processen. Als de informatie tussen deze twee databanken verschilt, dan is de informatie van het CBG leidend geweest. In enkele gevallen verwijst het CBG naar The European Medicines Agency (EMA). Op deze site staat ook vaak vermeld hoeveel van het oorspronkelijke geneesmiddel uiteindelijk via de feces en urine geëlimineerd wordt, de zogenaamde uitscheidingspercentages. Met deze uitscheidingspercentages kan de geschatte hoeveelheid geneesmiddelen afkomstig uit het ziekenhuis berekend worden.
6. Selectiecriteria: door middel van een berekening is bepaald of de concentratie van de actieve stoffen (afkomstig van het ziekenhuis) in het influent van de RWZI Katwijk boven de drempelwaarde van 200 ng/l ligt. Dit wordt gedaan door de vrachten, gecorrigeerd met de uitscheidingspercentages, die verstrekt zijn in het ziekenhuis (kg) te delen door het jaarlijkse DWA (Droog Weer Aanvoer) debiet van de RWZI. Het DWA debiet van RWZI Katwijk is $8,76 \times 10^6$ m³/jaar. De drempelwaarde van 200 ng/l is gebaseerd op het principe dat stoffen detecteerbaar moeten zijn in het influent van de RWZI in Katwijk. Deze drempelwaarde is de analytische rapportagegrens voor de meeste actieve stoffen³ in ziekenhuisafvalwater en influent van de rwzi.
7. De geneesmiddelen die worden toegediend door de ziekenhuisapotheker zullen niet allemaal in het ziekenhuis worden uitgescheiden, doordat sommige geneesmiddelen poliklinisch worden toegediend. Dit geldt met name voor de cytostatica en de röntgencontrastmiddelen. Op basis van expert judgement is de verdeling van de uitscheiding over woonwijk en ziekenhuis ingeschat door de ziekenhuisapotheker (stap 7).

3. Met de “meeste actieve stoffen” worden die stoffen bedoeld waarvan analysemethoden in afvalwater commercieel beschikbaar zijn.

8. Selectie criterium: indien na toepassing van het percentage poliklinische toediening de concentraties van de actieve stoffen in stap 6 boven de drempelwaarde (200 ng/l) liggen, gaan deze stoffen door naar stap 9.
9. De (theoretisch) meetbare actieve stoffen in het influent van de RWZI afkomstig uit het ziekenhuis.
10. Naast het gebruik van geneesmiddelen in het ziekenhuis worden ook geneesmiddelen verstrekt door de apothekers in de woonwijken. Om te bepalen of de bijdrage aan de geneesmiddelenvracht op de rwzi vanuit ziekenhuizen relevant is ten opzichte van de totale geneesmiddelenvracht op de rwzi is het verbruik in de woonwijken opgevraagd via de Stichting Farmaceutische Kentallen (SFK)⁴. Hierbij is alleen het verbruik opgevraagd van die stoffen die in stap 6 boven de drempelwaarde liggen.
11. Toepassing uitscheidingspercentages vergelijkbaar als in stap 5.
12. De (theoretisch) meetbare concentraties in het influent van RWZI Katwijk. Hierbij zijn alleen de actieve stoffen die tot meetbare concentraties kunnen leiden op basis van het verbruik in het LUMC (stap 6) als uitgangspunt genomen.

2.3 SYSTEMATIEK OP BASIS VAN METINGEN

De gevolgde systematiek op basis van de metingen in de afvalwaterstromen van het LUMC is samengevat in de stappen 13 tot en met 20 van figuur 2.1. en wordt hieronder nader toegelicht.

13. In het meetplan dat is opgesteld voor het LUMC zijn 80 verschillende actieve stoffen opgenomen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat hetgeen we kunnen meten (de analysepakketten) verschillen van hetgeen we graag zouden willen meten (de actieve stoffen uit stap 12).
14. Selectie criterium: bepaling of een geanalyseerde actieve stof ook daadwerkelijk is aangetroffen op een van de meetpunten in de afvalwaterstromen van het LUMC. De meetpunten die hier in beschouwing zijn genomen zijn: de verzamelput van het ziekenhuis en het influent en het effluent van RWZI Katwijk.
15. Bepaling vracht actieve stoffen (op jaarbasis) vanuit het LUMC. Alle metingen zijn 24-uurs monsters en zijn op drie dagen uitgevoerd (droog weer dagen). Per meetdag is de geneesmiddelenvracht berekend door de concentratie te vermenigvuldigen met het debiet. Van de drie meetdagen is het gemiddelde berekend, deze gemiddelde vracht is vermenigvuldigd met het aantal dagen per jaar.
16. Bepaling vracht actieve stoffen (op jaarbasis) in het influent van de RWZI. Bij het influent van de RWZI zijn gedurende drie dagen 24-uurs monsters genomen (droog weer dagen). Per dag is de vracht per actieve stof bepaald door de concentratie te vermenigvuldigen met het dagdebiet. Het gemiddelde van deze vrachten is vermenigvuldigd met het aantal dagen per jaar.
17. De vracht actieve stof afkomstig uit de woonwijken is berekend door de vracht van het influent (stap 16) te verminderen met de vracht uit het ziekenhuis (stap 15).
18. Bepaling verwijderingspercentage RWZI Katwijk voor die stoffen die aangetroffen zijn in het influent. Dit is gedaan door de vrachten in het influent te vergelijken met de vrachten in het effluent. Het verwijderingspercentage is per meetdag berekend, het gemiddelde van deze drie percentages is het percentage dat verder gebruikt is in deze studie.

4. SFK = Stichting Farmaceutische Kengetallen. De SFK analyseert het geneesmiddelenverbruik van ruim 1.670 van de 1.850 openbare apotheken in Nederland.

19. Bepaling vracht geneesmiddelen in het effluent van de RWZI. De toegepaste methode is vergelijkbaar aan de bepaling van de vracht in het influent (stap 16).
- 20 Bepaling verbruik van die stoffen die zijn aangetroffen in de periode dat gemeten is in zowel het ziekenhuis (via de ziekenhuisapotheker) als in de woonwijken (via de SFK) en inschatting van concentraties in het influent van de RWZI. Vergelijking van deze gegevens met de gemeten concentraties.

2.4 BEPALING POTENTIEEL MILIEURISICO

In dit rapport is met een zelf ontwikkelde methodiek op basis van de gemeten stoffen in het effluent een volgorde bepaald welke stoffen in het milieu potentieel het grootste milieurisico zouden kunnen opleveren (stap 21 in figuur 2.1).

Deze volgorde is gevalsspecifiek en geldt alleen voor dit specifieke effluent waarvan de concentraties bepaald worden door dit bepaalde ziekenhuis met zijn specifieke voorschriften, deze woonwijken en dit specifieke debiet. Of de stoffen daadwerkelijk een milieurisico opleveren hangt van het ontvangende watersysteem af. Het onderdeel milieurisico en een methodiek om deze te bepalen wordt in hoofdstuk 6 nader toegelicht.

3

ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN VERSTREKTE MIDDELEN

In dit hoofdstuk is op basis van de verstrekte geneesmiddelen door apothekers (ziekenhuis en woonwijken) een inschatting gemaakt van de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen voor het LUMC.

3.1 INVENTARISATIE GENEESMIDDELGEBRUIK

Voor de inventarisatie van het geneesmiddelengebruik in het LUMC te Leiden is gebruik gemaakt van de verbruiksgegevens van 2005. In 2005 zijn in totaal ruim 15 miljoen eenheden verstrekt vanuit de apotheek van het LUMC. Na inventarisatie van al deze afleveringen bleek dat er in totaal ruim 1600 verschillende soorten geneesmiddelen zijn verstrekt met ca. 700 actieve stoffen (stap 1 en 2, figuur 2.1). Bij de inventarisatie van het geneesmiddelengebruik in het LUMC is ingezoomd op die geneesmiddelen die behoren tot de in deel A aangemerkte ziekenhuisrelevante middelen (stap 3, figuur 2.1), dit betreft de stofgroepen: antibiotica, cytostatica, röntgencontrastmiddelen, aneesthetica, analgetica, hart- en vaatmiddelen, anti-astma en bronchitismiddelen, opiaten en benzodiazepines. Deze selectie is uigevoerd op basis van de ATC-codes (tabel 2.1). In bijlage 3 is de selectie van deze actieve stoffen met hun ATC-codes gegeven.

3.2 BEREKENING VAN DE TOTALE GELEVERDE HOEVEELHEID

Door het koppelen van de hoeveelheid werkzame (of actieve) stof aan het aantal afleveringen is de hoeveelheid per stof berekend (stap 4, figuur 2.1). Voor een relatief klein aantal stoffen kon dit niet gedaan worden omdat de sterkte van de geneesmiddelen niet bekend was. Het is echter niet de verwachting dat dit tot grote veranderingen in de einduitkomst leidt. In figuur 3.1 staan met de rode staven in het staafdiagram het aantal actieve stoffen per stofgroep en de daarbij behorende verstrekte hoeveelheden in het LUMC vermeld.

De verstrekte hoeveelheden door de apotheken worden niet allemaal gebruikt. Een globale inschatting leert dat zo'n vijf tot tien procent van de totale hoeveelheid niet gebruikt wordt. In de berekeningen is uitgegaan van een worst case benadering, nl. dat alle verstrekte middelen ook aan patiënten toegediend zouden zijn. Hiermee wordt een (lichte) overschatting van de te verwachten hoeveelheden gemaakt.

3.3 OPTIMALISATIE BEREKENING DOOR MEEWEGEN UITSCHIEDINGSPERCENTAGES

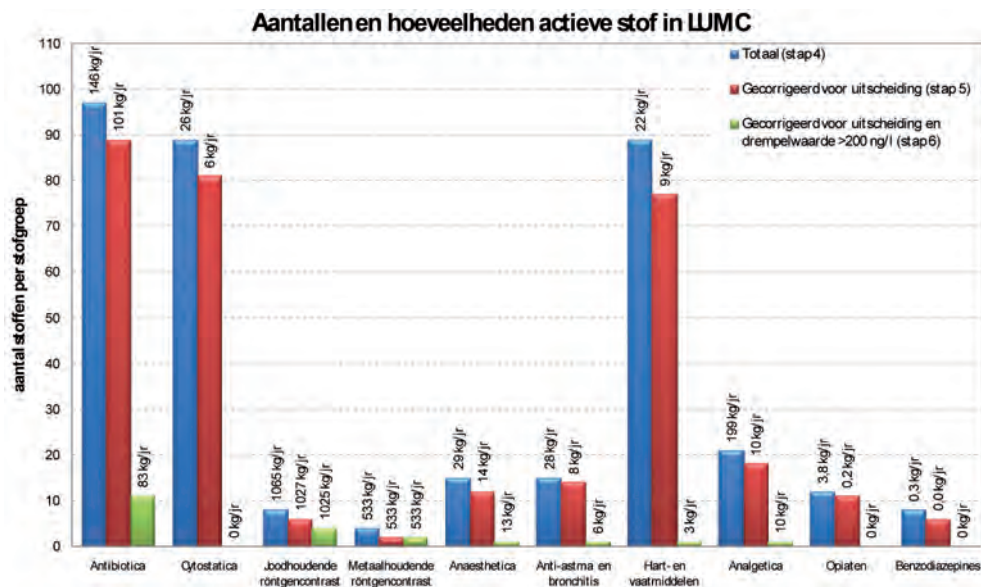
Van alle actieve stoffen in stap 4, zijn in stap 5 de metabolisme data, met name de uitscheidingspercentages, opgezocht. Met deze uitscheidingspercentages kan de geschatte hoeveelheid geneesmiddelen afkomstig uit het ziekenhuis verfijnd worden (gele staven in het staafdiagram van figuur 3.1).

Vervolgens is in stap 6 bepaald of de maximale jaarlijkse concentraties van de actieve stof

fen vanuit het ziekenhuis in het influent van de rwzi boven de drempelwaarde van 200 ng/l ligt. Dit is gedaan door de geschatte vrachten uit het LUMC te delen door het DWA debiet van RWZI Katwijk ($8,76 \times 10^6 \text{ m}^3/\text{jaar}$). Concentraties die boven de drempelwaarde van 200 ng/l komen zijn als (mogelijk) ziekenhuisrelevant aangemerkt. Met de groene staven in het staafdiagram van figuur 3.1 zijn het aantal actieve stoffen en de uitgescheiden vrachten vanuit het ziekenhuis per stofgroep aangegeven. In bijlage 4 worden deze stoffen expliciet genoemd en zijn de uitscheidingspercentages en de geschatte concentraties in het influent van RWZI Katwijk vermeld.

De geneesmiddelen die in het ziekenhuis zijn verstrekt en theoretisch in het afvalwater op de rwzi onder de drempelwaarde van 200 ng/l worden aangetroffen, zijn in de verdere beschouwingen niet meer meegenomen. Ook het verbruik in de woonwijken is voor deze stoffen niet bepaald. Alleen de geselecteerde stoffen (voorgeschreven in het ziekenhuis, op rwzi >200 ng/l) zijn verder onderzocht.

FIGUUR 3.1 AANTAL ACTIEVE STOFFEN EN VRACHTEN PER STOFGROEP AFKOMSTIG UIT HET LUMC IN HET INFLUENT VAN DE RWZI KATWIJK NA STAP 4, 5 EN 6 VAN HET FLOWSHEMA (FIGUUR 2.1)



3.4 BEPALING BIJDRAGE ZIEKENHUIS TEN OPZICHTE VAN VERBRUIK IN WOONWIJKEN

Om te bepalen wat de bijdrage aan de vracht van actieve stoffen op de rwzi vanuit het LUMC is ten opzichte van de totale vracht op de rwzi zijn er twee factoren waarmee in dit onderzoek rekening is gehouden.

Ten eerste is bekend dat een aantal geneesmiddelen poliklinisch worden toegediend. Hiervoor is een inschatting gemaakt op basis van de bevindingen bij het St. Antonius en het Refaja ziekenhuis, rekening houdend met bedieningsgebied van het LUMC (zijnde 50% van de patiënten die poliklinisch behandeld worden). Daardoor worden deze voornamelijk buiten het ziekenhuis (in de woonwijken) uitgescheiden (Stap 7 van het flowschema in figuur 2.1). Dit geldt met name voor de röntgencontrastmiddelen en cytostatica.

Ten tweede worden er door de apothekers in de woonwijken en apotheehoudende huisartsen geneesmiddelen verstrekt die in de woonwijken worden uitgescheiden. In het bedie-

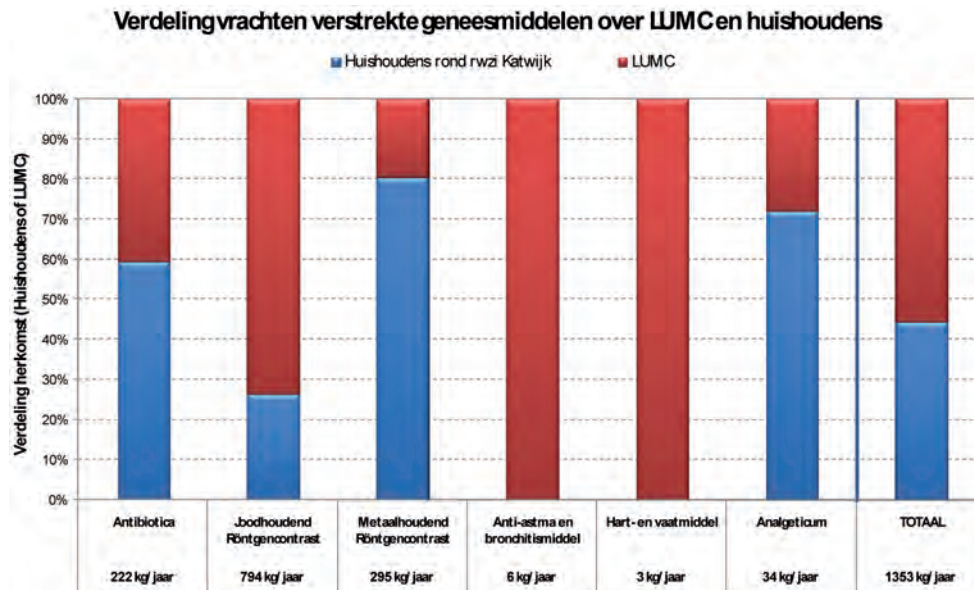
ningsgebied van de RWZI Katwijk bevinden zich 16 apothekers. Via de Stichting Farmaceutische Kentallen (SFK) zijn de gebruiksgegevens van 2005 opgevraagd van de geneesmiddelen die in stap 6 als (mogelijk) relevant voor het LUMC worden aangemerkt. Het SFK had de beschikking over de gegevens van 14 apotheken, van 2 apotheken waren dus geen gebruiksgegevens beschikbaar. De verstrekkingen door deze apotheken is geschat, waarbij is aangenomen dat de verstrekkingen per apotheek gelijk zijn. De totale vrachten actieve stof vanuit de woonwijken zijn berekend. In bijlage 5 staan in de tabel de vrachten van de (mogelijk) ziekenhuisrelevante geneesmiddelen vanuit de woonwijken (op basis van de verstrekkingen van de apothekers) vermeld (deze vrachten zijn eveneens gecorrigeerd voor het uitscheidingspercentage, de emissie).

Van de geselecteerde stoffen (uit ziekenhuis en op $rwzi > 200$ ng/l) is het verbruik bij en de uitscheiding in het ziekenhuis en de woonwijken met elkaar vergeleken. Daaruit is berekend wat in het influent van RWZI Katwijk de verhouding is tussen de vracht geselecteerde geneesmiddelen uit het ziekenhuis en uit de woonwijk. In tabel 3.1 en figuur 3.2 is het resultaat daarvan weergegeven per stofgroep. In bijlage 6 is deze verdeling van de vrachten per actieve stof weergegeven. Tevens is in figuur 3.2 de totale vracht van actieve stoffen weergegeven met het percentage dat vanuit het ziekenhuis komt. Hieruit blijkt dat van de 1353 kg actieve stof per jaar er 751 kg (55%) vanuit het ziekenhuis komt. De werkelijke vracht van alle geneesmiddelen die in het influent van de rwzi aanwezig is, is naar alle waarschijnlijkheid groter. Niet meegenomen zijn namelijk die geneesmiddelen die wel in de woonwijken worden gebruikt, maar niet of beperkt (op $rwzi < 200$ ng/l) in het ziekenhuis worden gebruikt. Hieronder vallen bijvoorbeeld enkele antibiotica, hart- en vaatmiddelen en bijvoorbeeld het anti-epilepticum carbamazepine.

TABEL 3.1 VERDELING TUSSEN WOONWIJK EN ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE NA STAP 6 ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUIS RELEVANT ZIJN AANGEMERKT

Verstrekkingen	Vracht RWZI (kg/jr)	Vracht LUMC (kg/jr)	% van totaal	Vracht Huishoudens (kg/jr)	% van totaal
Totale vracht	1353	751	55%	603	45%
Totale vracht excl. Röntgencontrast	264	108	41%	157	59%
Antibiotica	222	90	41%	132	59%
Joodhoudend Röntgencontrast	794	585	74%	208	26%
Metaalhoudend Röntgencontrast	295	57	19%	238	81%
Anti-astma en bronchitismiddel	6	6	100%	0	0%
Hart- en vaatmiddelen	3	3	100%	0	0%
Analgetica	34	10	28%	25	72%

FIGUUR 3.2 VERDELING TUSSEN WOONWIJK EN ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE NA STAP 6 ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUIS RELEVANT ZIJN AANGEMERKT⁵



3.5 ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN GELEVERDE MIDDELEN

Op basis van de verstrekkingen bij zowel het LUMC als de apotheken in de woonwijken van het bedieningsgebied van RWZI Katwijk is een lijst met 19 actieve stoffen samengesteld die als ziekenhuisrelevant worden aangemerkt voor het LUMC (tabel 3.2, stap 12 uit figuur 2.1). Actieve stoffen worden als ziekenhuisrelevant beschouwd indien concentraties bij het influent van RWZI Katwijk na correctie voor metabolisme boven de drempelwaarde van 200 ng/l worden verwacht en indien meer dan 20% van de vracht actieve stof afkomstig is uit het LUMC.

TABEL 3.2 ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN VAN LUMC OP BASIS VAN GELEVERDE MIDDELEN IN 2005 (ZIE TEKST).

Stofgroep	Actieve stoffen
<i>Antibiotica</i>	Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Chloorhexidine, Ciprofloxacine, Metronidazol, Neomycine, Tetracycline en Vancomycine
<i>Cytostatica</i>	Geen
<i>Röntgencontrastmiddelen</i>	Amidotrisozaat, Barium (Ba), Gadolinium (Gd), Jobitridol, Jomeprol en Joxitalamaat
<i>Anaesthetica</i>	Geen
<i>Anti-astma en bronchitis middelen</i>	Ipratropium
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>	Colestyramine ⁶
<i>Analgetica</i>	Paracetamol
<i>Opiaten</i>	Geen
<i>Benzodiazepines</i>	Geen

- Opgemerkt dient te worden dat de verdeling tussen woonwijk en ziekenhuis voor wat betreft hart- en vaatmiddelen en anti-astma en bronchitis middelen een vertekend beeld geeft ten opzichte van de werkelijkheid. Doordat alleen vanuit het ziekenhuis naar de verstrekkingen door de ziekenhuisapotheker is gekeken is de grafiek voor deze twee stofgroepen slechts gebaseerd op 1 actieve stof (colestyramine respectievelijk ipratropium). In werkelijkheid worden er veel meer actieve stoffen binnen deze stofgroepen door apothekers verstrekt, en dan met name in de woonwijken.
- Voor het hart- en vaatmiddel colestyramine zijn geen SFK gegevens opgevraagd. Het is aannemelijk dat deze actieve stof ook veel gebruikt en uitgescheiden wordt in woonwijken. Het percentage dat dan uit het ziekenhuis komt is waarschijnlijk lager dan 20%.

