

VERG(H)ULDE PILLEN

CASESTUDIE ANTONIUS ZIEKENHUIS, NIEUWEGEIN



RAPPORT

2009
W03

VERG(H)ULDE PILLEN

CASESTUDIE ANTONIUS ZIEKENHUIS TE NIEUWEGEIN

RAPPORT

2009
W03



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. ir. M.W. Kuiper
dr. ir. J.H. Roorda
dr. S.A.E. Kools
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-W03

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 St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein toegelicht.

Het St. Antonius Ziekenhuis is een topklinisch opleidingsziekenhuis met een belangrijke regionale functie. Het ziekenhuis wordt tot de grotere ziekenhuizen gerekend (2005: 580 bedden, 157,5 duizend verpleegdagen). Tijdens droog weer is 1,4% van het afvalwater dat op de rwzi Nieuwegein binnenkomt afkomstig van het St. Antonius ziekenhuis.

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 Nieuwegein, is bepaald hoeveel procent van de verschillende actieve stoffen afkomstig is uit het St. Antonius Ziekenhuis en hoeveel procent afkomstig is uit de woonwijken. Dit is alleen gedaan voor die stoffen waarvan de geschatte concentraties in het influent van RWZI Nieuwegein, afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis, boven een drempelwaarde van 200 ng/l uitkomen.

(2) Metingen zijn verricht naar concentraties actieve stoffen in de afvalwaterstromen vanuit het St. Antonius Ziekenhuis tot en met het effluent van de RWZI Nieuwegein. Door deze metingen kan de daadwerkelijke bijdrage van het St. Antonius Ziekenhuis bepaald worden voor een aantal gemeten actieve stoffen. Let wel: het aantal te analyseren stoffen is beperkt,

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.

de totale hoeveelheid geneesmiddelen in het afvalwater is vele malen groter (en de totale vrachten zijn vele malen groter).

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 | Hoog |
| Cytostatica | B.D. ^a | N.A. ^b |
| Röntgencontrastmiddelen | Hoog | Hoog |
| Anaesthetica | Hoog | N.A. |
| Anti-astma en bronchitismiddelen | B.D. | 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 (<200 ng/l)

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

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), anaesthetica (niet gemeten maar wel > 200 ng/l verwacht en > 20% uit ziekenhuis).

Conclusies

Conclusies op basis van verstrekkingen

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 Nieuwegein 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 in de woonwijken is de totale vracht aan geselecteerde geneesmiddelen bepaald op 1153 kg per jaar, die op de RWZI Nieuwegein binnenkomt. Hiervan is de grootste vracht afkomstig van de röntgencontrastmiddelen met 74% (849 kg/jaar) en antibiotica met 19% (214 kg/jaar). Van alle de geselecteerde geneesmiddelen op de rwzi is 51% (587 kg/jaar) afkomstig van het St. Antonius Ziekenhuis. Het grootste aandeel in de vracht vanuit het ziekenhuis hebben de röntgencontrastmiddelen met 78% (456 kg/jaar) en de antibiotica met 18% (107 kg/jaar).

Conclusies op basis van metingen

Daarnaast zijn metingen uitgevoerd in het ziekenhuisafvalwater en in het afvalwater op de rwzi Nieuwegein. 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 1228 kg per jaar op de rwzi Nieuwegein zien. De röntgencontrastmiddelen bepalen met 84% (1029 kg/jaar) een belangrijk deel van de vracht.

Van de gemeten stoffen is in totaal 34% (414 kg/jaar) afkomstig van het ziekenhuis. De joodhoudende röntgencontrastmiddelen komen voor 76% uit het ziekenhuis (371 kg/jaar), de

metaalhoudende röntgencontrastmiddelen voor 5% (26 kg/jaar) en de antibiotica voor 26% (11 kg/jaar). Voor de overige stofgroepen is de bijdrage vanuit het ziekenhuis beperkt tot een paar procent.

Conclusies uit de analyse

Op de rwzi Nieuwegein wordt 75% van alle gemeten middelen verwijderd en wordt in totaal minimaal 309 kg per jaar aan geneesmiddelen op het oppervlaktewater geloosd. Hiervan behoort 73% (226 kg/jaar) tot de (jood- en metaalhoudende) röntgencontrastmiddelen, 11% (33 kg/jaar) tot de hart- en vaatmiddelen en 11% (34 kg/jaar) tot de antibiotica. In totaal zal de vracht aan (metabolieten van) geneesmiddelen groter zijn dan de 309 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 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 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 bèta-blokkers 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 Nieuwegein, als bij het St. Antonius Ziekenhuis.

Maatregel 1: Gescheiden inzameling en zuivering van urine.

Gescheiden inzameling en zuivering van urine levert de laagste jaarlasten op (55k); met deze maatregel wordt de vracht geneesmiddelen naar de rwzi Nieuwegein met 25% 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 25% in het influent vergelijkbaar met een reductie van 25% in het geloosde effluent van de rwzi en wordt 56 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 (215 k€) en wordt 34% van de vracht naar de rwzi en naar het oppervlaktewater (77 kg/jaar) gereduceerd.

Maatregel 3: Een vergaande zuivering van de rwzi Nieuwegein.

Tenslotte zou een vergaande zuiveringstap op de rwzi Nieuwegein neerkomen op een stijging van de jaarlijkse zuiveringslasten van 1,4 M met een uiteindelijk verwijderingsrendement van 85% en een emissiereductie van ten minste 191 kg geneesmiddelen per jaar naar het oppervlaktewater.