3.6 SAMENVATTING VERSTREKTE MIDDELEN

Vijf belangrijke conclusies worden getrokken op basis van de geneesmiddelen die door de (ziekenhuis)apothekers verstrekt zijn:

- De negentien actieve stoffen, die op basis van afleveringen, als ziekenhuis relevant worden aangemerkt zijn: Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Chloorhexidine, Ci-profloxacin, Metronidazol, Neomycine, Tetracycline, Vancomycine, Amidotrizoat, Barium, Gadolinium, Jobitridol, Jomeprol, Joxitalamaat, Ipratropium, Colestyramine⁶ en Paracetamol.
- Op basis van verstrekte middelen is de totale vracht actieve stoffen in het influent van de rwzi Katwijk 1353 kg/jaar.
- Op basis van verstrekte middelen komt 751 kg/jaar (55 procent) actieve stoffen uit het ziekenhuis in het influent van de rwzi binnen.
- Er is een schatting gemaakt voor de verhouding tussen verstrekte en uitgescheiden geneesmiddelen voor de poliklinische patiënten. Het is namelijk bekend dat een aantal geneesmiddelen die worden voorgeschreven door de ziekenhuisapotheker van het LUMC poliklinisch worden toegediend. Dit geldt met name voor de röntgencontrastmiddelen en cytostatica.
- Voor de berekening van de hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen is voor twee apothekers geschat wat het verbruik was.

4

ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

In dit hoofdstuk is op basis van de metingen die zijn uitgevoerd in de afvalwaterstromen van het LUMC en bij de RWZI in Katwijk bepaald wat de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen zijn.

4.1 BEMONSTERINGSPLAN

Het is van belang om de representativiteit van de metingen mee te wegen in de opzet van een analysecampagne. In de maand januari is het verbruik van antibiotica bijvoorbeeld hoger dan in de zomermaanden. Een gemiddelde bepalen door debietsproportioneel te monstere gedurende meerdere dagen kan zorgen voor het verminderen van de variatie in de metingen.

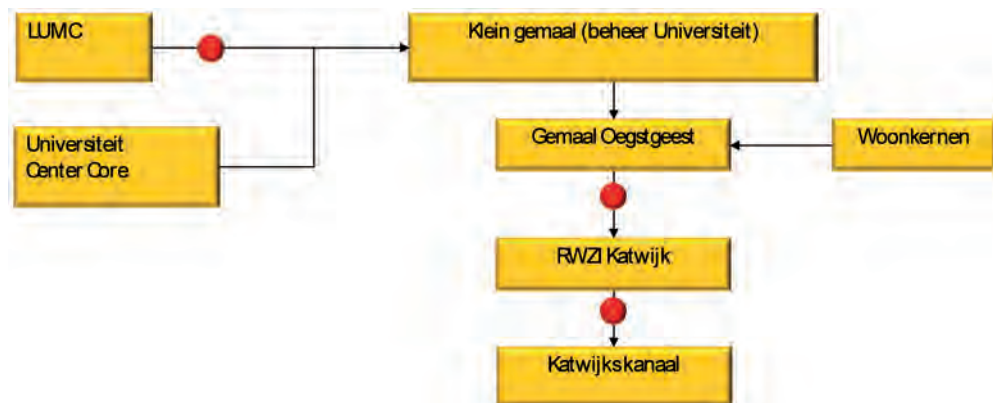
Er hebben 24 uren bemonsteringen van de afvalwaterstromen vanuit het LUMC plaatsgevonden op drie plaatsen: het verzamelriool van het LUMC, het influent en het effluent van RWZI Katwijk (Figuur 4.1).

De metingen bij het LUMC zijn uitgevoerd op dinsdag 22, woensdag 23 en vrijdag 25 januari 2008. Op het verzamelriool bij het ziekenhuis wordt geen regenwater afgevoerd waardoor deze bemonsteringen, ondanks de regen konden worden uitgevoerd. De lozingsdebieten op de meetdagen waren 636, 594 en 601 m³ per etmaal (9.00-9.00 uur). Vanwege de vele neerslag (14 mm) waren er geen DWA omstandigheden op RWZI Katwijk. De bemonsteringen bij de RWZI Katwijk werden om die reden uitgesteld. De bemonsteringen zijn uitgevoerd op dinsdag 29 januari, woensdag 30 januari en donderdag 31 januari. Op deze dagen was het alleen op 29 januari helemaal droog. Op 30 en 31 januari is er 1,8 respectievelijk 4,9 mm neerslag gevallen zoals blijkt uit de neerslaggegevens van het KNMI station op Schiphol (www.knmi.nl). De debieten van het influent van de RWZI Katwijk (Gemaal Oegstgeest en Rijnsburg samen) waren op deze bemonsteringsdagen respectievelijk 26.660, 33.080 en 45.960 m³/dag.

Bij het analyseren van geneesmiddelen in afvalwater is men afhankelijk van de beschikbare analysemethoden bij commerciële instellingen. Niet voor alle geneesmiddelen zijn analysemethoden in afvalwater commercieel beschikbaar. De analyse van het afvalwater van het LUMC is uitgevoerd door het Technologiecentrum Wasser (TZW) te Karlsruhe. Deze instelling bleek het beste aan te sluiten bij de wensen in dit onderzoek. Bij deze instelling konden in totaal 80 geneesmiddelen gemeten worden. Een beschrijving van de toegepaste meetmethode en een overzicht van de geanalyseerde geneesmiddelen is gegeven in bijlage 7. In bijlage 8 zijn de meetresultaten (ruwe data) te vinden.

Bij het LUMC komt uit de analyse van het aantal afleveringen (bij zowel ziekenhuis als woonwijkapotheker) een lijst met 19 ziekenhuisrelevante stoffen naar voren (tabel 3.1). Van deze stoffen konden er 8 geanalyseerd worden bij TZW. Daarnaast zijn 72 andere geneesmiddelen geanalyseerd.

FIGUUR 4.1 SCHEMA LOCATIES EN MEETPUNTEN



4.2 DETECTIE ACTIEVE STOFFEN

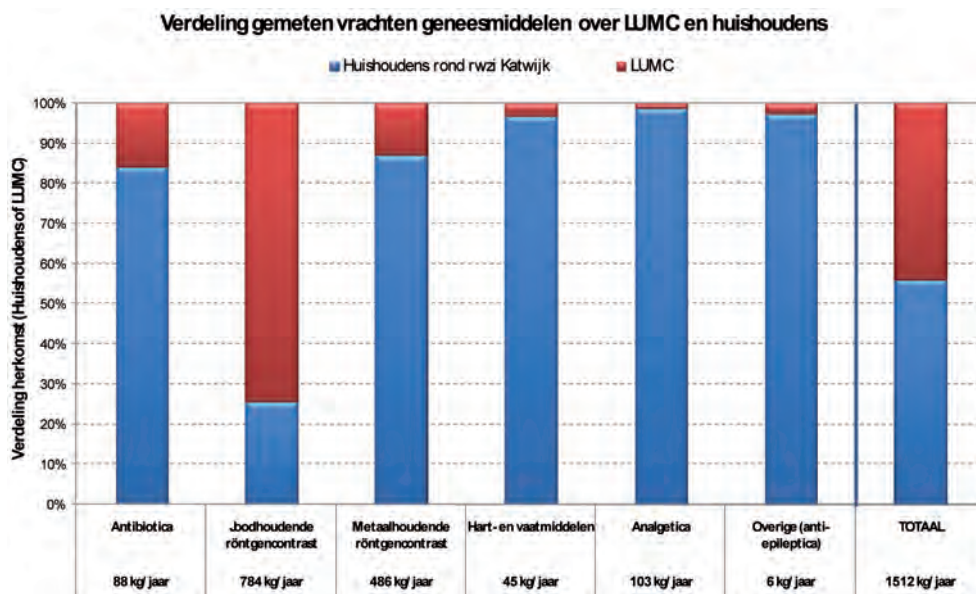
In bijlage 9 is een overzicht gegeven van de concentraties (range en gemiddelde van drie metingen) gedetecteerde actieve stoffen in het afvalwater vanuit het LUMC en verder stroomafwaarts tot en met het effluent van de zuivering. Van de 80 geanalyseerde actieve stoffen zijn er in totaal 31 aangetroffen op één of meerdere meetpunten. Bij het influent van RWZI Katwijk zijn 24 verschillende actieve stoffen aangetroffen. Op basis van de debieten en de metingen bij het ziekenhuis en bij het influent van de RWZI is bepaald wat de herkomst is van de verschillende stoffen: ziekenhuis of woonwijk. Indien de herkomst bekend is kan bepaald worden of de aangetroffen stoffen ziekenhuisrelevant zijn. De berekeningsmethode hiervan staat gegeven in bijlage 10. In tabel 4.1 en figuur 4.2 is een overzicht van de resultaten per stofgroep gegeven, de resultaten van de individuele stoffen staan in bijlage 10.

Op basis van de metingen komt in totaal komt 1512 kg actieve stof afkomstig van geneesmiddelen binnen op de RWZI Katwijk. Hiervan is 44% (662 kg) afkomstig uit het LUMC en 849 kg afkomstig uit de woonwijken. Kanttekening hierbij is wel dat een groot aantal stoffen (al dan niet ziekenhuisrelevant) niet gemeten kunnen worden, echter de verwachting is dat de beschikbare analysemethoden meer de algemene geneesmiddelen omvatten dan de meer specifieke geneesmiddelen uit het ziekenhuis. Als alle relevante stoffen uit het ziekenhuis wel gemeten zouden kunnen worden, zou het percentage geneesmiddelen afkomstig uit het ziekenhuis anders kunnen uitkomen.

TABEL 4.1 VERDELING HERKOMST (WOONWIJK OF ZIEKENHUIS) VAN DE AANGETROFFEN STOFGROEPEN IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK (JANUARI 2008)

Metingen	Vracht RWZI (kg/jr)	Vracht LUMC (kg/jr)	% van totaal	Vracht Huishoudens (kg/jr)	% van totaal
Totale vracht	1512	662	44%	849	56%
Totale vracht excl. Röntgencontrast	242	17	7%	225	93%
Antibiotica	88	14	16%	74	84%
Joodhoudend Röntgencontrast	784	583	74%	201	26%
Metaalhoudend Röntgencontrast	486	63	13%	423	87%
Hart- en vaatmiddelen	45	1	3%	43	97%
Analgetica	103	1	1%	102	99%
Overig	6	0	3%	6	97%

FIGUUR 4.2 VERDELING HERKOMST (WOONWIJK OF ZIEKENHUIS) VAN DE AANGETROFFEN STOFGROEPEN IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK (JANUARI 2008)



4.3 ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

Op basis van de metingen in het afvalwater van het LUMC en in het influent van de RWZI Katwijk, zijn 4 stoffen als ziekenhuisrelevant aan te merken. Dit zijn de stoffen die voor meer dan 20% afkomstig zijn uit het LUMC. Deze geneesmiddelen zijn gegeven in tabel 4.2.

TABEL 4.2 ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN UIT HET LUMC OP BASIS VAN DE METINGEN IN JANUARI 2008 (ZIE TEKST)

Stofgroep	Actieve stoffen
<i>Antibiotica</i>	Ciprofloxacine
<i>Cytostatica</i>	geen
<i>Röntgencontrastmiddelen</i>	Amidotrizoïnezuur, Jomeprol en Joxitalamaat
<i>Anaesthetica</i>	geen
<i>Anti-astma en bronchitismiddelen</i>	geen
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>	geen
<i>Analgetica</i>	geen
<i>Opiaten</i>	geen
<i>Benzodiazepines</i>	geen
<i>Overige geneesmiddelen</i>	geen

NB. Metingen zijn uitgevoerd voor de 80 actieve stoffen aanwezig in het analysepakket van TZW (zie ook paragraaf 4.2)

4.4 SAMENVATTING METINGRESULTATEN

Er zijn zes belangrijke conclusies die getrokken kunnen worden op basis van de metingen die zijn uitgevoerd in de afvalwaterketen vanuit het LUMC, dit zijn:

- van de 19 ziekenhuis relevante stoffen konden er acht geanalyseerd worden bij TWZ, daarnaast zijn 72 andere geneesmiddelen geanalyseerd;
- op basis van de metingen in het afvalwater van het LUMC en in het influent van de RWZI Katwijk zijn 4 stoffen als ziekenhuisrelevant aan te merken, dit zijn ciprofloxacine, jomeprol en joxitalamaat;
- op basis van metingen komt in totaal 1512 kg actieve stof afkomstig van geneesmiddelen binnen op de RWZI Katwijk;
- op basis van metingen is 44% (662 kg/jaar) afkomstig uit het LUMC en 849 kg/jaar afkomstig uit woonwijken, van de vracht uit het ziekenhuis zijn 583 kg/jaar joodhoudende röntgencontrastmiddelen, 63 kg/jaar metaalhoudende röntgencontrastmiddelen, 14 kg/jaar antibiotica en 2 kg/jaar overige middelen.
- kanttekening hierbij is dat een groot aantal stoffen (al dan niet ziekenhuis relevant) niet gemeten kon worden;
- de verwachting is dat het percentage geneesmiddelen afkomstig uit het ziekenhuis op basis van niet gemeten stoffen anders kan zijn.

5

VERWIJDERINGSPERCENTAGE VAN DE RWZI

5.1 INVLOED RWZI KATWIJK OP CONCENTRATIES ACTIEVE STOFFEN

RWZI Katwijk is een biologische zuivering, die ontworpen is voor de microbiologische verwijdering van organische stof, stikstof en fosfaat. De invloed van de RWZI op de concentraties actieve stof afkomstig van geneesmiddelen in het afvalwater kan bepaald worden door de concentraties van het influent en het effluent met elkaar te vergelijken. Door deze vergelijking wordt het verwijderingspercentage van de RWZI bepaald (tabel 5.1). Uiteraard kan dit alleen berekend worden voor de aangetroffen actieve stoffen in het influent. Voor een aantal stoffen zijn de concentraties in het influent boven de detectielimiet, echter in het effluent zijn deze beneden de detectielimiet. Het verwijderingspercentage dat dan vermeld staat is aangegeven met “>” teken.

Het zuiveringsrendement van RWZI Katwijk is alleen bekend voor de in tabel 5.1 genoemde actieve stoffen. Er zijn echter meer ziekenhuisrelevante stoffen (zie tabel 3.1), waarvan de invloed van RWZI Katwijk niet bekend is, omdat deze stoffen of niet zijn aangetroffen of niet zijn opgenomen in het analysepakket. Indien in de literatuur voor deze stoffen verwijderingspercentages in een zuiveringsinstallatie bekend zijn, zijn deze in bijlage 11 vermeld, inclusief het gebruikte zuiveringssysteem en de literatuurreferentie.

De totale vracht aan geneesmiddelen die in het influent boven de detectielimiet wordt aangetroffen is 1512 kg, na zuivering door de rwzi bedraagt deze vracht nog 399 kg aan geneesmiddelen⁷. In Tabel 5.2 is de verdeling over de verschillende stofgroepen in het influent en effluent weergegeven. Daarnaast is het verwijderingsrendement voor de hele stofgroep weergegeven.

In de figuren 5.1 en 5.2 zijn deze gegevens ook grafisch weergegeven. Daarin is duidelijk te zien dat een verschuiving optreedt in de samenstelling van de geneesmiddelenvracht. Met name de analgetica, röntgencontrastmiddelen (joodhoudende en metaalhoudende) en antibiotica blijken voor een belangrijk deel verwijderd te worden, de hart- en vaatmiddelen worden slechts beperkt verwijderd. Het anti-epilepticum carbamazepine wordt niet verwijderd in de rwzi Katwijk.

5.2 SAMENVATTING VERWIJDERINGSRENDEMENT

Er zijn vijf belangrijke conclusies die getrokken kunnen worden met betrekking tot het verwijderingsrendement bij RWZI Katwijk, dit zijn:

- de totale vracht aan geneesmiddelen die in het influent boven de detectielimiet wordt aan getroffen is 1512 kg/jaar, na zuivering door de rwzi bedraagt deze vracht nog 399 kg/jaar aan geneesmiddelen;
- met name de analgetica, röntgencontrastmiddelen (joodhoudende en metaalhoudende)

7. Stoffen die in het influent en in het effluent beneden de detectielimiet zijn, zijn uiteraard niet meegenomen in de berekeningen. Als een stof in het influent wel is aangetoond, maar in het effluent beneden de detectielimiet is, dan is in het effluent gerekend met een vracht waarbij de detectielimiet als gemeten concentratie is aangenomen.

en de antibiotica blijken voor een belangrijke deel (>70%) verwijderd te worden door de rwzi;

- de hart- en vaatmiddelen worden slechts beperkt (18%) verwijderd;
- Het anti-epilepticum carbamazepine wordt niet verwijderd in de rwzi Katwijk;
- Het totale verwijderingspercentage van de rwzi Katwijk is 74%.

TABEL 5.1 VERWIJDERINGSPERCENTAGE (RANGE EN GEMIDDELDE) RWZI KATWIJK VOOR GEDETECTEERDE ACTIEVE STOFFEN IN INFLU-ENT RWZI.

Actieve stof	Vracht influent (g/dag) Range (gemiddelde)	Vracht effluent (g/dag) Range (gemiddelde)	% verwijderde vracht Range (gemiddelde) *
Antibiotica			
Erythromycine	16,3-20,8 (18,2)	12,5-19,8 (15,0)	<0 - 39,7 (16,5)
Azithromycine	10,4-14,2 (12,2)	4,3-7,4 (5,4)	38,5 - 59 (55)
Ciprofloxacin ^{**} , ^{***}	40,0-91,9 (61,6)	<5,3-<9,2 (<7,0)	>86,7 - >90 (>88,1)
Clarithromycine	6,7-9,2 (7,7)	<2,7-<4,6 (<3,5)	>50 - >60 (>54,8)
Dapsone	18,4-46,3 (31,5)	<2,7-<4,6 (<3,5)	>84,6 - >92,9 (>87,7)
Enrofloxacin	<10,7-18,8 (<14,2)	<5,3-<9,2 (<7,0)	>50 - >51,2 (>50,4)
Norfloxacin	26,7-73,5 (46,6)	<5,3-<9,2 (<7,0)	>80 - >87,5 (>83,6)
Sulfamethoxazol ^{**}	10,9-27,6 (20,3)	6,1-8,9 (7,3)	43,9 - 75 (59,7)
Sulfapyridine	8,5-23,0 (16,5)	2,9-<4,6 (3,8)	65,6 - >80 (>74,5)
Trimethoprim ^{**}	9,1-14,2 (11,2)	6,9-11,5 (8,8)	19,4 - 23,5 (21,8)
Röntgencontrastmiddelen			
Amidotrizoïnezuur ^{**} , ^{***}	11,2-22,5 (15,2)	<5,3-15,4 (<9,0)	32,7 - >52,4 (>43,2)
Ba ^{***}	800-1.840 (1320)	<267-<460 (<352)	>66,7 - >75 (>72,2)
Gd ^{***}	4,8-20,7 (11,0)	3,7-6,4 (4,9)	22,2 - 68,9 (43,4)
Jodipamide	<2,7-4,6 (<3,7)	5,3-9,2 (7,0)	<0 (<0)
Johexol	<2,7-5,1 (<3,7)	5,3-9,2 (7,0)	<0 (<0)
Jomeprol ^{**} , ^{***}	990-3.680 (1.975)	222-735 (452)	59,5 - 82,4 (73,9)
Joxitalamaat ^{**} , ^{***}	83-280 (152)	25-69 (43,3)	60,7 - 75,4 (68,8)
Analgetica			
Ibuprofen	133-198 (163)	<2,7-<4,6 (<3,5)	>97,7 - >98 (>97,9)
Naproxen	93-133 (120)	3,5-6,9 (4,9)	94,8 -96,8 (96)
Hart- en vaatmiddelen			
Atenolol	24-46 (35)	12,8-22,1 (17,2)	45,5 -53,6 (50,4)
Gemfibrozil	5,6-10,1 (7,4)	<2,7-<4,6 (<3,5)	>50 - >54,5 (>52,3)
Metoprolol	19-39 (30)	19,5-30,8 (25,5)	<0 -20,2 (11,4)
Sotalol	37-64 (50)	40,0-64,3 (50,2)	<0 - 6,7 (<0)
Overige geneesmiddelen			
Carbamazepine	13,3-20,7 (16,9)	22,4-34,0 (28,3)	<0 (<0)

* <0, dit zijn negatieve verwijderingspercentages, met andere woorden een toename van de vracht in het effluent ten opzichte van het influent.

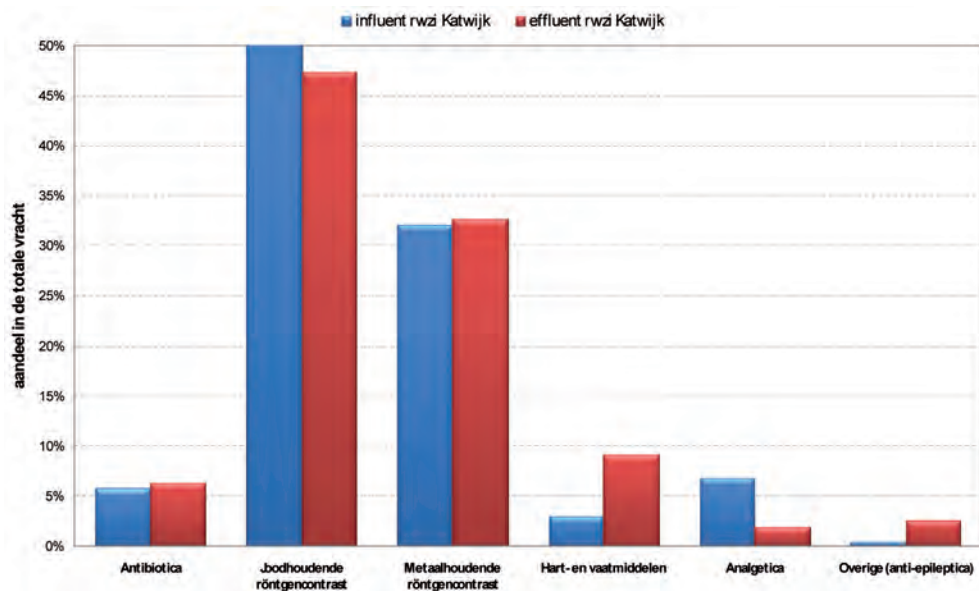
** Stoffen aangegeven met ** zijn ziekenhuisrelevant op basis van metingen (tabel 4.1)

*** Stoffen aangegeven met *** zijn ziekenhuisrelevant op basis van afleveringen (tabel 3.1)

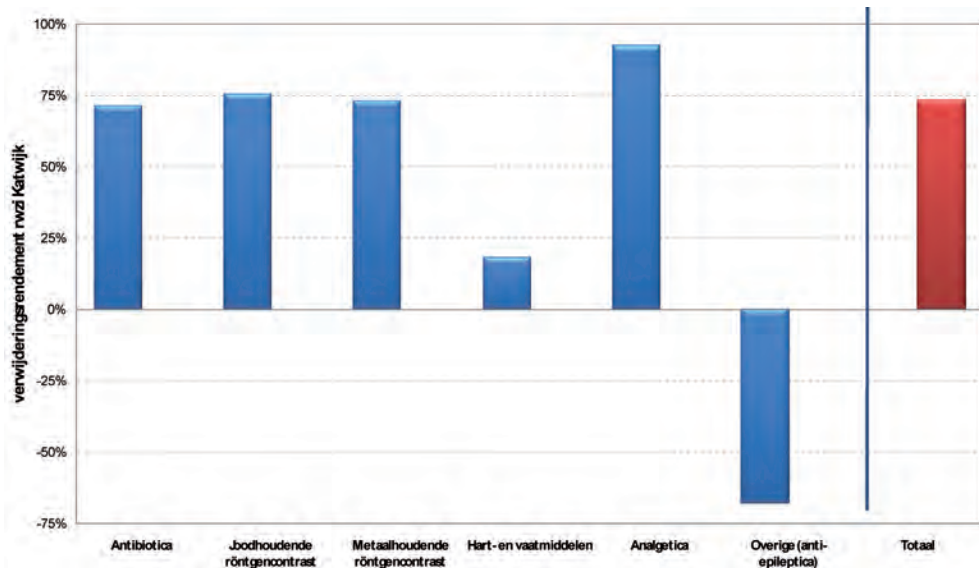
TABEL 5.2 GEMIDDELDE VERDELING VAN DE GENEESMIDDELEN VRACHT PER STOFGROEP IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI KATWIJK EN HET GEMIDDELDE VERWIJDERINGSRENDEMENT.

	vracht (kg/jaar)		aandeel van totaal per stofgroep		Verwijderingsrendement
	influent	effluent	influent	effluent	
Antibiotica	88	25	6%	6%	71%
Joodhoudende röntgencontrastmiddelen	784	189	52%	47%	76%
Metaalhoudende röntgencontrastmiddelen	486	130	32%	33%	73%
Hart- en vaatmiddelen	45	37	3%	9%	18%
Analgetica	103	8	7%	2%	93%
Overige geneesmiddelen (anti-epileptica)	6	10	0%	3%	-68%
Totaal	1.512	399			74%

FIGUUR 5.1 VERDELING VAN DE TOTALE GENEESMIDDELENVRACHT IN DE VERSCHILLENDE STOFGROEPEN, IN HET INFLUENT EN HET EFFLUENT VAN DE RWZI KATWIJK



FIGUUR 5.2 GEMIDDELD VERWIJDERINGSRENDEMENT PER GENEESMIDDELENGROEP OP DE RWZI KATWIJK (TABEL 5.2)



6

MILIEURISICO

6.1 ACHTERGRONDINFORMATIE

De huidige aandacht voor geneesmiddelen die in het milieu terecht komen, komt voort uit de gedachte dat deze geneesmiddelen risico's voor het milieu met zich meebrengen. De beoordeling van de ernst van deze emissies van geneesmiddelen naar het milieu zou dan ook moeten plaatsvinden op basis van een beoordeling van de risico's voor het milieu en niet op basis van de vrachten van de verschillende geneesmiddelen die in het milieu terecht komen. Immers, een grote vracht van een onschuldige stof kan minder risico opleveren dan een relatief kleine vracht van een zeer gevaarlijke stof.

Risico's voor het ecosysteem ten gevolge van een bepaalde stof in het milieu worden bepaald door:

- de concentratie van de stof in de verschillende milieucompartimenten (bodem, oppervlakte- (grond)water, slib);
- de toxiciteit van die stof voor de verschillende organismen die in de verschillende milieucompartimenten voorkomen;
- de mate van blootstelling van deze organismen aan de stoffen.

6.1.1 CONCENTRATIES STOFFEN IN HET MILIEU

In het kader van dit onderzoek is gemeten wat de concentraties en vrachten van verschillende actieve stoffen in het effluent van de RWZI zijn. Op basis van deze gegevens alleen is niet vast te stellen wat de concentraties in het milieu worden. Het hangt van het ontvangende oppervlaktewatersysteem en van de stoffeigenschappen af wat deze concentraties uiteindelijk betekenen voor de concentraties in de verschillende milieucompartimenten.

De concentratie van de actieve stoffen in de verschillende compartimenten is o.a. afhankelijk van:

- concentratie en vracht in het effluent;
- verblijftijd in het oppervlaktewater (mate van verdunning) (afhankelijk van het type watersysteem, bijvoorbeeld poldersysteem, boezem, beekstelsysteem);
- mate van adsorptie aan de vaste fase (o.a. afhankelijk van het organische stof en lutumgehalte van het zwevend slib en de waterbodem en dit is weer afhankelijk van het bodemtype);
- erosie of sedimentatiesysteem (o.a. afhankelijk van stroomsnelheid, wind, scheepvaart);
- kwel of infiltratiesysteem.

De wijze waarop de verschillende actieve stoffen zich verdelen over de verschillende milieucompartimenten is sterk afhankelijk van de stoffeigenschappen. Afhankelijk van de aanwezigheid van o.a. hydroxyl- en zuurgroepen, dubbele bindingen etc. kunnen geneesmiddelen afhankelijk van o.a. de redoxomstandigheden en pH oxideren, hydroliseren of dissociëren tot o.a. ionen, zouten, en andere metabolieten. Eenmaal in het milieu zijn eigenschappen als oplosbaarheid, verdelingscoëfficiënten (K_d 's en K_{oc} 's voor adsorptie aan lutum en organische stof) en afbraak niet bekend vanwege de variatie aan polariteit en ionogeniteit die de stoffen onder verschillende omstandigheden kunnen vertonen. De concentraties in de verschillende milieucompartimenten zijn dan ook (vooralsnog) niet te berekenen en ook niet in te schatten vanuit de concentraties van de actieve stof in het effluent.

Er is voor een beperkt aantal actieve stoffen de concentratie in het effluent gemeten. Er zijn geen metingen verricht in het watersysteem. Omdat in het kader van dit onderzoek ook geen informatie verzameld is over het watersysteem waar het effluent in terecht komt en adsorptie- en afbraakeigenschappen van deze stoffen veelal ontbreken is het vooralsnog niet mogelijk de concentraties van deze stoffen in de verschillende milieucompartimenten te berekenen.

De stoffen die in het effluent zijn gemeten zijn bepaald door de commerciële beschikbaarheid van een analysemethode en de detetiegrens. Er zijn veel stoffen in het effluent aanwezig die niet gemeten kunnen worden, zoals bepaalde cytostatica en anaesthetica maar ook afbraakproducten of metaboliëten.

Inzicht in de aanwezigheid van metaboliëten is van belang omdat naast de actieve moederstof er ook actieve metaboliëten zijn die effecten kunnen veroorzaken. In het afleiden van normen van andere stoffen (zoals bestrijdingsmiddelen) is dit aspect ook vaak onderbelicht. Het is bekend dat juist de geneesmiddelen veel actieve metaboliëten kennen. Deze metaboliëten kunnen worden gevormd door biotransformatie in het lichaam van de patiënt of kunnen ontstaan in het riool, de waterzuivering of het milieu. Het missen van informatie over deze aspecten maakt het extra lastig om het milieurisico in te kunnen schatten.

6.1.2 TOXICITEIT EN BLOOTSTELLING

De toxiciteit van een stof is de concentratie van die stof in een milieucompartiment waarbij deze stof effecten veroorzaakt op organismen in dat milieucompartiment. Er zijn verschillende methoden om de toxiciteit vast te stellen. Een gebruikelijke methode is het blootstellen van geselecteerde organismen aan bepaalde concentraties in een bodem of watermilieu (bioassays). Vastgesteld wordt dan bij welke concentratie een bepaald percentage organismen effecten ondervindt (een concentratie waarbij 50 % van de soorten effecten ondervindt noemen we de HC50). Deze concentratie kan dan verheven worden tot norm. Bruikbare gegevens over de toxiciteit van de groep van geneesmiddelen waren tijdens dit project niet beschikbaar.

Op basis van de concentraties in het milieu en de toxiciteit kan een uitspraak gedaan worden over de potentiële risico's (de mogelijkheid dat er risico's zouden kunnen optreden) tengevolge van die stof in het milieu. Of er daadwerkelijk risico's optreden in het milieu hangt af of de organismen ook echt blootgesteld worden aan die concentraties. Als dat het geval is spreken we van actuele risico's.

Mogelijke blootstellingsroutes:

Ecologie:

- micro-organismen in waterbodem en oppervlaktewater;
- hogere organismen (o.a. vissen) in oppervlaktewater;
- organismen in bagger op de kant;
- doorvergiftiging.

Humaan:

- zwemmen in oppervlaktewater;
- consumptie van vis;
- spelen in bagger op de kant;
- telen van consumptiegewassen op verontreinigde bagger of besproeid met oppervlaktewater met te hoge geneesmiddelen concentraties;
- drinken verontreinigd drinkwater.

Als er geen blootstelling is zijn er geen risico's. Als er wel blootstelling is kan op basis van gebrek aan toxiciteitsgegevens voor het ecosysteem geen uitspraak gedaan worden over de aanwezigheid van ecologische risico's. Humane risico's kunnen voor de routes 'directe opname via zwemmen of door spelende kinderen' worden gerelateerd aan de DDD¹. Voor de overige routes is bij gebrek aan bioconcentratiefactoren geen uitspraak te doen.

Kortom:

De risico's in het milieu kunnen niet bepaald worden omdat:

- 1 de concentraties van de actieve stoffen en de metabolieten slechts deels in het effluent en helemaal niet in het milieu zijn gemeten en omdat er niet voldoende informatie bekend is over de stoffen en het waterystroom om deze op basis van de metingen in het effluent te kunnen berekenen;
- 2 er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn.

6.2 ALTERNATIEVE AANPAK

6.2.1 METHODE

Gegevens over de toxiciteit ontbreken voor de meeste stoffen in deze studie en om die reden is in dit rapport gebruik gemaakt van een alternatieve methode om toch iets te kunnen zeggen over welke stoffen in deze specifieke situatie bij dit specifieke ziekenhuis en deze specifieke RWZI de meeste risico's zouden kunnen veroorzaken. Van de actieve stoffen in geneesmiddelen is namelijk relatief veel bekend over de werkingsmechanismen en de sterkte die nodig is om bij de mens een therapeutisch effect te bereiken.

De Defined Daily Dosis (DDD) is de theoretische hoeveelheid van een geneesmiddel, vastgesteld door de WHO, die door volwassenen per dag voor de hoofdindicatie wordt gebruikt (zie www.whocc.no). Deze DDD zegt in feite iets over de activiteit van de stof in het menselijke lichaam: hoe hoger de DDD, hoe lager de activiteit in het menselijke lichaam.

De DDD is geen directe waarde die aangeeft bij welke concentratie effecten worden verwacht, maar is in dit onderzoek een indirecte waarde. De aanname hierbij is dat wanneer meer geneesmiddel nodig is voor het genezen van een ziekte (een hogere DDD dus) dat deze minder sterk is en dus ook minder giftig is (een lagere toxiciteit). Een basis voor deze gedachte is dat bij veel organismen de stoffen kunnen werken zoals ze dat bij mensen doen. Zo zijn vissen gevoelig voor bètablokkers, omdat deze ook bètareceptoren bezitten (Hugget et al., 2003; Kostisch en Lazorchak, 2007). De validiteit van deze aanname is nog onderwerp van discussie, maar de aanname lijkt gerechtvaardigd. Om de verschillende stoffen in deze specifieke situatie op volgorde van mogelijk milieurisico te kunnen zetten wordt de milieurisico-index geïntroduceerd.

De milieurisico-index van de aangetroffen stoffen in het effluent van de RWZI is bepaald volgens onderstaande formule:

$$\text{Milieurisico-index (persoon)} = \frac{\text{Concentratie (mg/l)} \times \text{Debiet (l/jaar)} \times 1000}{\text{DDD (g/persoon/dag)} \times 365 \text{ (dgn/jaar)}}$$

Daarmee geeft deze methode een indicatie over het potentieel milieurisico van verschillende middelen ten opzichte van elkaar. De uitkomst geeft aan welke stoffen die daadwerke-

8. DDD = Defined Daily Dosis: de theoretische hoeveelheid van een geneesmiddel, vastgesteld door de WHO, die door volwassenen per dag voor de hoofdindicatie wordt gebruikt (zie www.whocc.no).

lijk zijn aangetroffen na de zuivering eerder aandacht behoeven dan andere. Of deze stoffen afkomstig zijn uit het ziekenhuis of uit de woonwijken speelt hierbij geen rol.

De milieurisico-index wordt uitgedrukt in aantal personen. Dit rolt vanzelf uit de gebruikte formule, maar is ook vanzelfsprekend. Immers de stof waarvan in het effluent voor het meeste aantal personen DDD's beschikbaar zijn, verdient de meeste aandacht.

6.2.2 MILIEURISICO-INDEX VAN STOFFEN IN HET EFFLUENT VAN DE RWZI KATWIJK (STAP 19)

Van de daadwerkelijk aangetroffen geneesmiddelen bij de RWZI Katwijk is de DDD opgezocht via de internetsite van de WHO (www.whocc.no). Van deze geneesmiddelen is de milieurisico-index bepaald.

In tabel 6.1 staan de aangetroffen stoffen en hun milieurisico-index weergegeven. De hart- en vaatmiddelen scoren hoog en binnen de hart- en vaatmiddelen de bètablokkers (sotalol, atenolol en metoprolol). Bètablokkers zijn middelen die inwerken op de fysiologie van het sympathische systeem en kunnen bijvoorbeeld de bloeddruk verlagen. De middelen die worden aangetoond in het effluent zijn de algemene middelen die vooral in huishoudens worden gebruikt.

Het blijkt dat de bètablokkers hoger scoren dan bijvoorbeeld de antibiotica trimethoprim en erythromycine. In een volgende fase lijkt het dan ook zinvol om deze ranking aan te houden om zo prioriteit te kunnen geven aan de middelen die worden aangetroffen of waarvan uit berekeningen blijkt dat ze milieurelevant zijn.

TABEL 6.1 MILIEURISICO-INDEX VAN DE AANGETROFFEN GENEESMIDDELEN IN HET EFFLUENT VAN DE RWZI KATWIJK. DE MILIEURISICO-INDEX IS GEBASEERD OP DE BEREKENDE VRACHTEN EN DE DDD.

Actieve stof	Stofgroep	Vrachten (g/jaar)	DDD (g/jaar)	Milieurisico index (personen)
Sotalol	Hart- en vaatmiddelen	18.329	58	314
Atenolol	Hart- en vaatmiddelen	6.294	27	230
Metoprolol	Hart- en vaatmiddelen	9.294	55	170
Diclofenac	Analgetica	3.014	36	83
Carbamazepine	Anti-epileptica	10.324	365	28
Propranolol	Hart- en vaatmiddelen	1.455	58	25
Trimethoprim	Antibiotica	3.207	146	22
Azithromycine	Antibiotica	1.977	109	18
Erythromycine	Antibiotica	5.458	365	15
Naproxen	Analgetica	1.784	182	10
Sulfapyridine	Antibiotica	1.399	365	4
Sulfamethoxazol	Antibiotica	2.671	730	4
Propyphenazon	Analgetica	1.544	1.095	1
Amidotrizoïnezuur	Röntgencontrastmiddelen	3.299	n/b	-
Gd	Röntgencontrastmiddelen	1.800	n/b	-
Jomeprol	Röntgencontrastmiddelen	15.799	n/b	-
Joxitalamaat	Röntgencontrastmiddelen	165.089	n/b	-

Met klem wordt opgemerkt dat de milieurisico-index niets zegt over de daadwerkelijke milieurisico's. Deze worden namelijk bepaald door factoren die in paragraaf 6.1. genoemd

zijn. Mocht er sprake zijn van risico's dan is het echter aannemelijk dat de stoffen bovenaan de lijst eerder risico's zullen veroorzaken dan stoffen lager op de lijst. Van de gemeten stoffen zijn maatregelen t.a.v. die stoffen dan ook het meest effectief.

6.3 SAMENVATTING MILIEURISICO'S

Risico's ten gevolge van de aanwezigheid van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in de verschillende milieucompartimenten bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. De eerste zijn niet gemeten en kunnen ook niet worden berekend op basis van metingen van het effluent van de RWZI omdat het watersysteem in het kader van dit onderzoek niet geïnventariseerd is en er onvoldoende stoffeigenschappen bekend zijn. Daarnaast zijn veel stoffen en metabolieten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er vrijwel geen toxiciteitsgegevens beschikbaar. De milieurisico's kunnen derhalve niet worden bepaald.

Om een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico-index berekend. Hieruit blijkt dat in eerste instantie reductie van de emissie van bètablokkers naar het milieu het meest effectief is om mogelijke risico's te beperken.

7

ANALYSE VAN RESULTATEN

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen van het onderzoek per stofgroep voor het voetlicht gebracht, inclusief de berekeningen van het verbruik in het LUMC (verstreckte middelen, hoofdstuk 3) en de metingen in de afvalwaterstromen (hoofdstuk 4).

7.1 VERGELIJKING BEREKENDE EN GEDETECTEERDE CONCENTRATIES (STAP 20)

Om een inschatting te kunnen maken over de juistheid van de berekende concentraties actieve stoffen in het afvalwater van het LUMC en in het influent van RWZI Katwijk, op basis van de apothekersverstrekkingen (hoofdstuk 3), zijn de gemeten en berekende concentraties met elkaar vergeleken (bijlage 12). Uit deze vergelijking bleken er meestal grote verschillen te bestaan tussen de berekende en gemeten concentraties. Deze verschillen kunnen verklaard worden door:

- het gebruik van geneesmiddelen komt uit 2005, terwijl de metingen zijn uitgevoerd in 2008;
- het feit dat niet van alle middelen de gegevens vanuit de woonwijken bekend geworden zijn;
- de aannames en de onzekerheid enerzijds en de meetonzekerheid anderzijds;
- het gebruik van geneesmiddelen verandert als gevolg van nieuwe ontwikkelingen, voortschrijdend inzicht en veranderingen in beleid;
- bij de berekeningen is uitgegaan van jaargemiddelde gebruiksgegevens en debieten, terwijl het gebruik per dag verschilt.

7.2 ZIEKENHUISRELEVANT OP BASIS VAN GELEVERD, GEMETEN EN MILIEURISICO

In de hoofdstukken 3 en 4 is in de tabellen 3.1 en 4.1 samengevat welke stoffen als ziekenhuisrelevant worden aangemerkt. Tabel 7.1 is een synthese van deze tabellen. Actieve stoffen worden expliciet genoemd indien deze in een van de twee genoemde tabellen als ziekenhuisrelevant zijn aangemerkt. Ter vergelijking is ook de ingeschatte relevantie van die stoffen uit Deel A van Verg(h)ulde Pillen in de tabel opgenomen. Ook is per stofgroep aangegeven wat de ziekenhuisrelevantie is.

De (kleur)codering die is gebruikt in tabel 7.1 is als volgt:

Deel A Verg(h)ulde Pillen	Verstrekkingen (H3)	Metingen (H4)
Vermeld in Deel A	≥20% uit ziekenhuis	≥20% uit ziekenhuis
Niet vermeld in Deel A	≥5 en <20% uit ziekenhuis	≥5 en <20% uit ziekenhuis
	<5% uit ziekenhuis	<5% uit ziekenhuis
	Beneden drempelwaarde (B.D.) of niet voorgeschreven (N.V.)	Niet aangetroffen in influent (N.A.) of niet opgenomen in meetpakket (N.G.)