Aanbevelingen

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

- 1 Bepalen emissie vanuit andere zorginstellingen dan het St. Antonius Ziekenhuis op de totale geneesmiddelenvracht op de rwzi Nieuwegein;
- 2 Onderzoeken wat het effect is van actieve metabolieten op het milieu;
- 3 Inzichtelijk maken wat het milieueffect is van geneesmiddelen;
- 4 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
- 5 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 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 St. Antonius Ziekenhuis, waarbij de geschatte concentraties van de actieve stoffen uit het ziekenhuis in het influent van de RWZI Nieuwegein boven de drempelwaarde (200 ng/l) uitkomen en meer dan 20% van de vracht afkomstig is uit het St. Antonius Ziekenhuis. 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 St. Antonius Ziekenhuis. Indien stoffen gemeten worden in het influent van de RWZI Nieuwegein en voor meer dan 20% afkomstig zijn uit het St. Antonius Ziekenhuis, worden deze eveneens als ziekenhuisrelevant aangemerkt.

De uiteindelijke lijst met ziekenhuisrelevante geneesmiddelen in dit rapport (hoofdstuk 7) is een lijst die is samengesteld uit de 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 ANTONIUS – NIEUWEGEIN

CASESTUDIE 'ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS TE NIEUWEGEIN'

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 totale onderzoek | 2 |
| 1.4 | Onderzoek St. Antonius Ziekenhuis | 3 |
| 1.5 | Onderzoeksvragen | 4 |
| 1.6 | Leeswijzer | 4 |
| 2 | ONDERZOEKSSYSTEMATIEK | 5 |
| 2.1 | Algemeen | 5 |
| 2.2 | Systematiek op basis van afgeleverde middelen | 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 verstrekte 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 | 12 |
| 3.6 | Conclusies op basis van verstrekkingen | 13 |
| 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 | Conclusies op basis van metingen | 18 |
| 5 | VERWIJDERING GENEESMIDDELEN OP RWZI NIEUWEGEIN | 19 |
| 5.1 | Uitkomsten metingen | 19 |
| 5.2 | Conclusies 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 Nieuwegein (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 verstrekkingen, metingen en milieurisico | 27 |
| 7.3 | Discussie ziekenhuisrelevante stoffen | 28 |
| 7.3.1 | Antibiotica | 29 |
| 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 | 31 |
| 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 rwzi Nieuwegein. | 35 |
| | 8.3 | Kosten en effectiviteit per maatregel | 35 |
| | 8.4 | Overwegingen en conclusies | 36 |
| 9 | | CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN | 37 |
| | 9.1 | Conclusies | 37 |
| | 9.2 | Aanbevelingen | 38 |
| | | REFERENTIES | 40 |
| | | BIJLAGE | |
| | 1 | Samenvatting studie deel A | 41 |
| | 2 | Kengetallen St. Antonius ziekenhuis en RWZI Nieuwegein | 43 |
| | 3 | ATC-codes | 45 |
| | 4 | Verstreckte middelen in ziekenhuis | 49 |
| | 5 | Verstreckte middelen in woonwijk | 50 |
| | 6 | Verdeling verstreckte middelen over ziekenhuis en woonwijk | 51 |
| | 7 | Chemische analyse stoffen | 53 |
| | 8 | Meetresultaten (ruwe data) | 56 |
| | 9 | Gemeten stoffen | 64 |
| | 10 | Verdeling gemeten stoffen over ziekenhuis en woonwijk | 66 |
| | 11 | Verwijdering door rwzi's (literatuur) | 69 |
| | 12 | Vergelijking verstreckt 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), 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 stof-

fen). 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 TOTALE ONDERZOEK

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 ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Het eerste deel van het onderzoek was gericht op de vaststelling van de omvang en representativiteit van de geneesmiddelenemissie 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 / geneesmiddelen groepen;
- 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 metabolieten 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 geneesmiddelen groepen 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 St. Antonius Ziekenhuis en de RWZI Nieuwegein 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 St. Antonius ziekenhuis?”

Onderzoeksvraag 2:

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

Onderzoeksvraag 3:

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

Onderzoeksvraag 4:

“Wat is het verwijderingspercentage van de RWZI Nieuwegein 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 St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. 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 Nieuwegein op basis van verstrekte 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 St. Antonius Ziekenhuis en bij het influent van de RWZI Nieuwegein. In hoofdstuk 5 wordt ingegaan op de invloed van de rwzi op de verwijdering van geneesmiddelen in het afvalwater. In Hoofdstuk 6 wordt het potentieel milieurisico besproken van de actieve stoffen die in het effluent van de RWZI Nieuwegein 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 St. Antonius Ziekenhuis 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 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 St. Antonius Ziekenhuis aan de geneesmiddelenvracht in het influent van de RWZI Nieuwegein. 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 St. Antonius Ziekenhuis tot en met RWZI Nieuwegein 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 het potentiële milieurisico van actieve stoffen die zijn aangetroffen in het effluent van RWZI Nieuwegein. In figuur 2.1 is de samenhang tussen de verschillende facetten van de gevolgde systematiek gegeven.

2.2 SYSTEMATIEK OP BASIS VAN AFGELEVERDE MIDDELEN

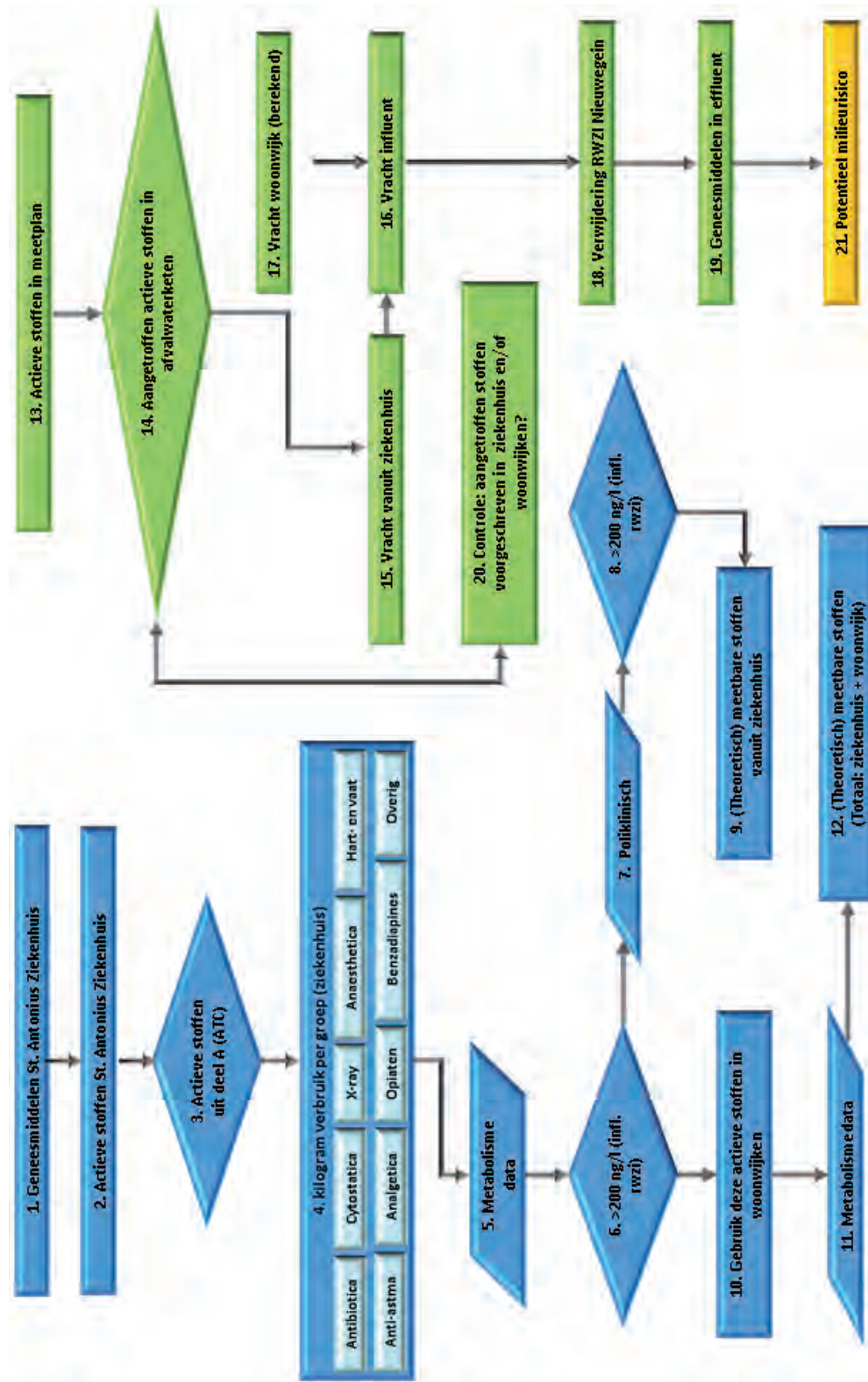
De gevolgde systematiek op basis van de verstrekkingen (zowel door de ziekenhuisapotheker als door de woonwijkapotheker) is samengevat in de stappen 1 tot en met 12 van figuur 2.1. en wordt hieronder voor het St. Antonius ziekenhuis nader toegelicht.

1. De verbruiksgegevens van 2005 van de geneesmiddelen in het St. Antonius Ziekenhuis zijn verzameld (afgeleverd/versterkt aan de verschillende afdelingen).
2. Van de geneesmiddelen zijn de actieve stof en de bijbehorende ATC-code (Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie systeem)² vastgesteld.
3. Selectiecriteria: 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 St. Antonius Ziekenhuis is deze opgezocht op internet (www.fk.nl, www.ziekenhuiskosten.nl). Van een relatief klein aantal is de sterkte onbe-

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).

kend gebleven. Het is echter niet de verwachting dat dit tot grote veranderingen in de einduitkomst leidt.