TABEL 7.1 SYNTHESE VAN DE ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN UIT HET LUMC, GEBASEERD OP DE STOFGROEPEN UIT VERG(H)ULDE PILLEN DEEL A, VERSTREKKINGEN IN 2005, METINGEN IN DE AFVALWATERSTROMEN IN JANUARI EN FEBRUARI 2008

Stofgroep Actieve stof	Ziekenhuisrelevantie op basis van ...		
	Deel A Verg(h)ulde Pillen	Geleverd (H3) ^a	Metingen (H4) ^{b,c}
Antibiotica			
Cefazoline			N.G.
Cefotaxim			N.G.
Ceftazidim			N.G.
Cefuroxim			N.G.
Chloorhexidine			N.G.
Ciprofloxacine			
Metronidazol			N.A.
Neomycine			N.G.
Tetracycline			N.A.
Vancomycine			N.G.
Cytostatica		B.D.	N.A. / N.G.
Röntgencontrastmiddelen			
Amidotrizoaat			
Bariumsulfaat (Ba)			
Gadodiamide (Gd)			
Jobitridol			N.G.
Jomeprol			
Joxitalamaat			
Anaesthetica		B.D.	N.G.
Anti-astma en bronchitismiddelen			N.A. / N.G.
Ipratropium			N.G.
Hart- en vaatmiddelen			
Colestyramine			N.G.
Analgetica			
Paracetamol			N.G.
Opiaten		B.D.	N.G.
Benzodiazepines		B.D.	N.G. / N.A.

a. B.D. Beneden drempelwaarde (<200 ng/l)

b. N.A. Niet aangetroffen in influent of niet opgenomen in meetpakket

c. N.G. Niet gedetecteerd (geen commerciële analysemethode beschikbaar)

7.3 DISCUSSIE ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN

In onderstaande paragrafen wordt per stofgroep kort ingegaan op de bevindingen bij het LUMC met betrekking tot de ziekenhuisrelevantie. De stofgroepen zijn geselecteerd op basis van deel A van Verg(h)ulde Pillen. Andere stofgroepen, zoals spijsverteringsmedicijnen, hormonen en anti-trombosemiddelen zijn niet meegenomen in deze studie. Aangenomen is dat door deze selectie er geen belangrijke ziekenhuisrelevante stofgroepen ontbreken.

7.3.1 ANTIBIOTICA

In deel A van Verg(h)ulde Pillen werd reeds aangegeven dat antibiotica ziekenhuisrelevante stoffen zijn. Dat blijkt ook uit dit onderzoek bij het LUMC. De ziekenhuisrelevantie wordt op basis van de verstrekkingen hoog ingeschat en op basis van de metingen middelmatig. Met name het middel ciprofloxacine, behorende tot de chinolonen (chinolonen hebben

een bactericide werking en beïnvloeden de DNA-synthese door remming van het bacteriële DNA-gyrase; het werkingsspectrum omvat met name gramnegatieve en grampositieve aërobe micro-organismen) is zeer ziekenhuisrelevant, omdat het bij beide methoden als ziekenhuisrelevant wordt gevonden. Maar ook de ziekenhuisrelevantie van de volgende middelen wordt bij een van de twee toegepaste methoden als hoog ingeschat:

- Cefuroxim, cefazoline, cefotaxim en ceftazidim behoren tot de cefalosporinen en zijn werkzaam tegen zowel grampositieve als gramnegatieve micro-organismen;
- Metronidazol, dat wordt toegepast bij infecties veroorzaakt door protozoën;
- Chloorhexidine heeft een bactericide werking tegen grampositieve en in mindere mate bij gramnegatieve bacteriën. Schimmels, gisten en virussen zijn ongevoelig.
- Neomycine behoort tot de aminoglycosiden en heeft een sterk bactericide werking tegen een breed spectrum van gramnegatieve en grampositieve micro-organismen. Anaëroben, streptokokken en Pseudomonas zijn in het algemeen niet gevoelig. Het werkingsmechanisme berust op remming van de bacteriële eiwitsynthese door binding aan ribosomen.
- Tetracycline is een bacteriostatisch antibioticum behorend tot de tetracyclinen. Het werkingsspectrum is breed en omvat grampositieve, gramnegatieve en diverse andere micro-organismen zoals spirocheten, actinomyceten, Rickettsiëae, species van Mycoplasma, Bedsonia en een aantal protozoën.
- Vancomycine is een 'reserve' antimicrobieel middel. De bactericide werking berust op remming van de bacteriële celwandsynthese; verder wordt de permeabiliteit van de bacteriële celmembraan aangetast en de RNA-synthese geblokkeerd. Het werkingsspectrum omvat vele grampositieve micro-organismen, die resistent kunnen zijn tegen andere antibiotica.

7.3.2 CYTOSTATICA

In deze studie zijn een aantal selectiecriteria gebruikt om te bepalen of stoffen ziekenhuisrelevant zijn. Een van deze criteria is dat de actieve stof bij binnenkomst op de RWZI van Katwijk een verwachte concentratie heeft die hoger is dan de drempelwaarde van 200 ng/l. Cytostatica worden in lage hoeveelheden aan patiënten toegediend. Tevens worden cytostatica in het ziekenhuis vaak poliklinisch toegediend, waardoor een groot aandeel van deze stoffen buiten het ziekenhuis wordt uitgescheiden. Door deze twee gegevens (kleine vrachten en vaak poliklinische toediening) blijkt dat de concentratie cytostatica bij binnenkomst op de RWZI van Katwijk en afkomstig vanuit het ziekenhuis beneden de drempelwaarde van 200 ng/l wordt verwacht. Op basis daarvan wordt in deze studie aangenomen dat cytostatica niet zo ziekenhuisrelevant zijn als in deel A werd gedacht. Bij de metingen in het afvalwater waren de geanalyseerde cytostatica (cyclofosfamide en ifosfamide) beneden de detectielimiet in het influent van de RWZI.

7.3.3 RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN

Röntgencontrastmiddelen worden zeer veel gebruikt, ze worden voorgeschreven in het ziekenhuis, echter een deel van de röntgencontrastmiddelen worden poliklinisch toegediend waardoor deze wel in de woonwijken worden uitgescheiden. Vooral de joodhoudende röntgencontrastmiddelen (met name amidotrizaat en jomeprol) worden in het ziekenhuis uitgescheiden. De metaalhoudende röntgencontrastmiddelen (bariumsulfaat [Ba] en gadopentetaat [Gd]) worden vooral in de woonwijken uitgescheiden.

Het is opvallend dat het röntgencontrastmiddel jopromide niet wordt toegediend, maar wel wordt aangetroffen in het afvalwater van het ziekenhuis. Dit kan verklaard worden doordat gerekend is met de afleveringen in 2005, terwijl de metingen zijn uitgevoerd in 2008. Het

gebruik van de röntgencontrastmiddelen is in deze periode waarschijnlijk veranderd. In het LUMC is geen een bariumscheidingstoilet aanwezig. Indien een dergelijk toilet geplaatst zou worden en patiënten geadviseerd wordt hier gebruik van te maken, kan de hoeveelheid barium in het influent van RWZI Katwijk waarschijnlijk verminderd worden.

7.3.4 ANAESTHETICA

In deel A van Verg(h)ulde Pillen worden met name de anaesthetica propofol en lidocaine genoemd als ziekenhuisrelevant. Bij het LUMC wordt geen van deze twee stoffen als mogelijk ziekenhuisrelevant aangemerkt op basis van de toegediende hoeveelheden. Zowel lidocaine als propofol zullen op basis van de toegediende hoeveelheden niet boven de drempelwaarde van 200 ng/l uitkomen in het influent van RWZI Katwijk. Bij propofol komt dit mede, omdat deze stof slechts voor 0,3% onveranderd wordt uitgescheiden door het menselijk lichaam. Anaesthetica waren niet opgenomen in het meetpakket. Hierdoor is het niet mogelijk om uitspraken te doen over de ziekenhuisrelevantie op basis van metingen.

7.3.5 ANTI-ASTMA EN BRONCHITISMIDDELEN

In deel A van Verg(h)ulde Pillen wordt salbutamol als ziekenhuisrelevant aangemerkt. Dit omdat op hartafdelingen van ziekenhuizen veel inhalatiemiddelen gebruikt worden om patiënten na een hartoperatie beter te laten ademen om longinfecties te voorkomen. Salbutamol is echter beneden de drempelwaarde ingeschat op basis van de afleveringen en is ook niet aangetroffen in het influent van RWZI Katwijk. Ipratropium is een parasymptololytica waarvan de concentratie in het influent van RWZI Katwijk wel boven de drempelwaarde wordt verwacht. En waarvan tevens verwacht wordt dat meer dan 20% van de stof afkomstig is uit het LUMC. Ipratropium was echter niet opgenomen in het analysepakket. Clenbutarol en terbutaline zijn twee actieve stoffen die opgenomen waren in het analysepakket. Op alle meetpunten waren de concentraties van deze twee stoffen echter lager dan de detectielimiet.

7.3.6 HART- EN VAATMIDDELEN

Diverse stoffen behorende tot de groep hart- en vaatmiddelen worden in deel A van Verg(h)ulde Pillen als ziekenhuisrelevant aangemerkt. Dit betrof de stoffen atorvastatine, furosemide, isosorbidenitraat, metoprolol, atenolol, sotalol en gemfibrozil. Deze stoffen worden inderdaad veel gebruikt in het LUMC en een aantal ervan zijn ook aangetroffen in zowel het influent als het effluent van RWZI Katwijk. Echter het merendeel van deze stoffen is voor meer dan 95% afkomstig uit de woonwijken, waardoor de stoffen niet ziekenhuisrelevant zijn op basis van de afleveringen en de metingen die zijn uitgevoerd.

Uit de pilotstudie bij het LUMC komt alleen de stof colestyramine naar voren als ziekenhuisrelevant op basis van verstrekkings. Colestyramine is een middel dat gebruikt wordt om het cholesterol te verlagen en zal daarom ook veel in woonwijken worden toegediend aan patiënten. Van deze stof zijn geen verbruiksgegevens bij het SFK opgevraagd. Het is aanmerkelijk dat het percentage dat vanuit het ziekenhuis komt lager is dan 20%. Daardoor is deze stof waarschijnlijk niet ziekenhuisrelevant. Deze stof was niet opgenomen in het analysepakket.

7.3.7 ANALGETICA

Paracetamol, naproxen, ibuprofen, diclofenac en acetylsalicylzuur zijn de vijf analgetica die in deel A als ziekenhuisrelevant zijn aangemerkt. Uit de pilotstudie bij het LUMC blijkt paracetamol inderdaad ziekenhuisrelevant op basis van de afleveringen in 2005. De overige stoffen afkomstig uit het ziekenhuis worden niet boven de drempelwaarde van 200 ng/l ver-

wacht. Hierbij is echter niet meegenomen het verbruik op basis van aankoop bij drogerij en dergelijke, dit wordt namelijk niet geregistreerd bij het SFK. Op basis van de metingen bleken naproxen en ibuprofen niet ziekenhuisrelevant, deze stoffen kwamen voor minder dan 2% uit het LUMC.

7.3.8 OPIATEN

Op basis van de resultaten van deze studie kan gesteld worden dat opiaten niet ziekenhuisrelevant zijn bij het LUMC. Dit werd wel verwacht, omdat deze stoffen niet makkelijk voorgeschreven worden door een huisarts en daarmee niet makkelijk verkrijgbaar zijn bij apotheken in de woonwijken (de meeste opiaten vallen onder de opiumwet). Vandaar ook dat deze stoffen niet gemeten (kunnen) worden. Opioiden oefenen hun effect uit door specifieke receptoren in het centrale zenuwstelsel te bezetten (www.fk.cvz.nl). Ook hebben ze nogal wat bijwerkingen.

Een opiaat die mogelijk meer aandacht behoeft is het middel tramadol. Dit middel zat niet in het meetpakket maar is in een ander onderzoek bij vijf rwzi's aangetroffen in concentraties van 0,2 – 0,3 µg/l in rwzi effluent (STOWA, 2008). Dit middel wordt gebruikt voor bestrijding van matige postoperatieve pijn en matige chronische pijn en valt niet onder de opiumwet. Het is de meest voorgeschreven centraal werkend pijnstiller met ruim 700.000 afleveringen in de openbare apotheek in 2004 (www.artsenapotheker.nl/i58278). Het gebruik neemt jaarlijks met minder dan 10% toe. De DDD is 300 mg/dag. Onder de aanname dat in het effluent van RWZI Katwijk de concentratie ook in de orde grootte 0,2 – 0,3 µg/l ligt, scoort de stof hiermee in het midden van de milieuranking van aangetroffen stoffen.

7.3.9 BENZODIAZEPINES

Benzodiazepines worden in Deel A als ziekenhuisrelevant aangemerkt. In de pilotstudie bij het LUMC worden deze stoffen echter niet als ziekenhuisrelevant aangemerkt. De geschatte concentraties op basis van de afleveringen in 2005 blijven beneden de drempelwaarde en het geanalyseerde benzodiazepine (diazepam) is op geen enkele locatie in de afvalwaterstromen vanuit het LUMC aangetroffen.

7.4 OMVANG EMISSIE

Op basis van de voorgeschreven geneesmiddelen in 2005 is berekend dat per jaar 1353 kg geneesmiddelen via het afvalwater bij rwzi Katwijk aankomt. Daarvan is 55% afkomstig uit het LUMC. Als röntgencontrastmiddelen buiten beschouwing worden gelaten is de vracht 264 kg per jaar, waarvan 41% afkomstig is van het LUMC (Hoofdstuk 3).

Op basis van de metingen in 2008 aan een beperkt aantal geneesmiddelen (80) is bepaald dat per jaar 1512 kg geneesmiddelen via het afvalwater op de rwzi Katwijk terecht komt. Daarvan komt op basis van dezelfde metingen 44% uit het LUMC. Als hierbij de röntgencontrastmiddelen buiten beschouwing worden gelaten, is de vracht 242 kg per jaar, waarvan 7% afkomstig is van het LUMC (Hoofdstuk 4).

Het verschil in het aandeel van de emissie vanuit het ziekenhuis op basis van verstrekkingen in vergelijking met metingen is niet direct te verklaren. Ook werd verwacht dat de gemeten vrachten lager zouden zijn omdat veel (mogelijk) relevante en meer ziekenhuisspecifieke stoffen niet gemeten konden worden. Dat is echter niet het geval. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- de metingen (24-uurs monsters) zijn uitgevoerd op slechts drie dagen in een heel jaar en de uitkomsten daarvan zijn vertaald voor de samenstelling gedurende een heel jaar.

Het kan zijn dat in de meetperiode het geneesmiddelengebruik niet representatief was voor het hele jaar;

- het geneesmiddelengebruik was in 2005 (verstrekkingen) anders dan in 2008 (metingen), hierdoor kunnen verschuivingen optreden;
- niet alle ziekenhuisrelevante stoffen konden gemeten worden, in de metingen ligt meer nadruk op algemeen voorkomende geneesmiddelen en niet in het bijzonder op die vanuit het ziekenhuis;
- het veronderstelde metabolisme in de mens (na inname) is slechts één van de factoren die bepaald hoe en in welke samenstelling de actieve stof in het afvalwater terecht komt. Ook bij inzameling en transport van het afvalwater vinden afbraak, adsorptie en andere processen plaats. Hoewel hiervoor geen gegevens beschikbaar zijn, kan de invloed hiervan niet worden uitgesloten.

Een deel van de geneesmiddelen wordt op de rwzi Katwijk niet verwijderd en wordt met het gezuiverde afvalwater (effluent) van de rwzi geloosd op het ontvangende oppervlaktewater. In totaal wordt per jaar van de 1512 kg die is gemeten in het influent van de rwzi 1113 kg verwijderd en blijft er minimaal 399 kg over die met het effluent wordt geloosd. Van de totale 399 kg zijn de röntgencontrastmiddelen met 80% (320 kg) de grootste stofgroep (Hoofdstuk 4).

8

MAATREGELEN EMISSIE

GENEESMIDDELEN

8.1 ALGEMEEN

De emissie van geneesmiddelen van de rwzi naar het oppervlaktewater kan verlaagd worden door het effluent van de rwzi vergaand te zuiveren. Daarvoor zijn geavanceerde zuiveringstechnieken beschikbaar, over het algemeen zijn deze door het grote debiet dat moet worden behandeld kostbaar. Daarnaast is het mogelijk om (een deel) van de geneesmiddelenvracht die op de rwzi aankomt aan de bron te reduceren, zoals bij het ziekenhuis. Voor de rwzi Katwijk geldt dat de omvang van de emissie vanuit het ziekenhuis op basis van deze studie voor alle middelen 44% of hoger is. Röntgencontrastmiddelen hebben hier een belangrijk aandeel in en als deze buiten beschouwing zouden worden gelaten is het aandeel meer dan 7%. De overige vracht is afkomstig van huishoudens en (mogelijk) andere zorginstellingen.

In STOWA (2007), deel A van deze studie, is een globale opzet gemaakt voor het berekenen van de (kosten)effectiviteit van zuiveringstechnische maatregelen in het ziekenhuis en op de rwzi. Dezelfde methodiek wordt in een ge-update vorm voor het LUMC en de rwzi Katwijk ook gehanteerd. Hieronder zijn de gehanteerde kengetallen samengevat. Voor het ziekenhuis worden twee soorten maatregelen doorgerekend, te weten behandeling van al het ziekenhuisafvalwater (zonder keuken en laboratoria) en inzameling en behandeling van urine van patiënten middels urinescheidingsstoiletten. Daarnaast is een inschatting gepresenteerd van de kosten die gemaakt moeten worden op de rwzi Katwijk bij zo volledig mogelijke verwijdering van geneesmiddelen uit al het effluent.

LUMC

In het LUMC wordt in totaal 193.000 m³ aan water verbruikt en daarmee aan afvalwater afgevoerd. Dit is inclusief water van keukens en laboratoria. Voor urine is conform STOWA (2007) aangehouden dat dit 1% van de volumestroom van het ziekenhuisafvalwater inhoudt, wat erop neerkomt dat van de patiënten op de verpleegafdelingen en in de poli's circa 1.930 m³ urine per jaar wordt ingezameld.

Het aantal verpleegbedden in het LUMC is 880. Op basis van onze ervaring en *expert judgement* is duidelijk dat per patiënt in een ziekenhuis de hoeveelheid toiletten (inclusief urinoirs) gelijk is aan 80-100% van het aantal bedden, voor deze studie is 80% gehanteerd. Dat komt neer op 660 toiletten voor het hele ziekenhuis.

RWZI Katwijk

De rwzi Katwijk is ontworpen op een capaciteit van 180.000 i.e., met een dwa¹ stroom van 8.760.000 m³ per jaar, met een dwa-debiet van 1.500 m³/h gedurende 16 uur per dag. Het debiet kan tijdens een regenperiode (rwa = regenwater afvoer) toenemen tot meer dan 3 keer

het hier genoemde dwa-debiet. Uit STOWA (2005) blijkt dat gemiddeld 85% van het afvalwater wordt behandeld als een installatie wordt gekozen met een debiet van 1,5 maal het dwa-debiet. Dit is voor deze studie ook gehanteerd.

8.2 ZUIVERINGSTECHNISCHE MAATREGELEN VOOR VERWIJDERING VAN GENEESMIDDELEN

Voor de verwijdering van geneesmiddelen is uitgegaan van de volgende drie maatregelen.

8.2.1 MAATREGEL 1: APART BEHANDELEN VAN HET AFVALWATER VAN HET ZIEKENHUIS

Hierbij wordt uitgegaan van lokale behandeling van het ziekenhuisafvalwater (zonder keuken en laboratoria) met behulp van een biologische zuivering (Membraan BioReactor, MBR) + ozon/actiefkoolbehandeling. Op basis van gegevens van vergelijkbare studies¹⁰ worden de kosten per m³ behandeld ziekenhuisafvalwater geschat op €2 per m³. Dit komt overeen met de aanname uit deel A van deze studie (STOWA, 2007) waarbij was geschat dat de kosten voor de biologische zuivering door de veel kleinere schaal waarop gezuiverd wordt, ongeveer 2 maal zo hoog is voor ziekenhuisafvalwater als voor de biologische behandeling op een conventionele rwzi. De kosten voor conventionele biologische zuivering op een rwzi zijn in Nederland maximaal €1,00 per m³ behandeld afvalwater, voor ziekenhuisafvalwater komen de kosten met deze aanname ook uit op €2,00 per m³ behandeld ziekenhuisafvalwater. De kosten voor vergaande behandeling met ozon en/of actiefkoolbehandeling zijn voor de verwijdering van geneesmiddelen geschat op €0,50 per m³ behandeld ziekenhuisafvalwater. De totale kosten voor behandeling van het afvalwater van het LUMC worden daarmee geschat op €2,50 per m³ ziekenhuisafvalwater, wat neerkomt op €386.000 per jaar voor zuivering van het afvalwater van het LUMC.

8.2.2 MAATREGEL 2: GESCEIDEN INZAMELING EN ZUIVERING VAN URINE.

De inzameling kan op twee manieren plaatsvinden: (1) door gescheiden inzameling van urine in bestaande ziekenhuizen, via po's en mobiele toiletten, en (2) door gescheiden inzameling van urine middels urinescheidings toiletten. Uit deel A van deze studie is gebleken dat (1) po's en mobiele toiletten in relatie tot (2) het plaatsen van urinescheidings toiletten leidt tot lagere kosten. Voor de situatie bij het LUMC wordt uitgegaan van (2) urinescheidings toiletten, omdat hierdoor de eventuele belasting voor patiënten minimaal is. Deze situatie lijkt namelijk het meest op de bestaande situatie. Voor situatie (2) zijn de meerkosten opgebouwd uit 660 urinescheidings toiletten en urinoirs, extra transportleidingen voor urine en opslagcapaciteit voor urine. Op basis van recente studies¹¹ is het kostenniveau in te schatten aan de hand van een kengetal voor investering voor de genoemde componenten samen voor €1.000 per toilet. De totale investeringkosten komen daarmee indicatief uit op €660.000 en de bijbehorende jaarlijkse kosten worden geschat op €66.000 per jaar. Dit komt voor 1.930 m³ urine per jaar uit op €34,2/m³ urine. Deze zijn aanzienlijk hoger dan in deel A is ingeschat, wat op basis van huidige inzichten moet worden geconcludeerd.