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



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

| 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 |

- Van alle actieve stoffen zijn de metabolisme data (uitscheidingspercentages) opgezocht en verwerkt. 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.
- 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 Nieuwegein 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 Nieuwegein is $6,0 \times 10^6$ m³/jaar (persoonlijke communicatie dhr. R. Bronda, HDSR). De drempelwaarde van 200 ng/l is gebaseerd op het principe dat stoffen detecteerbaar moeten zijn in het influent van de RWZI in Nieuwegein. Deze drempelwaarde is de analytische rapportagegrens voor de meeste actieve stoffen³ in ziekenhuisafvalwater en influent van de rwzi.
- 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 Kentallen⁴ (SFK). 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 Nieuwegein. Hierbij zijn alleen de actieve stoffen die tot meetbare concentraties kunnen leiden op basis van het verbruik in het St. Antonius Ziekenhuis (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 St. Antonius Ziekenhuis 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 St. Antonius Ziekenhuis zijn 80 verschillende actieve stoffen opgenomen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat hetgeen we kunnen meten (de analysepakketten) verschilt 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 St. Antonius Ziekenhuis. De meetpunten die hier in beschouwing zijn genomen zijn: de verzamelput van het ziekenhuis en het influent en het effluent van RWZI Nieuwegein.
15. Bepaling vracht actieve stoffen (op jaarbasis) vanuit het St. Antonius Ziekenhuis. 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 (Nieuwegein en Lopikerkapel) is berekend door de vracht van het influent (stap 16) te verminderen met de vracht uit het ziekenhuis (stap 15).
18. Bepaling verwijderingspercentage RWZI Nieuwegein 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 verstrekkingen door apothekers (ziekenhuis en woonwijken) een inschatting gemaakt van de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen voor het St. Antonius Ziekenhuis.

3.1 INVENTARISATIE GENEESMIDDELGEBRUIK

Voor de inventarisatie van het geneesmiddelengebruik in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein is gebruik gemaakt van de verbruiksgegevens van 2005. Hierbij zijn alleen de gegevens gebruikt van de in deel A van Verg(h)ulde Pillen aangemerkte relevante stofgroepen: antibiotica, cytostatica, röntgencontrastmiddelen, aneesthetica, analgetica, hart- en vaatmiddelen, anti-astma en bronchitismiddelen, opiaten en benzodiazepines, op basis van de ATC-codes (tabel 2.1). In 2005 zijn in totaal ruim 1,73 miljoen eenheden afgeleverd vanuit de apotheek in het St. Antonius Ziekenhuis die behoren tot een van deze stofgroepen. Dit betroffen in totaal 289 verschillende soorten geneesmiddelen, met in totaal 283 actieve stoffen (stap 3). In bijlage 3 is de selectie van deze actieve stoffen met hun ATC-codes gegeven.

3.2 BEREKENING VAN DE TOTALE VERSTREKTE HOEVEELHEID

Door het koppelen van de hoeveelheid werkzame (of actieve) stof aan het aantal eenheden is de hoeveelheid per stof berekend (stap 4). 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 St. Antonius Ziekenhuis vermeld.

De afgeleverde 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

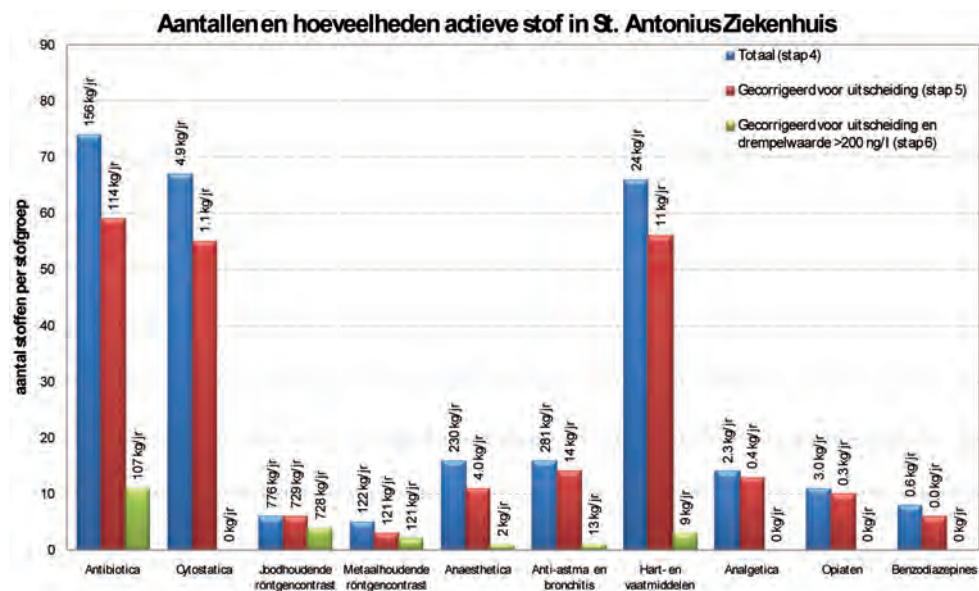
Van alle actieve stoffen in stap 4, zijn in stap 5 de metabolisme data, met name de uitscheidingspercentages, opgezocht. Met deze uitscheidingspercentages kan de geschatte hoeveelheid geneesmiddelen afkomstig uit het ziekenhuis verfijnd worden (gele staven in het staafdiagram van figuur 3.1).

Vervolgens is in stap 6 bepaald of de maximale jaarlijkse concentraties van de actieve stoffen 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 St. Antonius Ziekenhuis te delen door het DWA debiet van RWZI Nieuwegein ($6,0 \times 10^6 \text{ m}^3/\text{jaar}$). 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 Nieuwegein vermeld.

De geneesmiddelen die in het ziekenhuis zijn voorgeschreven en theoretisch in het afvalwater op de rwzi onder de ondergrens van 200 ng/l worden aangetroffen zijn in de verdere beschouwingen niet meer meegenomen. Ook het verbruik in 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 ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS IN HET INFLUENT VAN DE RWZI NIEUWEGEIN 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 St. Antonius Ziekenhuis 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. 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 de cytostatica.

Ten tweede worden er door de apothekers in de woonwijken en apothekhoudende huisartsen geneesmiddelen verstrekt die in de woonwijken worden uitgescheiden. In het bedieningsgebied van de RWZI Nieuwegein bevinden zich 11 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 St. Antonius Ziekenhuis worden aangemerkt. Het SFK had de beschikking over de gegevens van 7 apotheken, van 4 apotheken

ken waren dus geen gebruiksgegevens beschikbaar. De verstrekkingen door deze apotheken is geschat, waarbij is aangenomen dat de verstrekkingen per apotheek ongeveer 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 Nieuwegein 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 1153 kg actieve stof per jaar er 587 kg 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.

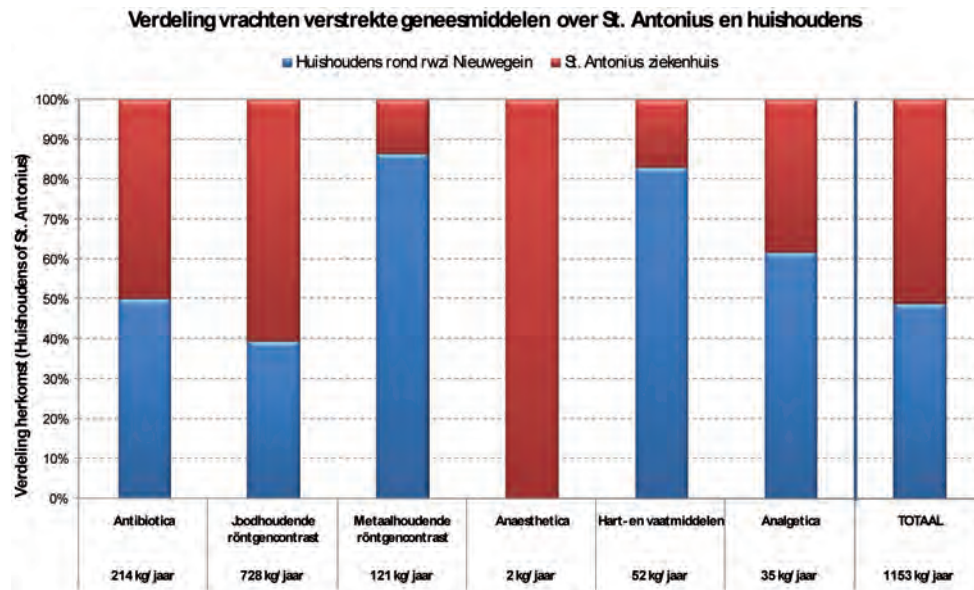
TABEL 3.1 VERDELING TUSSEN WOONWIJK EN ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE NA STAP 6 ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUISRELEVANT ZIJN AANGEMERKT EN IS DE MAXIMALE BIJDRAGE VANUIT HET ZIEKENHUIS

| Verstrekkingen | Vracht RWZI (kg/jr) | Vracht Antonius (kg/jr) | % van totaal | Vracht Huishoudens (kg/jr) | % van totaal |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| Totale vracht | 1153 | 587 | 51% | 566 | 49% |
| Totale vracht excl. Röntgencontrast | 304 | 131 | 43% | 173 | 57% |
| Antibiotica | 214 | 107 | 50% | 107 | 50% |
| Joodhoudend Röntgencontrast | 728 | 440 | 60% | 288 | 40% |
| Metaalhoudend Röntgencontrast | 121 | 16 | 13% | 105 | 87% |
| Anti-astma en bronchitis middel | 2 | 2 | 100% | 0 | 0% |
| Hart- en vaatmiddelen | 52 | 9 | 17% | 44 | 83% |
| Analgetica | 35 | 13 | 38% | 22 | 62% |

3.5 ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN GELEVERDE MIDDELEN

Op basis van de verstrekkingen bij zowel het St. Antonius Ziekenhuis als de apotheken in de woonwijken van het bedieningsgebied van RWZI Nieuwegein is een lijst met 19 actieve stoffen samengesteld die als ziekenhuisrelevant worden aangemerkt voor het St. Antonius Ziekenhuis (tabel 3.2, stap 12 uit figuur 2.1). Actieve stoffen worden als ziekenhuisrelevant beschouwd indien concentraties bij het influent van RWZI Nieuwegein 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 St. Antonius Ziekenhuis.

FIGUUR 3.2 VERDELING TUSSEN WOONWIJK EN ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE NA STAP 6 ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUISRELEVANT ZIJN AANGEMERKT EN IS DE MAXIMALE BIJDRAGE VANUIT HET ZIEKENHUIS



3.6 CONCLUSIES OP BASIS VAN VERSTREKKINGEN

Er zijn vier belangrijke conclusies die getrokken kunnen worden op basis van de geneesmiddelen afleveringen door de (ziekenhuis)apothekers, dit zijn:

- Een deel van de middelen die in het ziekenhuis worden toegediend, worden buiten het ziekenhuis uitgescheiden. Dit gaat met name over poliklinisch toegediende middelen uit de groep van röntgencontrastmiddelen en cytostatica.
- Op basis van de verstrekte middelen in het ziekenhuis en de omliggende woonwijken is de totale vracht geselecteerde actieve stoffen in het influent van de rwzi Nieuwegein 1153 kg/jaar. Deze hoeveelheid is veel groter als ook de meer generieke gebruikte middelen meegenomen worden, maar deze zijn in onderhavige studie buiten beschouwing gelaten.