De verwijdering van geneesmiddelen uit urine is kostbaar en wordt mede op basis van proefonderzoek in Sleen¹² geschat op €5-10 per m³ urine, voor deze studie is €10 per m³ aangehouden. Na behandeling wordt de geneesmiddelenvrije urine geloosd via de bestaande riolering.

Vanwege de beperkte schaalgrootte wordt geschat dat biologische behandeling van de urine

10. Waterschap Groot Salland/Grontmij (2008). Projectplan SLIK waarbij demo installatie voor behandeling ziekenhuisafvalwater ISALA klinieken in Zwolle in kosten is gezet; Pharmafilter (2008). Projectplan fase 2 voor toepassing Pharmafilter-concept bij Reinier de Graaf Gasthuis te Delft.
11. Grontmij/Waternet (2007 en 2008). Mogelijkheden voor nieuwe sanitatie in de Bloemendalerpolder en bij de uitbreiding van IJburg (2^{de} fase); hierin zijn onder andere kosten gedetailleerd doorgerekend.
12. Grontmij/Waterschap Velt&Vecht/STOWA (2008). Resultaten proefonderzoek naar de verwijdering geneesmiddelen uit urine van de locatie de Schoel in Sleen.

niet kosteneffectief is en ook géén noodzakelijke voorbehandelingsmethode is om de geneesmiddelenresten te verwijderen (persoonlijke mededeling Pronk, 2006). Daarom wordt uitgegaan van een ozon/actiefkoolbehandeling. Door hogere concentraties en kleinere volumes zijn de kosten geschat op 20 maal de kosten voor ziekenhuisafvalwater met ozon/actieve kool, wat overeenkomt met €10 per m³ urine. Dit komt overeen met de kosten die door Türk (2006) zijn gehanteerd voor een installatie voor geavanceerde oxidatie met een debiet van 1 m³/dag. Deze kosten kunnen mogelijk dalen.

Uitgaande van de meerinvesteringen voor inzameling en transport van de urine (€34,2/m³) én de kosten voor verwijdering van geneesmiddelen uit urine (€10/m³), komen de kosten voor gescheiden inzameling en zuivering van urine uit op €44,2/m³ ziekenhuis urine. Dit zou voor het LUMC uitkomen op jaarlijkse kosten van €85.300 voor inzameling en zuivering van urine.

8.2.3 MAATREGEL 3: VERGAANDE ZUIVERING VAN HET EFFLUENT VAN DE RWZI KATWIJK

Voor verwijdering van geneesmiddelen uit het effluent van rwzi Katwijk is uitgegaan van nageschakelde zuivering volgens zuiveringsscenario OS3/KRW3 uit STOWA (2005), dat bestaat uit een combinatie van coagulatie, snelfiltratie en geavanceerde oxidatie. De extra kosten voor de nageschakelde zuivering bedragen bij behandeling van 1,5 dwa (85% van het jaardebiet) €0,24 per m³ rwzi-effluent. De kosten worden vooral bepaald door de schaalgrootte en zijn voor rwzi-effluent niet afhankelijk van de concentraties aan geneesmiddelen. Vergaande zuivering voor verwijdering van geneesmiddelen uit het effluent van rwzi Katwijk zou daarmee uitkomen op €2.102.400 aan kosten per jaar.

8.3 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT PER MAATREGEL

Op grond van bovenstaande uitgangspunten kunnen de kosten voor de verschillende scenario's berekend worden. Deze zijn in onderstaande tabel samengevat. Voor de berekening is de totale hoeveelheid te behandelen afvalwater/urine vastgesteld. Op basis van bovenstaande kengetallen zijn de jaarlijkse kosten bepaald voor het verwijderen van geneesmiddelen uit het afvalwater van het LUMC met 880 bedden en de rwzi Katwijk met 180.000 i.e.

Voor de effectiviteit is ervan uitgegaan dat de zuiveringsinstallatie de geneesmiddelen voor 100% verwijderd. In de praktijk is de verwijderingsefficiëntie vaak lager. Voor de rwzi geldt dat 85% van het debiet wordt behandeld, dus maximaal 85% van de geneesmiddelen wordt verwijderd bij vergaande nabehandeling van het rwzi-effluent.

Voor het ziekenhuisafvalwater geldt dat daarin 44% van de totale geneesmiddelenvracht is terug te vinden (*op basis van metingen*). Voor de zuivering van het ziekenhuisafvalwater is daarom een maximaal verwijderingsrendement gehanteerd van 44% van de geneesmiddelen die normaal op een rwzi terecht komt.

Geneesmiddelen worden na inname en metabolisme in het menselijk lichaam uitgescheiden via de urine en/of de feces. Via de urine wordt 60-90% van de geneesmiddelen uitgescheiden (Lienert *et al.* 2007), voor deze studie is een gemiddeld uitscheidingspercentage van 75% gehanteerd. Bij volledige afbraak van geneesmiddelen uit urine wordt dan een maximaal verwijderingsrendement van 33% (namelijk 75% van 44%) ten opzichte van de totale vracht gebruikt.

TABEL 8.1 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT ZIEKENHUISSCENARIO'S VOOR VERWIJDERING GENEESMIDDELEN

Scenario	Kosten per jaar (afgerond)	Effectiviteit (verwijdering geneesmiddelen t.o.v. totaal in huish. afvalwater)	Relatieve kosten / eenheid verw. geneesmiddel
Effluent rwzi Katwijk	€ 2.102.400	85%	2,7
Afvalwater LUMC	€ 386.000	44%	1,0
Urine LUMC	€ 85.300	33%	0,3

8.4 BESPREKING VAN DE MAATREGELEN

Er wordt in deze studie verondersteld dat de reductie van de vracht in het influent van de rwzi (door bijvoorbeeld zuiveren van het ziekenhuisafvalwater), ook leidt tot een vergelijkbare percentuele reductie van de vracht in het effluent. Dit zal echter moeten worden aangetoond.

Op basis van deze berekeningen blijkt dat de kosten per eenheid verwijderd geneesmiddel bij het LUMC het laagst uitkomen. Daarbij wordt maximaal 44% van de geneesmiddelenvracht verwijderd (op basis van het ziekenhuisafvalwater). De jaarlijkse kosten zijn nog lager voor inzameling en zuivering van urine in het ziekenhuis.

De verwijdering van geneesmiddelen uit het effluent van de rwzi kost per eenheid verwijderd geneesmiddel het meest, maar daarbij wordt wel 85% van de totale hoeveelheid geneesmiddelen in het huishoudelijk afvalwater verwijderd.

9

SAMENVATTINGEN EN AANBEVELINGEN

9.1 CONCLUSIES

In onderstaande tabel zijn de bevindingen in dit rapport samengevat, met een kleurcodering per stofgroep is de mate van ziekenhuisrelevantie weergegeven.

Stofgroep	Ziekenhuisrelevant op basis van ...	
	verstrekkingen	metingen
Antibiotica	Hoog	Middel
Cytostatica	B.D. ^a	N.A. ^b
Röntgencontrastmiddelen	Hoog	Hoog
Anaesthetica	B.D.	N.A.
Anti-astma en bronchitismiddelen	Hoog	N.A.
Hart- en vaatmiddelen	Middel	Laag
Analgetica	Hoog	Laag
Opiaten	B.D.	N.A.
Benzodiazepines	B.D.	N.A.

a. B.D. Beneden drempelwaarde

b. N.A. Niet aangetroffen in influent of niet opgenomen in analysepakket

Uit deze studie bij het LUMC wordt geconcludeerd dat:

- Op basis van verstrekte middelen (gegevens 2005) 1353 kg aan geneesmiddelen per jaar in het afvalwater op de rwzi Katwijk aanwezig zijn. Daarbij zijn alleen die geneesmiddelen meegewogen waarvan de vracht vanuit het ziekenhuis op de rwzi een hogere concentratie dan 200 ng/l laat zien. Van deze stoffen blijkt 55% (751 kg/jaar) verstrekt en uitgescheiden te zijn in het LUMC (hoofdstuk 3).
- Op basis van de metingen aan 80 stoffen de inkomende geneesmiddelen vracht bij RWZI Katwijk berekend is op 1512 kg per jaar. Hiervan komt 44% uit het ziekenhuis (hoofdstuk 4).
- Op de rwzi 74% van de gemeten geneesmiddelen verwijderd wordt en dat via het effluent ten minste 399 kg per jaar in het oppervlaktewater geloosd wordt (hoofdstuk 5).

Ten aanzien van de verschillende stofgroepen blijkt dat:

- De röntgencontrastmiddelen verantwoordelijk zijn voor verreweg het grootste aandeel:
 - op basis van verstrekkingen: in het ziekenhuisafvalwater 95% en in het rwzi-influent 91%
 - op basis van de metingen: in het ziekenhuisafvalwater 98% en in het rwzi-influent 84%
 - door de zuivering van rwzi Katwijk verandert deze verhouding en bestaat de geneesmiddelenvracht in het geloosde effluent nog voor 80% uit röntgencontrastmiddelen.
- Daarna zijn antibiotica en hart- en vaatmiddelen de belangrijkste groepen van middelen die nog in het effluent van de rwzi worden aangetroffen. Deze stoffen mogen in verband met de eventuele beïnvloeding van het milieu niet vergeten worden.

- De bepaalde geneesmiddelenvracht op basis van metingen is een onderschatting, vanwege de toegepaste analysemethoden waarmee slechts een deel van de stoffen kon worden gemeten en ook de afbraakproducten niet konden worden bepaald.
- Het milieurisico van de geneesmiddelen(resten) kon niet worden bepaald door te weinig informatie over concentraties van de stoffen in de verschillende milieucompartimenten en beperkte toxiciteitsdata. Op basis van een indicatieve berekening bleken bètablokkers (hart- en vaatmiddelen) wel hoog te scoren in een milieurisico-index.

Om de geneesmiddelenvracht te verminderen kunnen de volgende zuiveringstechnische maatregelen genomen worden¹³.

- Gescheiden inzameling en zuivering van urine uit het ziekenhuis. De kosten hiervoor zijn geschat op 85 k€/jaar, waarbij de vracht aan geneesmiddelen met 33% kan worden gereduceerd. De emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater kan hiermee met 132 kg/jaar verlaagd worden.
- Zuivering van het afvalwater van het LUMC. De kosten hiervoor zijn geschat op 386 k€/jaar, waarbij de vracht aan geneesmiddelen met 44% kan worden gereduceerd. In het oppervlaktewater zal daardoor 176 kg/jaar minder terecht komen.
- Vergaande zuivering van het effluent van rwzi Katwijk. De kosten hiervoor bedragen circa 2,1 M€/jaar, waarmee 85% van de geneesmiddelen verwijderd kan worden. Dit komt overeen met een reductie van de emissie naar het oppervlaktewater van 339 kg/jaar.

De eventuele noodzaak tot reductie van geneesmiddelenvrachten als ook de kosteneffectiviteit van zuiveringstechnische maatregelen zijn in deze studie niet beschouwd en daarin wil deze studie ook geen antwoord geven.

9.2 AANBEVELINGEN

Op grond van het hier uitgevoerde onderzoek wordt aanbevolen om:

- *De emissie vanuit andere zorginstellingen op de totale geneesmiddelenvracht op rwzi Katwijk te bepalen.* Op basis van metingen is dit het meest eenvoudig, waarbij gerealiseerd moet worden dat daarmee een onderschatting wordt gemaakt (op basis van onderhavige studie kan dit oplopen tot 10-30% van de totale vracht).
- *Inzichtelijk maken wat het milieueffect is van geneesmiddelen.* Gezien de geringe kennis over milieurisico, toxiciteit en biologische activiteit van geneesmiddelen, is het belangrijk inzichtelijk te maken wat het milieueffect is, zowel wat betreft korte maar juist ook de lange termijn effecten. Bij deze onderzoeken zouden niet alleen verschillende geneesmiddelen afzonderlijk getest moeten worden, maar juist ook een mix van medicijnen zoals die aangetroffen wordt in bijvoorbeeld oppervlaktewater.
- *Onderzoeken of een reductie van de geneesmiddelenvracht in het influent van de rwzi, ook een reductie van de geneesmiddelenvracht in het effluent van de rwzi oplevert.*
- *Berekenen van de totale geneesmiddelenvracht vanuit woonwijken.* Ook niet ziekenhuisrelevante geneesmiddelen en generieke middelen (verkrijgbaar zonder recept) zouden daarbij moeten worden meegenomen. Op basis hiervan kan de totale vracht van alle genees-

13. Als zuiveringstechnische maatregelen worden genomen zullen ook andere stoffen uit het afvalwater verwijderd worden, zoals hygiënische parameters, hormonen en stikstof en fosfaat. Ook verlaging van toxiciteit en hormoonverstorende activiteit kan dan worden gerealiseerd zoals is gebleken bij onderzoek in Duitsland (ziekenhuis Waldbröl) en in Delft (Pharmafilter fase 1)

middelen die op de rwzi terecht komt bepaald worden. Voor onderhavige studie zijn alleen de vrachten berekend voor de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen, namelijk die vanuit het ziekenhuis geloosd worden en op de rwzi aangetroffen kunnen worden in een concentratie van meer dan 200 ng/l, wat een onderschatting van de totale vracht betekent.

REFERENTIES

Derksen, J.G.M. en Roorda, J.H. (2005). Ketenganalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu. Indicatieve kwantitatieve analyse en mogelijkheden voor reductie van belasting van het watermilieu. In opdracht van het Ministerie van VROM, onder begeleiding van de LBOW-werkgroep '(dier)geneesmiddelen en watermilieu'. Grontmij, De Bilt.

Derksen, J.G.M. en Roorda, J.H. (2006). Emissiereductie van humane geneesmiddelen naar watermilieu. In opdracht van het Ministerie van VROM, onder begeleiding van de LBOW-werkgroep '(dier)geneesmiddelen en watermilieu'. Grontmij, De Bilt.

Grontmij/Waternet (2007 en 2008). Mogelijkheden voor nieuwe sanitatie in de Bloemenda-lerpolder en bij de uitbreiding van IJburg (2de fase)

Grontmij/Waterschap Velt&Vecht/STOWA (2008). Resultaten proefonderzoek naar de verwijdering geneesmiddelen uit urine van de locatie de Schoel in Sleen.

Huggett, D.B., Cook, J.C., Ericson, J.F., Williams, R.T. (2003). Theoretical Model for Utilizing Mammalian Pharmacology and Safety Data to Prioritize Potential Impacts of Human Pharmaceuticals to Fish. *Human and Ecological Risk Assessment*, 9, 1789-1799.

Kostisch, M., Lazorchak, J.M. (2008). Risks to aquatic organisms posed by human pharmaceutical use. *Science of the Total Environment*, 389 (2) 329-339(11).

Pharmafilter (2008). Projectplan fase 2 voor toepassing Pharmafilter-concept bij Reinier de Graaf Gasthuis te Delft.

STOWA (2005). Verkenningen zuiveringstechnieken en KRW. Rapport 2005.28. Utrecht.

STOWA (2007). Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. Deel A: Algemene studie naar de omvang van de emissie en de mogelijkheden tot emissiereductie. Rapport 2007.03. Utrecht.

STOWA (2008). Bepaling geneesmiddelen en toxiciteit effluent RWZI's. Gecombineerd onderzoek, bioassays en chemie. Grontmij | AquaSense met Kiwa Water Research en RIVM. In opdracht van STOWA, Utrecht.

Türk (2006). Abbau von Pharmazeutika in Krankenhausabwasser - Teilströmen mittels AOP. Workshop 'Separate collection of iodinated x-ray Contrast Media and their Transformation', Berlijn, 27 March 2006.

Versteegh, J.F.M., Van der Aa, N.G.F.M., Dijkman, E. (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drikwaterbronnen Resultaten van het meetprogramma 2005/2006 RIVM rapport 703719016/2007, Bilthoven, Nederland

Waterschap Groot Salland en Grontmij (2008). Projectplan SLIK waarbij demo installatie voor behandeling ziekenhuisafvalwater ISALA klinieken in Zwolle in kosten is gezet.

BIJLAGE 1

SAMENVATTING STUDIE DEEL A

De belangrijkste conclusies uit Deel A van het “Verg(h)ulde Pillen” onderzoek zijn als volgt:

- de afvalwaterstroom vanuit het ziekenhuis is in Nederland gemiddeld circa 0,4% (v/v) van het totaal volume op de rwzi;
- de bijdrage vanuit de ziekenhuizen op het totale geneesmiddelenverbruik bedraagt maximaal 20%;
- de volgende stofgroepen zijn op basis van meetgegevens en/of (geschat) gebruik als ziekenhuisrelevant aangemerkt: antibiotica, cytostatica, röntgencontrastmiddelen, anaesthetica, anti-astma en bronchitismiddelen, hart- en vaatmiddelen, analgetica, opiaten en benzadiapines. Een overzicht van de actieve stoffen per stofgroep is opgenomen in bijlage 1;
- de verwijdering van geneesmiddelen in het afvalwater door de rwzi is afhankelijk van een groot aantal factoren (o.a. soort geneesmiddel en type rwzi);
- er zijn diverse mogelijkheden voor maatregelen:
 - behandelen afvalwater van het gehele ziekenhuis;
 - apart inzamelen en behandelen van urine of afvalwater op afdelingsniveau;
 - apart inzamelen urine op patiëntniveau;
- uit een verkennende berekening komt naar voren dat de kosten per kg verwijderd geneesmiddel het laagst zijn bij gescheiden inzameling en zuivering van urine.

Samenvattende tabel afkomstig uit deel A van “Verg(h)ulde Pillen” met daarin aangegeven de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van gemeten concentraties in het afvalwater van ziekenhuizen (literatuurstudie) en/of het (geschatte) gebruik. De schatting is gemaakt door ziekenhuisapothekers of op basis van expert judgement.

Stofgroep	Actieve stof	Stofgroep	Actieve stof
Antibiotica	Amoxicilline	Röntgencontrastmiddelen	Amidotrizoïnezuur
	Erythromycine		Bariumsulfaat
	Cefuroxim		Gadopentotinezuur
	Chlooramfenicol		Jodixanol
	Ciprofloxacine		Jodopramide
	Claritromycine		Johexol
	Clindamycine		Jomeprol
	Flucloxacilline		Jotalaminezuur
	Metronidazol		Joxaglinezuur
	Norfloxacine		Joxitalaminezuur
	Sulfadiazine	Anaesthetica	Lidocaïne
	Sulfamethoxazol		Propofol
	Trimethoprim	Anti-astma en bronchitis middel	Salbutamol
Cytostatica	Carboplatine	Hart- en vaatmiddelen	Atenolol
	Cisplatine		Atorvastatine
	Cyclofosfamide		Furosemide
	Doxorubicine		Gemfibrozil
	5-Fluorouracil		Isosorbidenitraat
	Gemcitabine		Metoprolol
	Ifosfamide	Sotalol	
	Methotrexaat	Opiaten	Fentanyl
	Paclitaxel		Morfine
	Vincristine		Piritramide
	Remifentanyl		
Analgetica	Acetylsalicylzuur		Sufentanyl
	Diclofenac		Tramadol
	Ibuprofen		
	Naproxen	Benzadiapines	
	Paracetamol		

BIJLAGE 2

KENGETALLEN LUMC EN RWZI KATWIJK

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Het LUMC is een academisch ziekenhuis. Sinds 1996 handelt het Academisch Ziekenhuis Leiden onder deze naam. Alle activiteiten van de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Leiden zijn hierin geïncorporeerd. De Universiteit van Leiden, de oudste universiteit van Nederland, is opgericht in februari 1575. Vrijwel direct na de oprichting is er een plan opgesteld over de vorm van het medisch onderwijs in Leiden.

Het LUMC streeft naar een continue verbetering van de kwaliteit van de gezondheidszorg en wil hierin zowel nationaal als internationaal een leidende rol blijven spelen. De kerntaken van het LUMC zijn:

- Patiëntenzorg, topklinische zorg en met name topreferentiezorg;
- Onderzoek, zowel fundamenteel als patiëntgebonden en op de zorg gericht;
- Onderwijs, ten behoeve van de opleiding Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen;
- Opleiding tot medisch specialist; en
- Bij- en Nascholing, zowel postacademisch als post HBO en MBO.

De vijf bovengenoemde kerntaken zijn nauw met elkaar verbonden: het toegepaste onderzoek wordt gedaan aan de hand van het soort patiënten met bijzondere ziektebeelden dat in de instelling wordt behandeld en die tevens de basis zijn voor onderwijs, opleiding, bij- en nascholing. Omgekeerd trekt vooraanstaand onderzoek weer bepaalde patiëntencategorieën aan. De patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek geven vervolgens invulling aan onderwijs, opleiding, bij- en nascholing.

In tabel 1.1 staan een aantal kentallen van het LUMC in 2006 en 2007 (Jaarverslagen 2006 en 2007, LUMC).

TABEL B12.1 KENTALLEN VAN HET LUMC IN 2006 EN 2007 (JAARVERSLAGEN 2006 EN 2007, LUMC)

	2006	2007
Aantal bedden	882	
Gemiddelde verpleegduur:	7,5	7,1
1 ^e polikliniekbezoeken:	77.442	79.808
Herhalingspolikliniekbezoeken:	224.119	228.298
Spoedconsulten	12.451	8.943
Dagbehandelingen:	11.957	13.950
Klinische opnames	18.908	19.0296
Verpleegdagen	141.128	137.633
Aantal personeelsleden in loondienst excl. medisch specialisten op 31 december	5.958	6.135
Aantal medisch specialisten (loondienst + inhuur + vrij beroep) op 31 december	436	451

RWZI Katwijk

Het afvalwater van het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden wordt afgevoerd naar RWZI Katwijk via gemaal Oegstgeest. Deze RWZI heeft een ontwerpcapaciteit van 180.000 inwoner equivalenten (i.e.). De zuivering behandelt ook het water van een aantal gemeenten. Dit zijn gemeente Katwijk, inclusief Valkenburg, de gemeente Oegstgeest, de gemeente

Teylingen, inclusief Sassenheim en Voorhout. Na de behandeling wordt het water geloosd op het Katwijks Kanaal waarna het op de Noordzee wordt gebracht.