TABEL 3.2 ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN UIT HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS OP BASIS VAN DE VERSTREKTE MIDDELEN IN 2005 (ZIE TEKST).

| Stofgroep | Actieve stoffen |
|---|--|
| <i>Antibiotica</i> | Amoxicilline, Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Ciprofloxacine, Clavulaanzuur, Flucloxacilline, Gentamicine, Metronidazol en Sulfamethoxazol |
| <i>Cytostatica</i> | Geen |
| <i>Röntgencontrastmiddelen</i> | Amidotrizoaat, Gadolinium (Gd), Jobitridol, Jopromide en Joxitalamaat |
| <i>Anaesthetica</i> | Sevofluraan |
| <i>Anti-astma en bronchitismiddelen</i> | Geen |
| <i>Hart- en vaatmiddelen</i> | Amiodaron ⁵ |
| <i>Analgetica</i> | Paracetamol |
| <i>Opiaten</i> | Geen |
| <i>Benzodiazepines</i> | Geen |

5. Voor het hart- en vaatmiddel amiodaron 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%.

- Van de 1153 kg/jaar actieve stof die binnenkomt op RWZI Nieuwegein is 587 kg/jaar (51%) afkomstig van het St. Antonius ziekenhuis. Dit is opgebouwd uit 440 kg/jaar joodhoudende röntgencontrastmiddelen, 107 kg/jaar antibiotica en 40 kg/jaar aan overige middelen.
- Negentien actieve stoffen worden op basis van verstrekkingen in het ziekenhuis en in de woonwijken als ziekenhuisrelevant aangemerkt, dit zijn: Amoxicilline, Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Clavulaanzuur, Flucloxacilline, Gentamicine, Metronidazol, Sulfamethoxazol, Amidotrizoaat, Gadolinium, Jobitridol, Jopromide, Joxitalamaat, Sevofluraan, Amiodaron5, Paracetamol.

4

ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

In dit hoofdstuk is op basis van de metingen die zijn uitgevoerd in de afvalwaterstromen van het St. Antonius Ziekenhuis en bij de RWZI in Nieuwegein bepaald wat de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen zijn.

4.1 BEMONSTERINGSPLAN

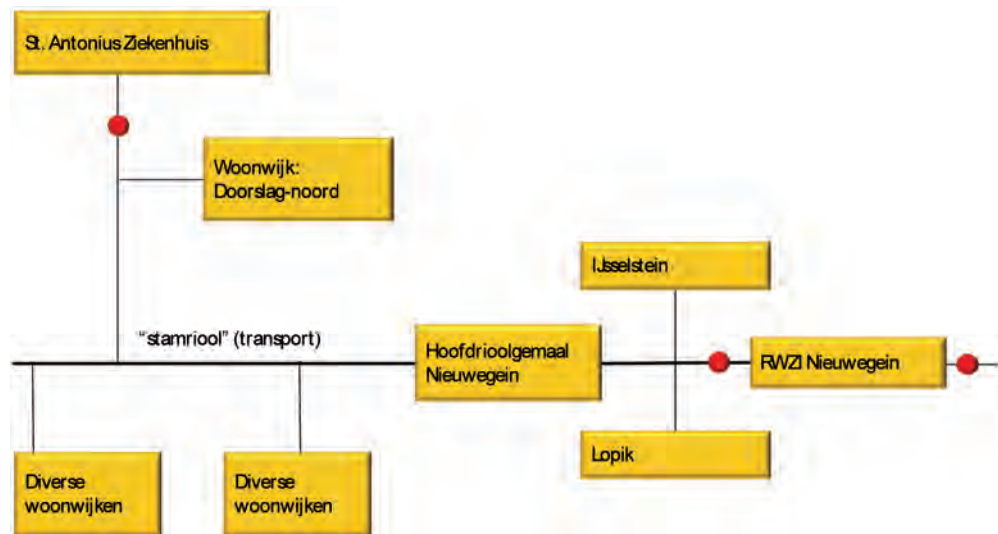
Er hebben 24 uren bemonsteringen van de afvalwaterstromen vanuit het St. Antonius Ziekenhuis plaatsgevonden op 3 plaatsen: het verzamelriool van het St. Antonius Ziekenhuis, het influent en het effluent van RWZI Nieuwegein (Figuur 4.1).

De metingen bij het St. Antonius Ziekenhuis 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 bemonsteringen bij de RWZI Nieuwegein waren, vanwege de regen uitgesteld. Deze bemonsteringen zijn uitgevoerd tijdens droogweer, zodat de invloed van verdunning door neerslag tijdens de metingen minimaal was. De bemonsteringsdata van het in- en effluent van de RWZI waren dinsdag 29 januari, vrijdag 8 en woensdag 13 februari 2008. Op deze dagen is geen neerslag gevallen zoals blijkt uit de neerslaggegevens van het KNMI station in het nabij gelegen De Bilt (www.knmi.nl). De debieten van het influent van de RWZI Nieuwegein waren deze dagen respectievelijk 20.908, 22.663 en 22.260 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 St. Antonius Ziekenhuis 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 St. Antonius Ziekenhuis komt uit de analyse van het aantal verstrekte middelen (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