De RWZI Katwijk heeft een debiet van circa 8.760.000 m³ per jaar en een DWA debiet van circa 2.000 m³/h. De gemiddelde verdunningsgraad effluent oppervlaktewater over het jaar bekeken is ca. 9.000.000 m³ effluent op 200.000.000 m³ oppervlaktewater. De variatie in de verdunningsgraad over het jaar is echter aanzienlijk. Afhankelijk van het uitwateringsge-
maal in Katwijk komen er perioden voor dat de verdunningsgraad van het effluent veel meer dan bovenstaand gemiddelde bedraagt en perioden dat er niet of nauwelijks wordt verdund (bron: Hoogheemraadschap van Rijnland).

BIJLAGE 3

ATC-CODES

Actieve stoffen met ATC-codes die zijn voorgeschreven in het LUMC behorende bij de stofgroepen uit deel A van “Verg(h)ulde Pillen”.

Antibiotica			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Abacavir	J05AF06	Kinine	P01BC01
Aciclovir	J05AB01/S01AD03	Lamivudine	J05AF05/AR01/02/04/05
Albendazol	P02CA03	Levofloxacin	J01MA12
Amfotericine B	J02AA01	Linezolid	J01XX08
Amoxicilline	J01CA04/J01CR02	Lopinavir-Ritonavir	J05AE06
Ampicilline	J01FA10	Mebendazol	P02CA01
Atovaquon	P01AX06	Mefloquine	P01BC02
Azitromycine	J01FA10	Meropenem	J01DH02
Benzyl Benzoaat*	P03AX01*	Methyrosaniline*	G01AX09*
Casposungine	J02AX04	Metronidazol	P01AB01
Cefaclor	J01DC04	Miconazol	J02AB01
Cefazoline	J01DB04	Minocycline	J01AA08
Cefotaxim	J01DD01	Moxifloxacin	J01MA14
Ceftazidim	J01DD02	Mupirocine*	D06AX09*
Ceftriaxon	J01DD04	Nelfinavir	J05AE04
Cefuroxim	J01DC02	Neomycine	J01GB05
Chlooramfenicol	S01AA01	Nevirapine	J05AG01
Chloorhexidine	S01AX09/S02AA09	Nitrofurantoin	J01XE01
Chloroquine	P01BA01	Norfloxacin	J01MA06
Cidofovir	J05AB12	Ofloxacin	S01AX11
Ciprofloxacin	J01MA02	Oseltamivir	J05AH02
Claritromycine	J01FA09	Paromomycine*	A07AA06*
Clavulaanzuur	J01CR02	Pentamidine di-isetionaat	P01CX01
Clindamycine	J01FF01	Pipemidinezuur	J01MB04
Clotrimazol*	G01AF02*	Piperacilline	J01CA12/J01CR05
Colistine	J01XB01	Praziquantel	P02BA01
Dapson	J04BA02	Primaquine	P01BA03
Dexamethason	S01CA01	Pyrazinamide	J04AK01
Didanosine	J05AF02	Pyrimethamine	P01BD01
Doxycycline	J01AA02	Ribavirine	J05AB04
Efavirenz	J05AG03	Rifabutine	J04AB04
Erytromycine	J01FA01	Rifampicine	J04AB02
Ethambutol	J04AK02	Ritonavir	J05AE03
Fenicilline	J01CE05	Stavudine	J05AF04
Flucloxacilline	J01CF05	Streptomycine	J01GA01/02
Fluconazol	J02AC01	Sulfadiazine	J01EC02
Flucytosine	J02AX01	Sulfamethoxazol	J01EE01

Antibiotica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Foscarnet	J05AD01	Teicoplanine	J01XA02
Fusidaat	J01XC01	Tenofovir disoproxil	J05AF07
Fusidinezuur	S01AA13	Terbinafine*	D01BA02*
Ganciclovir	J05AB06	Tetracycline	J01AA07
Gentamicine	J01GB03	Tobramycine	J01GB01
Hydrocortisonacetaat	S01CA03	Trimethoprim	J01EA01/EE01/02/03/04/05/07
Hydroxychloroquine	P01BA02	Valaciclovir	J05AB11
Imiquimod*	D06BB10*	Valganciclovir	J05AB14
Isoniazide	J04AC01	Vancomycine	J01XA01
Itraconazol	J02AC02	Voriconazol	J02AC03
Ivermectine	P02CF01	Zanamivir	J05AH01
Ketoconazol	J02AB02	Zidovudine	J05AF01

* Genoemde antibiotica vallen buiten de definitie zoals gegeven in tabel 2.1 (pag.15)

Cytostatica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Adalimumab	L04AB04	Immunocyanine	L03AX10
Aldesleukine	L03AC01	Infliximab	L04AA12
Alemtuzumab	L01XC04	Interferon gamma 1B	L03AB03
Amsacrine	L01XX01	Irinotecan	L01XX19
Anakinra	L04AC03	Ixabepilone	L01DC04
Anastrozol	L02BG03	Leflunomide	L04AA13
Azathioprine	L04AX01	Letrozol	L02BG04
Basiliximab	L04AA09	Leuproreline	L02AE02
Bevacizumab	L01XC07	Lomustine	L01AD02
Bicalutamide	L02BB03	Megestrol	L02AB01
Busulfan	L01AB01	Melfalan	L01AA03
Capecitabine	L01BC06	Mercaptopurine	L01BB02
Carboplatine	L01XA02	Methotrexaat	L01BA01
Carmustine	L01AD01	Mitomycine	L01DC03
Cetuximab	L01XC06	Mitotaan	L01XX23
Chloorambucil	L01AA02	Mitoxantrone	L01DB07
Chloormethine	L01AA05	Muromonab	L04AA02
Ciclosporine	L04AA01	Mycofenolaatmofetil	L04AA06
Cisplatine	L01XA01	Mycofenolzuur	L04AA08
Cladribine	L01BB04	Oxaliplatine	L01XA03
Clofarabine	L01BB06	Paclitaxel	L01CD01
CPG7909	n/a	Peg-interferon alfa 2B	L03AB05
Cyclofosfamide	L01AA01	Peginterferonalfa 2B	L03AB10
Cytarabine	L01BC01	Pemetrexed	L01BA04
Dacarbazine	L01AX04	PHA-739358	n/a
Daclizumab	L04AC01	Procarbazine	L01XB01
Dactinomycine	L01DA01	Raltitrexed	L01BA03
Daunorubicine	L01DB02	Rituximab	L01XC02
Docetaxel	L01CD02	Sargramostim	L03AA09
Doxorubicine	L01DB01	Sirolimus	L04AA10

Cytostatica			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Epirubicine	L01DB03	Streptozocine	L01AD04
Erlotinib	L01XX34	Tacrolimus	L04AD02
Etanercept	L04AB01	Tamoxifen	L02BA01
Etoposide	L01CB01	Teniposide	L01CB02
Exemestaan	L02BG06	Thiotepa	L01AC01
Fludarabine	L01BB05	Tioguanine	L01BB03
Fluorouracil	L01BC02	Trastuzumab	L01XC03
Gemcitabine	L01BC05	Treosulfan	L01AB02
Gemtuzumab ozogamicin trial	L01XC05	Triptoreline	L02AE04
Goserelin	L02AE03	Vinblastine	L01CA01
Histamine difosfaat	L03AX14	Vincristine	L01CA02
Hydroxycarbamide	L01XX05	Vindesine	L01CA03
Idarubicine	L01DB06	Vinorelbine	L01CA04
Ifosfamide	L01AA06	ZD1839	n/a
Imatinib	L01XE01		

Röntgencontrastmiddelen			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Amidotrizoaat	n/a	Jood	n/a
Barium (Ba)	V08BA01	Jotrolan	V08AB06
Ferucarbotran	n/a	Joxaglinezuur	n/a
Gadolinium (Gd)	V08CA01-06/08-11	Joxitalaminezuur	V08AA05
Jobitridol	V08AB11	Techneium	n/a
Jomeprol	n/a		

Hart- en vaatmiddelen			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Acipimox	C10AD06	Indapamide	C03BA11
Adenosine	C01EB10	Irbesartan	C09CA04
Adrenaline	C01CA24	Isoprenaline	C01CA02
Alprostadil	C01EA01	Isosorbidedinitraat	C01DA08
Amiodaron	C01BD01	Isosorbidemnonittraat	C01DA14
Amlodipine	C08CA01	Ketanserine	C02KD01
Atenolol	C07AB03/C07CB03	Labetalol	C07AG01
Atorvastatine	C10AA05	Lercanidipine	C08CA13
Betamethason	C05AA05/R03BA04/S01CB04	Lisinopril	C09AA03
Bezafibraat	C10AB02	Losartan	C09CA01
Bisoprolol	C07AB07	Methyldopa	C02AB01
Buflomedil	C04AX20	Metirosine	C02KB01
Bumetanide	C03CA02	Metoprolol	C07AB02
Candesartan	C09CA06	Mexiletine	C01BB02
Captopril	C09AA01	Midodrine	C01CA17
Carvedilol	C07AG02	Milrinon	C01CE02
Celiprolol	C07AB08	Moxonidine	C02AC05

Hart- en vaatmiddelen			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Chloortalidon	C07CB03	Nicardipine	C08CA04
Ciprofibrat	C10AB08	Nifedipine	C08CA05
Clonidine	C02AC01	Nimodipine	C08CA06
Colestipol	C10AC02	Nitroprusside	C02DD01
Colestyramine	C10AC01	Norepinefrine	C01CA03
Diazoxide	C02DA01	Oxprenolol	C07AA02
Digoxine	C01AA05	Pentoxifylline	C04AD03
Dihydralazine	C02DB01	Perindopril	C09AA04
Diltiazem	C08DB01	Pindolol	C07AA03/CA03
Disopyramide	C01BA03	Polidocanol	C05BB02
Dobutamine	C01CA07	Pravastatine	C10AA03
Dopamine	C01CA04	Prazosine	C02CA01
Doxazosine	C02CA04	Prednisolon	C05AA04
Enalapril(aat)	C09AA02	Procainamide	C05AD05
Enoximon	C01CE03	Propafenon	C01BC03
Eplerenon	C03DA04	Propranolol	C07AA05
Esmolol	C07AB09	Quinapril	C09AA06
Ezetimib	C10AX09	Ramipril	C09AA05
Felodipine	C08CA02	Rosuvastatine	C10AA07
Fentolamine	C04AB01	Simvastatine	C10AA01
Flecaïnide	C01BC04	Sotalol	C07AA07
Fosinopril	C09AA09	Spironolacton	C03DA01
Furosemide	C03CA01	Telmisartan	C09CA07/DA07
Gemfibrozil	C10AB04	Tolazoline	C04AB02
Guanethidine	C02CC02	Triamtereen	C03DB02
Hydrocortison	C05AA01	Valsartan	C09CA03
Ibopamine	C01CA16	Verapamil	C08DA01
Ibutilide	C01BD05		

Analgetica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Acetylsalicylzuur	N02BA01	Misoprostol	M01AB55
Aurothiomalaat	M01CB01	Nabumeton	M01AX01
Carbasalaatcalcium	N02BA15	Naproxen	M01AE02
Celecoxib	M01AH01	Naratriptan	N02CC02
Codeïne	N02BE51	Paracetamol	N02BE01/N02BE51
Diclofenac	M01AB05/M01AB55	Parecoxib	M01AH04
Etoricoxib	M01AH05	Piroxicam	M01AC01
Flurbiprofen	M01AE09	Pizotifeen	N02CX01
Ibuprofen	M01AE01	Rizatriptan	N02CC04
Indometacine	M01AB01	Sumatriptan	N02CC01
Meloxicam	M01AC06		

Anaesthetica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Bupivacaïne	N01BB01	Mepivacaïne	N01BB03
Cocaine	N01BC01	Prilocaine	N01BB20/N01BB04
Droperidol	N01AX01	Propofol	N01AX10
Esketamine	N01AX14	Ropivacaïne	N01BB09
Etomidaat	N01AX07	Sevofluraan	N01AB08
Levobupivacaïne	N01BB10	Tetracaïne	N01BA03
Lidocaïne	N01BB02/20/C05AD01/C01BB01	Thiopental	N01AF03

Anti-astma en bronchitismiddelen

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Beclometason	R03BA01	Montelukast	R03DC03
Budesonide	R03BA02	Salbutamol	R03AC02/AK04/CC02
Efedrine	R03CA02	Salmeterol	R03AC12/R03AK06
Fenoterol	R03AC04/AK03/CC04	Terbutaline	R03AC03/CC03/53
Fluticason	R03BA05	Theofylline	R03DA04
Formoterol	R03AC13/R03AK07	Tiotropium	R03BB04
Ipratropiumbromide	R03BB01	Triamcinolonhexacetonide	R03BA06
Mometason	R03BA07		

Benzodiazepines

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Alprazolam	N05BA12	Clorzepaat dikalium	N05BA05
Bromazepam	N05BA08	Diazepam	N05BA01
Chloordiazepoxide	N05BA02	Lorazepam	N05BA06
Clobazam	N05BA09	Oxazepam	N05BA04

Opiaten

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Alfentanil	N01AH02	Oxycodon	N02AA05
Buprenorfine	N02AE01	Pentazocine	N02AD01
Dextropropoxyfeen	N02AC04/54/74	pethidine	N02AB02
Fentanyl	N01AH01/51/N02AB03	remifentanil	N01AH06
Hydromorfon	N02AA03	sufentanil	N01AH03
Morfine	N02AA01	tramadol	N02AX02

BIJLAGE 4

GELEVERDE HOEVEELHEDEN LUMC

Actieve stoffen per stofgroep verstrekt in het LUMC (2005), na selectie op basis van detecteerbaarheid in influent RWZI Katwijk (stap 6). Met behulp van de metabolisme data (uitscheidingspercentages) zijn de concentraties van deze stoffen bij het influent van RWZI Katwijk geschat.

Actieve stof	Hoeveelheid verstrekte stof (gram)	Uitscheidings-percentages (%)	Geschatte concentratie influent RWZI afkomstig vanuit ziekenhuis (ng/l)
Antibiotica			
Amoxicilline	7477	83	708
Cefazoline	10152	90	1043
Cefotaxim	10300	44	517
Ceftazidim	10969	85	1064
Cefuroxim	17950	100	2049
Chloorhexidine	12505	100	1427
Ciprofloxacine	6010	74	508
Flucloxacilline	6278	55	394
Metronidazol	6222	65	462
Neomycine	3650	97	404
Tetracycline	14928	100	1704
Vancomycine	7201	80	658
Röntgencontrastmiddelen			
Amidotrizoaat	3700	100	422
Ba ¹	528800	100	60365
Gd ²	4611	97	511
Jobitridol	276746	100	31592
Jomeprol	767744	95	83260
Joxitalamaat	15378	100	1755
Hart- en vaatmiddelen			
Colestyramine	2668	100	305
Anti-astma en bronchitismiddelen			
Ipratropium	16206	35	647
Analgetica			
Paracetamol	190627	5	1088

1. De actieve component van bariumsulfaat is het metaal barium (Ba), bij de berekening naar de hoeveelheid voorgeschreven vrachten en de geschatte concentraties in het influent bij de RWZI is het moleculaire gewicht van Ba ten opzichte van bariumsulfaat meegerekend, alleen de vracht en concentratie Ba is gerapporteerd
2. Verschillende röntgencontrastmiddelen bevatten het metaal gadolinium (Gd), bij de berekening naar de hoeveelheid voorgeschreven vrachten en de geschatte concentraties in het influent bij de RWZI is het moleculaire gewicht van Gd ten opzichte van deze röntgencontrastmiddelen meegerekend, alleen de vracht en concentratie Gd is gerapporteerd

BIJLAGE 5

VERSTREKTE MIDDELEN IN WOONWIJK

Vrachten van de (mogelijk) ziekenhuisrelevante geneesmiddelen vanuit het LUMC vergeleken met de vrachten vanuit de woonwijken, op basis van de afleveringen door de woonwijk apothekers (2005), de ziekenhuis apotheker (2005) en de correctie door middel van poliklinische toediening in het LUMC. De getallen zijn eveneens gecorrigeerd voor het uitscheidingspercentage en geven zo de emissieschatting.

Actieve stof	Hoeveelheid actieve stof vanuit woonwijken op basis van afleveringen bij apothekers (gram) ¹	Hoeveelheid actieve stof vanuit LUMC, met correctie voor poliklinische toediening (gram)	Hoeveelheid actieve stof vanuit woonwijken op basis van poliklinische toediening in LUMC (gram)
Antibiotica			
Amoxicilline	87055	6206	0
Cefazoline	0,0	9137	0
Cefotaxim	0,5	4532	0
Ceftazidim	7,2	9324	0
Cefuroxim	692	17950	0
Chloorhexidine	1513	4447	0
Ciprofloxacine	9111	3453	0
Flucloxacilline	27030	4044	0
Metronidazol	5342	3062	0
Neomycine	1074	1461	0
Tetracycline	0,0	14928	0
Vancomycine	11	5761	0
Röntgencontrastmiddelen			
Amidotrizoaat	0	2590	555
Ba	0	52880	237960
Gd	0	4473	0
Jobitridol	0	83024	96861
Jomeprol	0	494427	105949
Joxitalamaat	0	5382	4998
Hart- en vaatmiddelen			
Colestyramine	0,0	2668	0
Anaesthetica			
Chloorhexidine	1513	7039	0
Anti-astma en bronchitismiddelen			
Ipratropium	2,0	5672	0
Analgetica			
Paracetamol	24703	9531	0

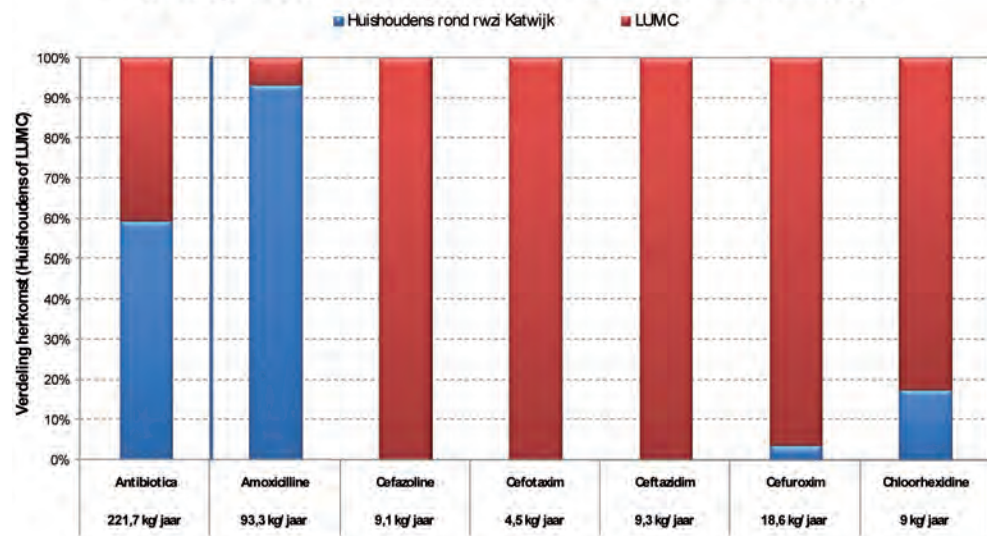
1. Bepaald op basis van afleveringen bij veertien apotheken en schattingen bij twee apotheken

BIJLAGE 6

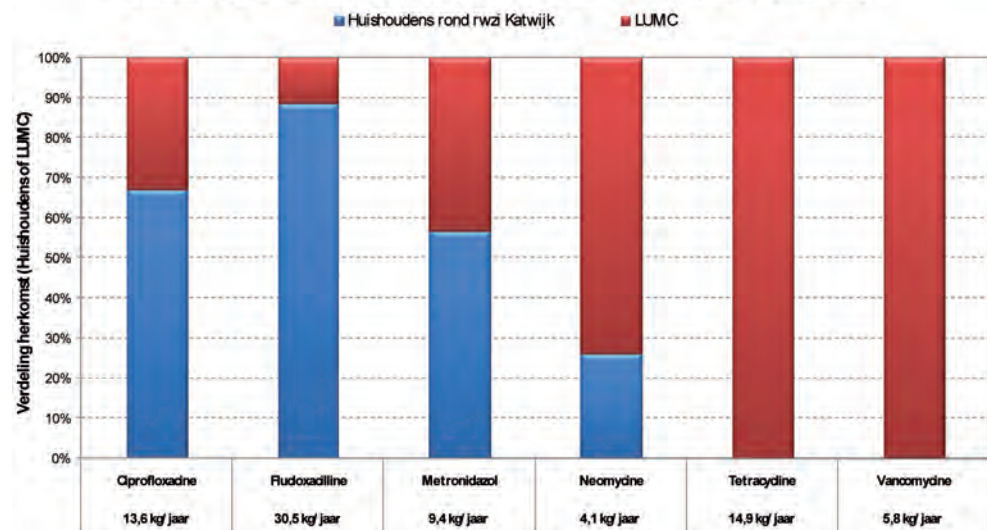
VERDELING LUMC-WOONWIJK (VERSTREKT)

Verdeling herkomst tussen woonwijk en ziekenhuis van de vrachten van de actieve stoffen afzonderlijk en per stofgroep. Alleen de stoffen die na stap 6 als (mogelijk) ziekenhuis relevant zijn aangemerkt worden gepresenteerd.