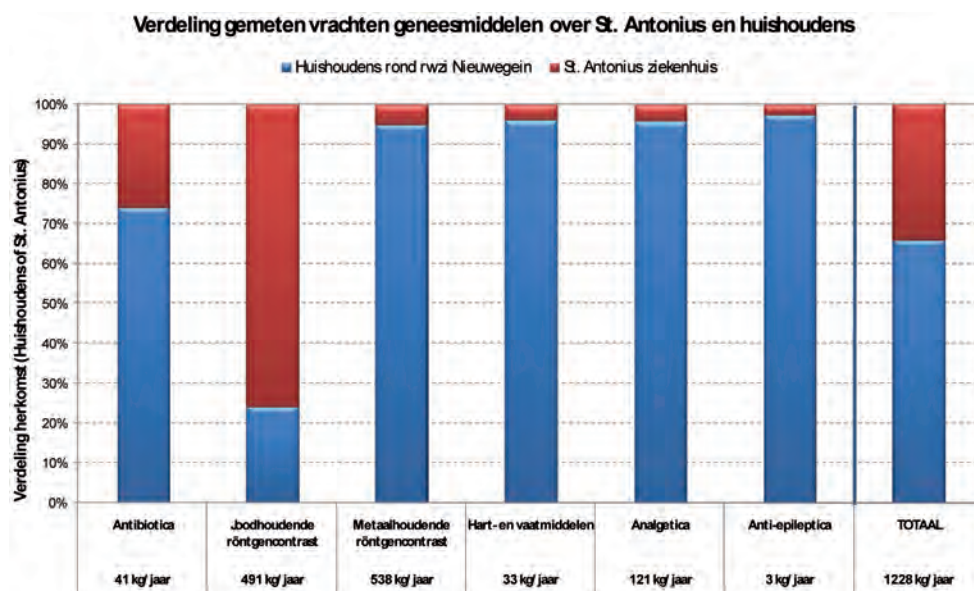
In bijlage 9 is een overzicht gegeven van de concentraties (range en gemiddelde van drie metingen) gedetecteerde actieve stoffen in het afvalwater vanuit het St. Antonius Ziekenhuis en verder stroomafwaarts tot en met het effluent van de zuivering. Van de 80 geanalyseerde actieve stoffen zijn er in totaal 33 aangetroffen op één of meerdere meetpunten, op één of meerdere meetdagen. Bij het influent van RWZI Nieuwegein zijn 23 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 1228 kg actieve stof afkomstig van geneesmiddelen binnen op de RWZI Nieuwegein. Hiervan is 33,8% (414 kg) afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis en 813 kg afkomstig uit de woonwijken. Kanttekening hierbij is wel dat er voor een groot aantal stoffen (al dan niet ziekenhuisrelevant) geen bruikbare analysemethoden beschikbaar zijn. Voor de meer algemeen gebruikte middelen (in huishoudens) zijn meer meetmethoden beschikbaar. 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 NIEUWEGEIN (JANUARI-FEBRUARI 2008)

| Metingen | Vracht RWZI (kg/jr) | Vracht Antonius (kg/jr) | % van totaal | Vracht Huishoudens (kg/jr) | % van totaal |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| Totale vracht | 1228 | 414 | 34% | 813 | 66% |
| Totale vracht excl. Röntgencontrast | 199 | 17 | 9% | 182 | 91% |
| Antibiotica | 41 | 11 | 26% | 31 | 74% |
| Joodhoudend Röntgencontrast | 491 | 371 | 76% | 119 | 24% |
| Metaalhoudend Röntgencontrast | 538 | 26 | 5% | 512 | 95% |
| Hart- en vaatmiddelen | 33 | 1 | 4% | 32 | 96% |
| Analgetica | 121 | 5 | 4% | 116 | 96% |
| Overig | 3 | 0 | 3% | 3 | 97% |

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



4.3 ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

Op basis van de metingen in het afvalwater van het St. Antonius Ziekenhuis en in het influent van de RWZI Nieuwegein, zijn 6 stoffen als ziekenhuisrelevant aan te merken. Dit zijn de stoffen die voor meer dan 20% afkomstig zijn uit het St. Antonius Ziekenhuis. Deze geneesmiddelen zijn gegeven in tabel 4.2.

TABEL 4.2 ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN UIT HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS OP BASIS VAN DE METINGEN IN JANUARI EN FEBRUARI 2008 (ZIE TEKST)

| Stofgroep | Actieve stoffen |
|---|---|
| <i>Antibiotica</i> | Erythromycine, Ciprofloxacine en Trimethoprim |
| <i>Cytostatica</i> | geen |
| <i>Röntgencontrastmiddelen</i> | Gd, Jopromide 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 uit het analysepakket van TZW (zie ook paragraaf 4.2)

4.3 CONCLUSIES OP BASIS VAN METINGEN

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

- Van de 19 ziekenhuis relevante stoffen konden er acht geanalyseerd worden bij TZW. Daarnaast zijn 72 andere geneesmiddelen geanalyseerd.
- Op basis van de metingen in het afvalwater van het St. Antonius ziekenhuis en in het influent van de RWZI Nieuwegein zijn zes stoffen als ziekenhuisrelevant aan te merken, dit zijn: erythromycine, ciprofloxacine, trimethoprim, Gd, Jopromide en Joxitalamaat.
- Op basis van de metingen komt in totaal 1228 kg actieve stof afkomstig van geneesmiddelen binnen op de RWZI Nieuwegein.
- Hiervan is 414 kg/jaar (34%) afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis en 813 kg/jaar afkomstig uit woonwijken. Van de vracht uit het ziekenhuis zijn 371 kg/jaar joodhoudende röntgencontrastmiddelen, 26 kg/jaar metaalhoudende röntgencontrastmiddelen, 11 kg/jaar antibiotica en 6 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

VERWIJDERING GENEESMIDDELEN OP RWZI NIEUWEGEIN

5.1 UITKOMSTEN METINGEN

RWZI Nieuwegein 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 Nieuwegein 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 Nieuwegein 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 1228 kg, na zuivering door de rwzi bedraagt deze vracht nog 309 kg aan geneesmiddelen¹. 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 röntgencontrastmiddelen en analgetica blijken voor 71-89% verwijderd te worden, de antibiotica worden beperkt verwijderd. De hart- en vaatmiddelen en het anti-epilepticum carbamazepine (vooral afkomstig uit woonwijken) worden nauwelijks tot niet verwijderd in de rwzi Nieuwegein.