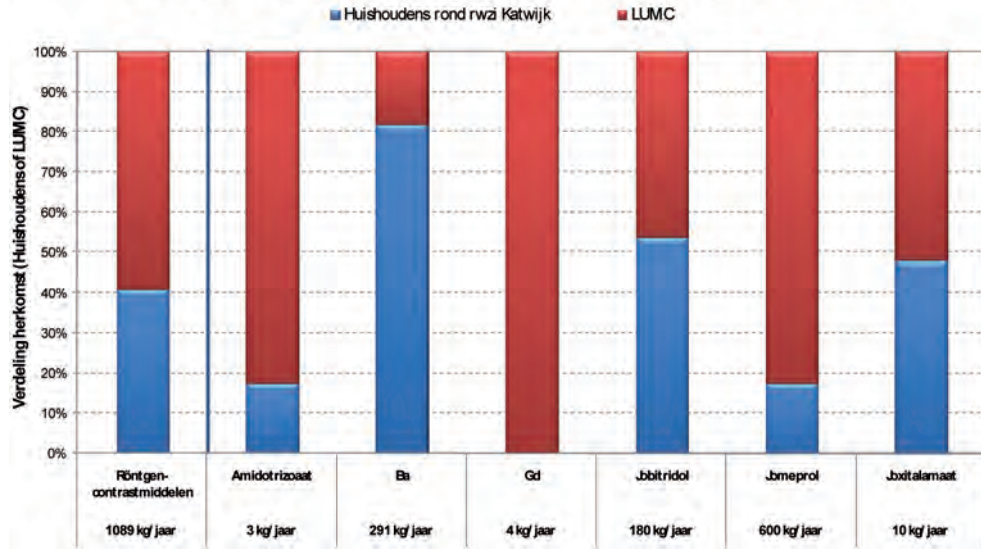
Verdeling vrachten verstrekte Antibiotica over LUMC en huishoudens (I)



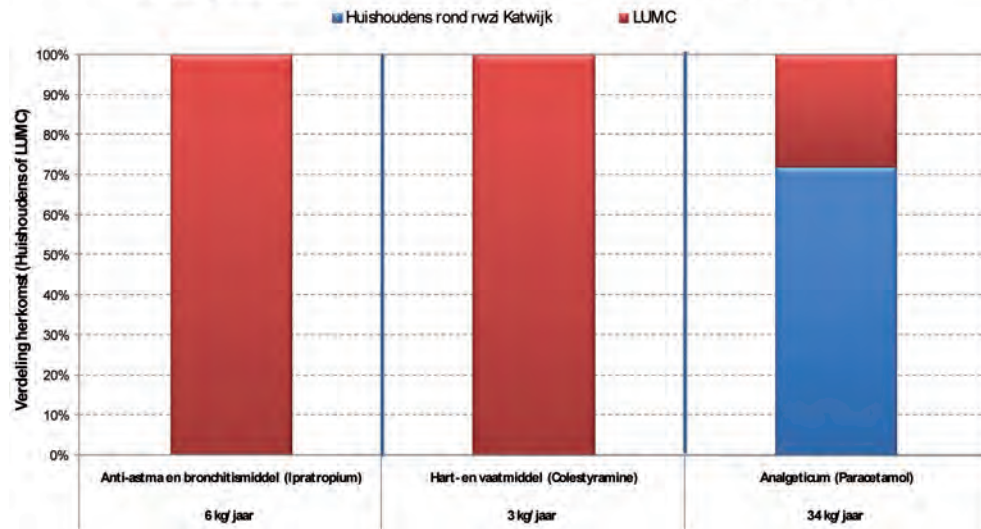
Verdeling vrachten verstrekte Antibiotica over LUMC en huishoudens (II)



Verdeling vrachten verstrekte Röntgencontrast over LUMC en huishoudens



Verdeling vrachten verstrekte Anaestheticum, Hart- en vaatmiddelen, Analgetica



BIJLAGE 7

ANALYSE GENEESMIDDELEN

In deze bijlage wordt een toelichting gegeven op het geselecteerde laboratorium waar de analyses van de afvalwatermonsters van het LUMC hebben plaatsgevonden. Tevens wordt de toegepaste meetmethode kort beschreven en worden alle geanalyseerde stoffen expliciet genoemd.

Laboratorium

Het laboratorium van de Technologie Zentrum Wasser (TZW) in Karlsruhe (Duitsland) heeft de analyses van de 24-uurs monsters vanuit de afvalwaterstromen in het LUMC uitgevoerd. De kosten zijn relatief laag en het laboratorium staat goed aangeschreven. Het TZW is opgericht als het technisch-wetenschappelijke instituut van de Duitse gas en waterorganisaties (DGWW). TZW is onafhankelijk en werkt op basis van non-profit. Het laboratorium van TZW heeft de accreditaties ISO 17025 (ook bekend als Sterlab) voor de analyse van allerlei stoffen inclusief geneesmiddelen in drinkwater, oppervlaktewater en grondwater. Afvalwater valt niet onder deze accreditatie, maar het lab heeft veel ervaring met dergelijke analyses opgedaan door de afgelopen jaren regelmatig metingen uit te voeren.

Methode

Voor analyses van geneesmiddelen wordt een vaste fase extractie uitgevoerd (solid-phase extraction, SPE) met verschillende SPE materialen, gecombineerd met de detectie aan de hand van LC/MS-MS (verschillende soorten scheidingskolommen, elutie- en detectieinstellingen). De recovery varieert afhankelijk van de polariteit. De röntgencontrastmiddelen bijvoorbeeld zijn zeer polair en kennen een recovery van slechts 30-40%.

Bij TZW wordt het afvalwater verdund tot een matrix die vergelijkbaar is met oppervlaktewater. In de meeste gevallen wordt influent met een factor 10 verdund en effluent met een factor 5.

De meeste methoden zijn getoetst met isotoop-gelabelde interne standaarden om te corrigeren voor incomplete recovery, met name matrix effecten, zoals lage recovery bij het opwerken (extraheren, concentreren, verdunnen) van watermonsters. Daarnaast is de interne Quality Assurance (QA) zodanig dat de meting wordt gekalibreerd door drinkwater monsters te spiken met verschillende geneesmiddelen. Deze factoren samen verminderen het effect van de afvalwatermatrix. Een schatting van de zekerheid van de metingen is $\pm 25\%$ (aldus Dr. Frank Schacher en een e-mail aan dhr. Kools op 27-12-2007).

Een overzicht van alle gemeten stoffen, met ATC-codes, staat gegeven in navolgende tabellen.

Cytostatica			
<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Cyclophosphamide	L01AA01	Pt*	L01XA02/L01XA01/L01XA03
Ifosfamide	L01AA06		

* Pt wordt gemeten, is maat voor platinum bevattende cytotatica (oa carboplatine, cisplatine, oxaliplatine)

Anti-astma en bronchitismiddelen

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Clenbuterol	R03AC14/CC13	Terbutaline	R03AC03/CC03/53
Salbutamol	R03AC02/AK04/CC02		

Antibiotica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Amoxicillin	J01CA04/J01CR02	Ofloxacin	S01AX11
Azithromycin	J01FA10	Oleandomycin	J01FA05
Chloroamphenicol	S01AA01	Oxacillin	J01CF04
Chlorotetracycline	J01AA03	Oxytetracycline	J01AA06/56/S01AA04
Ciprofloxacin	J01MA02	Penicillin G	J01CE01
Clarithromycin	J01FA09	Penicillin V	J01CE02
Cloxacillin	J01CF02	Ronidazole	Diergeneesmiddel
Dapsone	J04BA02	Roxithromycin	J01FA06
Dicloxacillin	J01CF01	Spiramycin	J01FA02/RA04
Doxycycline	J01AA02	Sulfadiazine	J01EC02
Enoxacin	J01MA04	Sulfadimidine	J01EB03
Enrofloxacin	Diergeneesmiddel	Sulfamerazine	J01ED07/EE07
Erythromycin	J01FA01	Sulfamethoxazole	J01EE01
Furazolidone	G01AX06*	Sulfapyridine	J01EB04
Meclocycline	D10AF04*	Tetracycline	J01AA07/S01AA09
Metronidazole	P01AB01	Trimethoprim	J01AA07J01EA01/EE01-05/07
Nafcillin	Diergeneesmiddel	Tylosin	Diergeneesmiddel
Norfloxacin	J01MA06	Virginiamycin	D06AX10

* Deze stoffen zijn in het meetpakket opgenomen bij de stofgroep Antibiotica, volgens de definitie in tabel 2.1 (pag. 15) behoren ze daar echter niet toe

Röntgencontrastmiddelen

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Amidotrizoic acid	V08AA01	Iopamidol	V08AB04
Ba*	V08BA01	Iopanoic acid	V08AC06
Gd**	V08CA01-06/08-11	Iopromide	V08AB05
Iodipamide	n/a	Iotalamic acid	V08AA04
Ioexol	V08AB02	Ioxaglic acid	V08AB03
Iomeprol	V08AB10	Ioxitalamic acid	V08AA05

* Ba wordt gemeten, is maat voor röntgencontrastmiddel bariumsulfaat

** Gadolinium wordt gemeten, is maat voor Gd bevattende röntgencontrastmiddelen, waaronder gadopentetaat.

Hart- en vaatmiddelen

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Atenolol	C07AB03/CB03	Gemfibrozil	C10AB04
Betaxolol	C07AB05	Metoprolol	C07AB02
Bezafibrate	C10AB02	Pentoxifylline	C04AD03
Bisoprolol	C07AB07	Pindolol	C07AA03/CA03
Clofibrilic acid	C10AB01	Propranolol	C07AA05
Etofibrate	C10AB09	Simvastatin	C10AA01
Fenofibrate	C10AB05	Sotalol	C07AA07
Fenofibrilic acid	C10AB05		

Analgetica

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Diclofenac	M01AB05/55	Ketoprofen	M01AE03
(Dimethyl)aminophenazone	N02BB03	Naproxen	M01AE02
Fenoprofen	M01AE04	Propyphenazone	N02BB04
Ibuprofen	M01AE01	Phenazone	N02BB01
Indometacine	M01AB01		

Benzodiazepines

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Diazepam	N05BA05		

Overige geneesmiddelen (Anti-epilepticum)

<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>	<i>Actieve stof</i>	<i>ATC - code(s)</i>
Carbamazepine	N03AF01		

Anaesthetica

Er zijn geen anaesthetica opgenomen in het analysepakket.

Opiaten

Er zijn geen opiaten opgenomen in het analysepakket.

BIJLAGE 8

MEETRESULTATEN (RUWE DATA)

In onderstaande tabellen zijn de meetresultaten vermeld zoals deze ontvangen zijn van TZW.

Meetgegevens meetpunt verzamelput LUMC.

	EDV-No.:	2008002091	2008002097	2008002103
	sample:	Lumc	Lumc	Lumc
	sampling date:	22-1-2008	23-1-2008	25-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
analgesics, antipyretics, antiphlogistics, antirheumatics:				
indometacine	ng/L	< 500	< 500	< 500
diclofenac	ng/L	< 500	< 500	< 500
ibuprofen	ng/L	1700	3300	5800
fenoprofen	ng/L	< 500	< 500	< 500
ketoprofen	ng/L	< 500	< 500	< 500
naproxen	ng/L	890	1700	7600
lipid-lowering agents:				
bezafibrate	ng/L	< 500	< 500	< 500
clofibrac acid	ng/L	< 500	< 500	< 500
etofibrate	ng/L	< 500	< 500	< 500
fenofibrate	ng/L	< 500	< 500	< 500
fenofibrac acid	ng/L	< 500	< 500	< 500
gemfibrozil	ng/L	< 500	< 500	< 500
simvastatin	ng/L	< 500	< 500	< 500
antiepileptics:				
carbamazepine	ng/L	610	880	< 500
vasodilators:				
pentoxifylline	ng/L	< 500	< 500	< 500
tranquilizers:				
diazepam	ng/L	< 500	< 500	< 500
analgesics:				
dimethylaminophenazone	ng/L	< 500	< 500	< 500
phenazone	ng/L	< 500	< 500	< 500
propyphenazone	ng/L	< 500	< 500	< 500
beta-rezeptors:				
atenolol	ng/L	1300	1400	1400
betaxolol	ng/L	< 500	< 500	< 500

	EDV-No.:	2008002091	2008002097	2008002103
	sample:	Lumc	Lumc	Lumc
	sampling date:	22-1-2008	23-1-2008	25-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
bisoprolol	ng/L	< 500	< 500	< 500
metoprolol	ng/L	1200	1200	1200
pindolol	ng/L	< 500	< 500	< 500
propranolol	ng/L	< 500	< 500	< 500
sotalol	ng/L	2800	2200	2400
broncholytics, secretolytics:				
clenbuterol	ng/L	< 500	< 500	< 500
salbutamol	ng/L	< 500	< 500	< 500
terbutaline	ng/L	< 500	< 500	< 500
antineoplastic drugs:				
cyclophosphamide	ng/L	890	700	550
ifosfamide	ng/L	< 500	< 500	< 500
X-ray contrast media:				
amidotrizoic acid	ng/L	7600	13000	30000
iodipamide	ng/L	< 500	< 500	< 500
iohexol	ng/L	< 500	< 500	< 500
iomeprol	ng/L	2900000	2900000	2200000
iopamidol	ng/L	< 500	< 500	< 500
iopanoic acid	ng/L	< 500	< 500	< 500
iopromide	ng/L	< 500	1300	540
iotalamic acid	ng/L	< 500	< 500	< 500
ioxaglic acid	ng/L	< 500	< 500	< 500
ioxitalamic acid	ng/L	35000	30000	100000
antibiotics:				
azithromycin	ng/L	< 500	< 500	< 500
clarithromycin	ng/L	1100	< 500	570
anhydro-erythromycin	ng/L	3000	1100	1200
oleandomycin	ng/L	< 500	< 500	< 500
roxithromycin	ng/L	< 500	< 500	< 500
spiramycin	ng/L	< 500	< 500	< 500
tylosin	ng/L	< 500	< 500	< 500
sulfadiazine	ng/L	< 500	< 500	< 500
sulfadimidine	ng/L	< 500	< 500	< 500
sulfamerazine	ng/L	< 500	< 500	< 500
sulfamethoxazole	ng/L	6500	4900	3900
sulfapyridine	ng/L	560	800	1200
amoxicillin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
cloxacillin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
dicloxacillin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
nafcillin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000

	EDV-No.:	2008002091	2008002097	2008002103
	sample:	Lumc	Lumc	Lumc
	sampling date:	22-1-2008	23-1-2008	25-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
oxacillin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
penicillin G	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
penicillin V	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
chloroamphenicol	ng/L	< 500	< 500	< 500
dapsone	ng/L	< 500	< 500	< 500
furazolidone	ng/L	< 500	< 500	< 500
metronidazole	ng/L	7200	5900	4000
ronidazole	ng/L	< 500	< 500	< 500
trimethoprim	ng/L	1800	1400	900
virginiamycin	ng/L	< 500	< 500	< 500
chlorotetracycline	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
doxycycline	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
meclocycline	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
oxytetracycline	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
tetracycline	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
ciprofloxacin	ng/L	38000	23000	37000
enoxacin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
enrofloxacin	ng/L	< 1000	<1000	< 1000
norfloxacin	ng/L	4600	2300	3400
ofloxacin	ng/L	< 1000	< 1000	< 1000
Pt	µg/L	0,06	< 0,05	0,27
Gd	µg/L	0,29	0,34	7
Ba	mg/L	0,34	0,16	0,14

Meetgegevens meetpunt influent RWZI Katwijk.

	EDV-No.:	2008002092	2008002098	2008002104
	sample:	Katwijk inf	Katwijk inf	Katwijk inf
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
analgesics, antipyretics, antiphlogistics, antirheumatics:				
indometacine	ng/L	< 200	< 200	< 200
diclofenac	ng/L	< 200	< 200	< 200
ibuprofen	ng/L	5000	4800	4300
fenoprofen	ng/L	< 200	< 200	< 200
ketoprofen	ng/L	< 200	< 200	< 200
naproxen	ng/L	3500	4000	2900
lipid-lowering agents:				
bezafibrate	ng/L	< 200	< 200	< 200
clofibrac acid	ng/L	< 200	< 200	< 200
etofibrate	ng/L	< 200	< 200	< 200

	EDV-No.:	2008002092	2008002098	2008002104
	sample:	Katwijk inf	Katwijk inf	Katwijk inf
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
fenofibrate	ng/L	< 200	< 200	< 200
fenofibric acid	ng/L	< 200	< 200	< 200
gemfibrozil	ng/L	210	< 200	220
simvastatin	ng/L	< 200	< 200	< 200
antiepileptics:				
carbamazepine	ng/L	500	500	450
vasodilators:				
pentoxifylline	ng/L	< 200	< 200	< 200
tranquilizers:				
diazepam	ng/L	< 200	< 200	< 200
analgesics:				
dimethylaminophenazone	ng/L	< 200	< 200	< 200
phenazone	ng/L	< 200	< 200	< 200
propyphenazone	ng/L	< 200	< 200	< 200
beta-rezeptors:				
atenolol	ng/L	880	1100	1000
betaxolol	ng/L	< 200	< 200	< 200
bisoprolol	ng/L	< 200	< 200	< 200
metoprolol	ng/L	710	950	840
pindolol	ng/L	< 200	< 200	< 200
propranolol	ng/L	< 200	< 200	< 200
sotalol	ng/L	1400	1500	1400
broncholytics, secretolytics:				
clenbuterol	ng/L	< 200	< 200	< 200
salbutamol	ng/L	< 200	< 200	< 200
terbutaline	ng/L	< 200	< 200	< 200
antineoplastic drugs:				
cyclophosphamide	ng/L	< 200	< 200	< 200
ifosfamide	ng/L	< 200	< 200	< 200
X-ray contrast media:				
amidotrizoic acid	ng/L	420	360	490
iodipamide	ng/L	< 100	120	< 100
iohexol	ng/L	< 100	< 100	110
iomeprol	ng/L	37000	38000	80000
iopamidol	ng/L	< 100	< 100	< 100
iopanoic acid	ng/L	< 100	< 100	< 100
iopromide	ng/L	< 100	< 100	< 100

	EDV-No.:	2008002092	2008002098	2008002104
	sample:	Katwijk inf	Katwijk inf	Katwijk inf
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
iotalamic acid	ng/L	< 100	< 100	< 100
ioxaglic acid	ng/L	< 100	< 100	< 100
ioitalamic acid	ng/L	3100	2800	61000
antibiotics:				
azithromycin	ng/L	390	430	260
clarithromycin	ng/L	250	220	< 200
anhydro-erythromycin	ng/L	610	630	380
oleandomycin	ng/L	< 200	< 200	< 200
roxithromycin	ng/L	< 200	< 200	< 200
spiramycin	ng/L	< 200	< 200	< 200
tylosin	ng/L	< 200	< 200	< 200
sulfadiazine	ng/L	< 200	< 200	< 200
sulfadimidine	ng/L	< 200	< 200	< 200
sulfamerazine	ng/L	< 200	< 200	< 200
sulfamethoxazole	ng/L	410	680	600
sulfapyridine	ng/L	320	540	500
amoxicillin	ng/L	< 400	< 400	< 400
cloxacillin	ng/L	< 400	< 400	< 400
dicloxacillin	ng/L	< 400	< 400	< 400
nafcillin	ng/L	< 400	< 400	< 400
oxacillin	ng/L	< 400	< 400	< 400
penicillin G	ng/L	< 400	< 400	< 400
penicillin V	ng/L	< 400	< 400	< 400
chloroamphenicol	ng/L	< 200	< 200	< 200
dapsone	ng/L	690	1400	650
furazolidone	ng/L	< 200	< 200	< 200
metronidazole	ng/L	< 200	< 200	< 200
ronidazole	ng/L	< 200	< 200	< 200
trimethoprim	ng/L	340	310	310
virginiamycin	ng/L	< 200	< 200	< 200
chlorotetracycline	ng/L	< 400	< 400	< 400
doxycycline	ng/L	< 400	< 400	< 400
meclocycline	ng/L	< 400	< 400	< 400
oxytetracycline	ng/L	< 400	< 400	< 400
tetracycline	ng/L	< 400	< 400	< 400
ciprofloxacin	ng/L	1500	1600	2000
enoxacin	ng/L	< 400	< 400	< 400
enrofloxacin	ng/L	< 400	< 400	410
norfloxacin	ng/L	1000	1200	1600
ofloxacin	ng/L	< 400	< 400	< 400
Pt	µg/L	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gd	µg/L	0,18	0,23	0,45
Ba	mg/L	0,03	0,04	0,04

Meetgegevens meetpunt effluent RWZI Katwijk.

	EDV-No.:	2008002093	2008002099	2008002105
	sample:	Katwijk eff	Katwijk eff	Katwijk eff
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
analgesics, antipyretics, antiphlogistics, antirheumatics:				
indometacine	ng/L	< 100	< 100	< 100
diclofenac	ng/L	210	260	230
ibuprofen	ng/L	< 100	< 100	< 100
fenoprofen	ng/L	< 100	< 100	< 100
ketoprofen	ng/L	< 100	< 100	< 100
naproxen	ng/L	130	130	150
lipid-lowering agents:				
bezafibrate	ng/L	< 100	< 100	< 100
clofibrac acid	ng/L	< 100	< 100	< 100
etofibrate	ng/L	< 100	< 100	< 100
fenofibrate	ng/L	< 100	< 100	< 100
fenofibrac acid	ng/L	< 100	< 100	< 100
gemfibrozil	ng/L	< 100	< 100	< 100
simvastatin	ng/L	< 100	< 100	< 100
antiepileptics:				
carbamazepine	ng/L	840	860	74
vasodilators:				
pentoxifylline	ng/L	< 100	< 100	< 100
tranquilizers:				
diazepam	ng/L	< 100	< 100	< 100
analgesics:				
dimethylaminophenazone	ng/L	< 100	< 100	< 100
phenazone	ng/L	< 100	< 100	< 100
propyphenazone	ng/L	130	140	< 100
beta-rezeptors:				
atenolol	ng/L	480	510	480
betaxolol	ng/L	< 100	< 100	< 100
bisoprolol	ng/L	< 100	< 100	< 100
metoprolol	ng/L	730	790	670
pindolol	ng/L	< 100	< 100	< 100
propranolol	ng/L	110	120	110
sotalol	ng/L	1500	1400	1400

	EDV-No.:	2008002093	2008002099	2008002105
	sample:	Katwijk eff	Katwijk eff	Katwijk eff
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
broncholytics, secretolytics:				
clenbuterol	ng/L	< 100	< 100	< 100
salbutamol	ng/L	< 100	< 100	< 100
terbutaline	ng/L	< 100	< 100	< 100
antineoplastic drugs:				
cyclophosphamide	ng/L	< 100	< 100	< 100
ifosfamide	ng/L	< 100	< 100	< 100
X-ray contrast media:				
amidotrizoic acid	ng/L	< 200	< 200	330
iodipamide	ng/L	< 200	< 200	< 200
iohexol	ng/L	< 200	< 200	< 200
iomeprol	ng/L	15000	6700	16000
iopamidol	ng/L	< 200	< 200	< 200
iopanoic acid	ng/L	< 200	< 200	< 200
iopromide	ng/L	< 200	< 200	< 200
iotalamic acid	ng/L	< 200	< 200	< 200
ioxaglic acid	ng/L	< 200	< 200	< 200
ioxitalamic acid	ng/L	920	1100	1500
antibiotics:				
azithromycin	ng/L	160	140	160
clarithromycin	ng/L	< 100	< 100	< 100
anhydro-erythromycin	ng/L	470	380	430
oleandomycin	ng/L	< 100	< 100	< 100
roxithromycin	ng/L	< 100	< 100	< 100
spiramycin	ng/L	< 100	< 100	< 100
tylosin	ng/L	< 100	< 100	< 100
sulfadiazine	ng/L	< 100	< 100	< 100
sulfadimidine	ng/L	< 100	< 100	< 100
sulfamerazine	ng/L	< 100	< 100	< 100
sulfamethoxazole	ng/L	230	270	150
sulfapyridine	ng/L	110	120	< 100
amoxicillin	ng/L	< 200	< 200	< 200
cloxacillin	ng/L	< 200	< 200	< 200
dicloxacillin	ng/L	< 200	< 200	< 200
nafcillin	ng/L	< 200	< 200	< 200
oxacillin	ng/L	< 200	< 200	< 200
penicillin G	ng/L	< 200	< 200	< 200
penicillin V	ng/L	< 200	< 200	< 200
chloroamphenicol	ng/L	< 100	< 100	< 100
dapsone	ng/L	< 100	< 100	< 100
furazolidone	ng/L	< 100	< 100	< 100

	EDV-No.:	2008002093	2008002099	2008002105
	sample:	Katwijk eff	Katwijk eff	Katwijk eff
	sampling date:	29-1-2008	30-1-2008	31-1-2008
	arrival in lab:	15-2-2008	15-2-2008	15-2-2008
metronidazole	ng/L	< 100	< 100	< 100
ronidazole	ng/L	< 100	< 100	< 100
trimethoprim	ng/L	260	240	250
virginiamycin	ng/L	< 100	< 100	< 100
chlorotetracycline	ng/L	< 200	< 200	< 200
doxycycline	ng/L	< 200	< 200	< 200
meclocycline	ng/L	< 200	< 200	< 200
oxytetracycline	ng/L	< 200	< 200	< 200
tetracycline	ng/L	< 200	< 200	< 200
ciprofloxacin	ng/L	< 200	< 200	< 200
enoxacin	ng/L	< 200	< 200	< 200
enrofloxacin	ng/L	< 200	< 200	< 200
norfloxacin	ng/L	< 200	< 200	< 200
ofloxacin	ng/L	< 200	< 200	< 200
Pt	µg/L	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Gd	µg/L	0,14	0,14	0,17
Ba	mg/L	< 0,01	< 0,01	< 0,01

BIJLAGE 9

GEMETEN STOFFEN

Overzicht aangetroffen geneesmiddelen in de afvalwaterstromen vanuit het LUMC in Leiden op dinsdag 22, woensdag 23 en vrijdag 25 januari 2008 en bij het in- en effluent van RWZI Katwijk op dinsdag 29 januari, woensdag 30 en donderdag 31 januari 2008. In de tabellen staan de geanalyseerde concentraties vermeld (range en gemiddelde van drie metingen). Indien de concentraties op een meetlocatie lager was dan de detectiegrens, is alleen deze detectiegrens vermeld. Alle concentraties zijn gegeven in ng/l.

Stofgroep	Verzamelriool LUMC	Influent RWZI Katwijk	Effluent RWZI Katwijk
Actieve stof			
Antibiotica			
Erythromycine	1100-3000 (1767)	380-630 (540)	380-470 (427)
Azithromycine	<500 (<500)	260-430 (360)	140-160 (153)
Ciprofloxacin	23000-38000 (32667)	1500-2000 (1700)	<200 (<200)
Clarithromycine	<500-1100 (723)	<200-250 (<223)	<100 (<100)
Dapsone	<500 (<500)	650-1400 (913)	<100 (<100)
Enrofloxacin	<1000 (<1000)	<400-410 (<403)	<200 (<200)
Metronidazol	4000-7200 (5700)	<200 (<200)	<100 (<100)
Norfloxacin	2300-4600 (3433)	1000-1600 (1267)	<200 (<200)
Sulfamethoxazol	3900-6500 (5100)	410-680 (563)	150-270 (217)
Sulfapyridine	560-1200 (853)	320-540 (453)	<100-120 (<110)
Trimethoprim	900-1800 (1367)	310-340 (320)	240-260 (250)
Cytostatic			
Cyclofosfamide	550-890 (713)	<200 (<200)	<100 (<100)
Pt	<50-270 (<127)	<50 (<50)	<50 (<50)
Röntgencontrastmiddelen			
Amidotrizoïnezuur	7600-30000 (16867)	360-490 (423)	<200-330 (<243)
Ba	160000-340000 (213333)	30000-40000 (36667)	<10000 (<10000)
Gd	290-7000 (2543)	180-450 (287)	140-140 (140)
Iodipamide	<500 (<500)	<100-120 (<107)	<200 (<200)
Iohexol	<500 (<500)	<100-110 (<103)	<200 (<200)
Iomeprol	2200000-2900000 (2666667)	37000-80000 (51667)	6700-16000 (12567)
Iopromide	<500-1300 (780)	<100 (<100)	<200 (<200)
Ioxitalamaat	30000-100000 (55000)	2800-6100 (4000)	920-1500 (1173)
Hart- en vaatmiddelen			
Atenolol	1300-1400 (1367)	880-1100 (993)	480-510 (490)
Gemfibrozil	<500 (<500)	<200-220 (<210)	<100 (<100)
Metoprolol	1200-1200 (1200)	710-950 (833)	670-790 (730)
Propranolol	<500 (<500)	<200 (<200)	110-120 (113)
Sotalol	2200-2800 (2467)	1400-1500 (1433)	1400-1500 (1433)
Analgetica			
Diclofenac	<500 (500)	<200 (<200)	210-260 (233)
Ibuprofen	1700-5800 (3600)	4300-5000 (4700)	<100 (<100)

Stofgroep	Verzamelriool LUMC	Influent RWZI Katwijk	Effluent RWZI Katwijk
Actieve stof			
Naproxen	890-7600 (3397)	2900-4000 (3467)	130-150 (137)
Propyphenazon	<500 (<500)	<200 (<200)	<100-140 (123)
Overige geneesmiddelen (anti-epileptica)			
Carbamazepine	<500-880 (<663)	450-500 (483)	740-860 (813)

BIJLAGE 10

VERDELING LUMC-WOONWIJK (METINGEN)

Berekeningsmethode bepaling procentuele bijdrage LUMC en woonwijken van aangetroffen actieve stoffen in het influent van RWZI Katwijk.

Om de procentuele bijdrage van het LUMC van de aangetroffen actieve stoffen in het influent van RWZI Katwijk te kunnen bepalen, moet de volgende berekening worden uitgevoerd:

$$\text{Bijdrage LUMC (\%)} = \left(\frac{\text{Vracht Ziekenhuis}}{\text{Vracht in fluent RWZI}} \right) \times 100\%$$

De vracht in het influent van de RWZI kan eenvoudig bepaald worden door de concentraties te vermenigvuldigen met het dagdebiet van de betreffende meetdagen. Deze dagdebieten waren:

Dinsdag 29 januari 2008:	26.660 m ³ /dag
Woensdag 30 januari 2008:	33.080 m ³ /dag
Donderdag 31 januari 2008:	45.960 m ³ /dag

De vracht vanuit het LUMC kan zo eveneens eenvoudig worden bepaald, namelijk door de concentraties te vermenigvuldigen met het waterverbruik van de betreffende meetdagen. Het waterverbruik in het LUMC op de meetdagen was als volgt:

Dinsdag 22 januari 2008:	636 m ³
Woensdag 23 januari 2008:	594 m ³
Vrijdag 25 januari 2008:	601 m ³

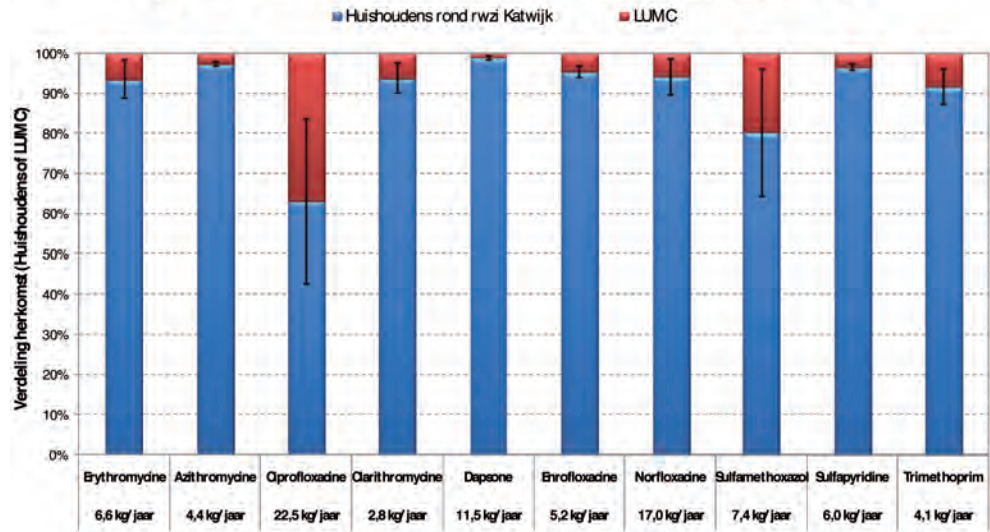
Opgemerkt dient te worden dat voor de berekeningen de dagen van de week leidend zijn. Dus voor bepaling van de bijdrage van het LUMC op een dinsdag is de vracht vanuit het ziekenhuis op 22 januari vergeleken met de vracht in het influent van 29 januari 2008, de vracht vanuit het ziekenhuis op 23 januari is vergeleken met de influent vracht op 30 januari. Tot slot zijn de vrachten vanuit het ziekenhuis op 25 januari vergeleken met de vrachten in het influent op 31 januari, dit is **niet** dezelfde dag van de week.

De procentuele bijdrage vanuit de woonwijken is vervolgens eenvoudig te bepalen met onderstaande formule:

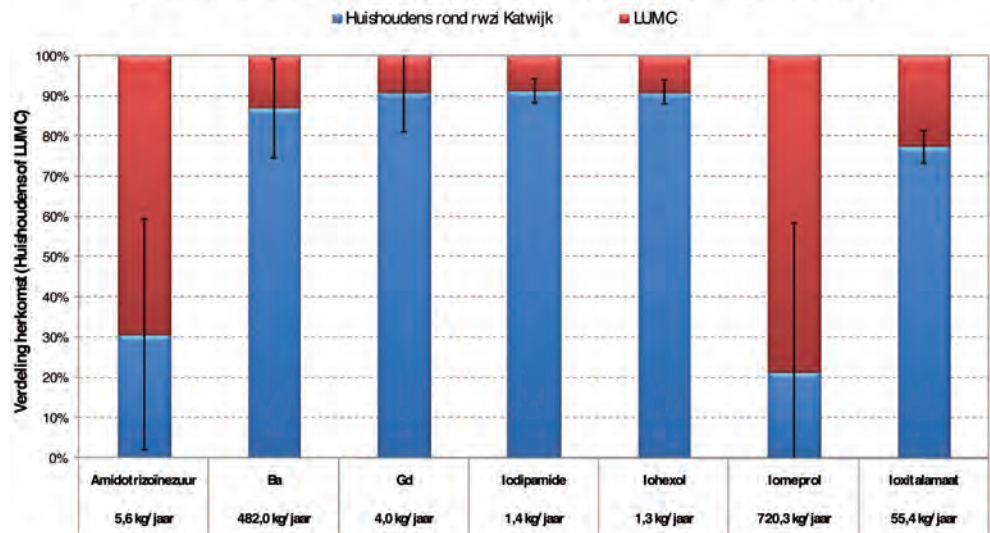
$$\text{Bijdrage woonwijken (\%)} = 100 - \text{Bijdrage LUMC (\%)}$$

Op basis van bovenstaande berekeningen kan per aangetroffen actieve stof in het influent van RWZI Katwijk de herkomst bepaald worden. In onderstaande figuren is deze verdeling tussen woonwijk en ziekenhuis van de vrachten van de actieve stoffen afzonderlijk en per stofgroep weergegeven. De foutenmarges geven de standaarddeviatie van de drie metingen weer. Indien relevant is het gemiddelde per stofgroep ook vermeld (balken zonder foutenmarge).

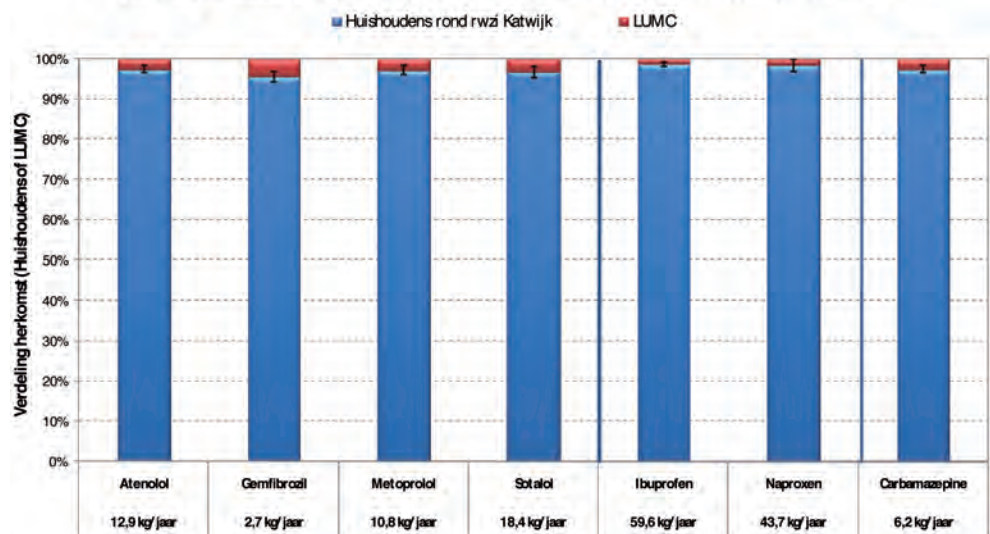
Verdeling gemeten vrachten Antibiotica over LUMC en huishoudens



Verdeling gemeten vrachten Röntgencontrast over LUMC en huishoudens



Verdeling gemeten vrachten Hart- en vaatmiddelen, Analgetica en Anti-epilepticum



BIJLAGE 11

VERWIJDERINGSPERCENTAGE OP RWZI'S

Verwijderingspercentage beschreven in literatuur bij biologische zuiveringen van ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van afleveringen en metingen bij het LUMC te Leiden (tabel 3.1 en 4.1). Indien bij het verwijderingspercentage “nb” staat, is deze niet bekend.

Antibiotica	Verwijderingspercentage (%)	Literatuurreferentie
Cefazoline	nb	-
Cefotaxim	nb	-
Ceftazidim	nb	-
Cefuroxim	nb	-
Chloorhexidine	nb	-
Ciprofloxacine	70-80 83 79-86 87 80-90 >50,8 >75,2 >88,1	Mohle et al, 1999 Reisch er al, 2003 Joss et al 2004 Von Gunten, 2005 Spengler en Metzger 2002 Refaja case Antonius Case Deze studie
Metronidazol	>28,6	Refaja case
Neomycine	nb	-
Tetracycline	nb	-
Vancomycine	nb	-

Röntgencontrastmiddelen	Verwijderingspercentage (%)	Literatuurreferentie
Amidotrizoaat	<10 <0 >43,2	Breidenich, 2000 Antonius case Deze studie
Ba	>72,2	Deze studie
Gd	66,7 40,1 43,4	Refaja case Antonius case Deze studie
Jobitridol	nb	-
Jomeprol	<10 73,9	Christensen, 1998 Deze studie
Joxitalamaat	0 <0 68,8	Refaja case Antonius case Deze studie

Anti-astma en bronchitismiddelen	Verwijderingspercentage (%)	Literatuurreferentie
Ipratropium	nb	-

Hart- en vaatmiddelen	Verwijderingspercentage (%)	Literatuurreferentie
Colestyramine	nb	-

Analgetica	Verwijderingspercentage (%)	Literatuurreferentie
Paracetamol	86 >90 >99 >99,7	Sacher et al 1998 Baus et al 2004 Christensen 1998 Refaja case

BIJLAGE 12

VERGELIJK GELEVERD VS GEMETEN

Vergelijking berekende en gemeten concentraties in het afvalwater vanuit het LUMC. Voor deze vergelijking is gebruik gemaakt van de berekende concentraties op basis van de afleveringen door de apothekers (ziekenhuis en woonwijk) in 2005 en de gemeten concentraties in januari-februari 2008. De vergelijking is alleen uitgevoerd voor die stoffen die met de analyses zijn aangetroffen (op een of meerdere meetpunten) in het afvalwater (bijlage 7). De vergelijkingen zijn gedaan op de meetpunten: verzamelriool ziekenhuis en influent RWZI.

De berekening van de concentraties bij het verzamelriool is gedaan door de toegediende vrachten actieve stof¹ door de ziekenhuisapotheker te delen door het waterverbruik van het ziekenhuis (192,733 m³ per jaar). De berekening van de concentraties bij het influent is gedaan door de toegediende vrachten actieve stof (door ziekenhuis apotheker en door de apotheken in de woonwijken) te delen door het jaardebiet (8,76 × 10⁶ m³).

De gemeten concentraties die in de tabellen worden gegeven zijn de gemiddelde concentraties van drie metingen. Alle concentraties staan vermeld in ng/l.

Indien de berekende en gemeten concentraties minder dan een factor 2 van elkaar verschillen zijn deze geel gearceerd.

Actieve stof	Verzamelriool Ziekenhuis		Inluent RWZI	
	Berekend	Gemeten	Berekend	Gemeten
Antibiotica				
Erythromycine	3378	1767	487	540
Azithromycine ¹	249	<500	5	360
Ciprofloxacin	23075	32667	1548	1700
Clarithromycine	2926	<723	2212	<223
Dapsone ¹	16	<500	0	913
Enrofloxacin ¹	0	<1000	0	<403
Metronidazol	20984	5700	1072	<200
Norfloxacin	3770	3433	1145	1267
Sulfamethoxazole	7580	5100	674	563
Sulfapyridine ¹	0	853	0	453
Trimethoprim	3476	1367	468	320
Cytostatica				
Cyclofosfamide	747	713	20	<200
Pt ¹	715	127	16	<50
Röntgencontrastmiddelen				
Amidotrizoïnezuur	13.438	16.867	359	423
Ba	274.369	213.333	33.201	36.667
Gd	23.207	2.543	511	287
Iodipamide	0	<500	0	<107
Iohexol	0	<500	0	<103

14. Na correctie voor uitscheidingspercentages en poliklinische toediening.

Actieve stof	Verzamelriool Ziekenhuis		Influent RWZI	
	Berekend	Gemeten	Berekend	Gemeten
Iomeprol	1.099.435	2.666.667	52.410	51.667
Iopromide	0	780	0	<100
Ioxitalamic acid	27.926	55.000	1.185	4.000
Hart- en vaatmiddelen				
Atenolol	1211	1367	3268	993
Gemfibrozil	71	<500	300	<210
Metoprolol	274	1200	330	833
Propranolol ¹	300	<500	7	<200
Sotalol	3238	2467	4389	1433
Analgetica				
Diclofenac	55	<500	58	<200
Ibuprofen	167	3600	168	4700
Naproxen	653	3397	772	3467
Propyphenazon	0	<500	6	<200
Overige geneesmiddelen (anti-epileptica)				
Carbamazepine ²	3865	<663	85	483

1. Verbruik in woonwijken van deze stoffen is niet bekend, daarom onderschatting van concentratie in influent RWZI Katwijk.

stowa

STICHTING
TOEGEPAST ONDERZOEK WATERBEHEER

stowa@stowa.nl www.stowa.nl
TEL 030 232 11 99 FAX 030 232 17 66
Arthur van Schendelstraat 816
POSTBUS 8090 35 03 RB UTRECHT