5.2 CONCLUSIES VERWIJDERINGSRENDEMENT

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

- De totale vracht aan geneesmiddelen die in het influent boven de detectielimiet wordt aan getroffen is 1228 kg/jaar, na zuivering door de rwzi bedraagt deze vracht nog 308 kg/jaar aan geneesmiddelen.

6. 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.

- Met name de röntgencontrastmiddelen en analgetica blijken tot 90% verwijderd te worden in de rwzi, hart- en vaatmiddelen en antibiotica worden niet of voor minder dan 25% verwijderd. Hierdoor neemt het relatieve aandeel van antibiotica en hart- en vaatmiddelen in het effluent toe.
- Het anti-epilepticum carbamazepine wordt niet verwijderd in de rwzi Nieuwegein. De verwijdering van de totale gemeten vracht aan geneesmiddelen is op de rwzi Nieuwegein 75%, een reductie van 1228 kg/jaar in het influent naar 309 kg/jaar in het effluent.

TABEL 5.1 VERWIJDERINGSPERCENTAGE (RANGE EN GEMIDDELDE) RWZI NIEUWEGEIN VOOR GEDETECTEERDE ACTIEVE STOFFEN IN INFLUENT RWZI

| Actieve stof | Vracht influent (g/dag) Range (gemiddelde) | Vracht effluent (g/dag) Range (gemiddelde) | % verwijderde vracht Range (gemiddelde)* |
|--------------------------------|---|---|---|
| Antibiotica | | | |
| Azithromycine | 5,0-6,5 (5,8) | 7,9-9,2 (8,8) | <0 (<0) |
| Ciprofloxacin**** | 20,4-31,2 (24,2) | <4,2-10,0 (<6,2) | 67,9 - >80,0 (>75,2) |
| Clarithromycine | 7,7-8,7 (8,3) | 3,6-8,5 (5,4) | 2,6 - 54,1 (36,0) |
| Erythromycine** | 19,7-26,7 (22,4) | 40,8-69,0 (57,5) | <0 (<0) |
| Norfloxacin | <8,4-21,8 (<13,1) | <4,2-<4,5 (<4,4) | 50 - >79,6 (>59,9) |
| Sulfamethoxazol*** | 18,6-22,3 (20,3) | <2,2-5,2 (<3,2) | 71,9 - >90,0 (>83,5) |
| Sulfapyridine | 10,0-10,9 (10,5) | <2,1-<2,3 (<2,2) | >78,7 - >79,2 (>79,0) |
| Trimethoprim** | 8,2-10,0 (8,9) | 4,4-6,3 (5,6) | 24,3 - 56, (35,9) |
| Röntgencontrastmiddelen | | | |
| Amidotrizoinezuur*** | <2,1-16,5 (<7,5) | <4,2-4,5 (<4,4) | <0 - 73,0 (<0) |
| Ba | 1359,8-1558,2 (1460,5) | <209,1-<226,6 (<219,4) | >83,3 - >85,7 (>84,9) |
| Gd**,*** | 12,9-13,8 (13,3) | 3,1-12,9 (7,9) | 1,7 - 77,3 (40,1) |
| Jodipamide | <2,1-2,3 (<2,2) | <4,2-<4,5 (<4,4) | <0 (<0) |
| Johexol | <2,3-21,1 (<9,5) | <4,2-7,1 (<5,3) | <0 - 66,3 (<0) |
| Jopromide**,*** | 961,8-1722,4 (1317,7) | 190,3-521,2 (363,3) | 69,7 - 80,2 (73,4) |
| Joxitalamaat**,*** | 4,2-12,9 (7,8) | <4,2-29,5 (<13,8) | <0 - 39,7 (<0) |
| Analgetica | | | |
| Diclofenac | <4,5-7,1 (<6,2) | 4,1-7,7 (5,6) | <0-41,9 (6,0) |
| Ibuprofen | 158,9-210,8 (184,8) | 8,6-12,0 (10,6) | 93,0 - 95,9 (94,1) |
| Naproxen | 131,4-148,4 (140,8) | 10,9-31,2 (19,0) | 78,1-92,7 (86,5) |
| Hart- en vaatmiddelen | | | |
| Atenolol | 25,1-27,2 (26,3) | 10,9-15,2 (13,4) | 44,2-56,7 (49,4) |
| Gemfibrozil | 13,8-18,6 (16,7) | 16,1-26,7 (19,7) | <0-13,5 (<0) |
| Metoprolol | 20,9-24,9 (22,7) | 16,5-37,8 (29,5) | <0-21,0 (<0) |
| Propranolol | <4,2-<4,5 (<4,4) | <2,1-2,4 (<2,3) | 45,0-50,0 (48,3) |
| Sotalol | 24,9-26,7 (25,6) | 24,9-29,3 (27,7) | <0-0 (<0) |
| Overige geneesmiddelen | | | |
| Carbamazepine | 7,5-9,3 (8,6) | 9,1-10,7 (9,7) | <0-0 (<0) |

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

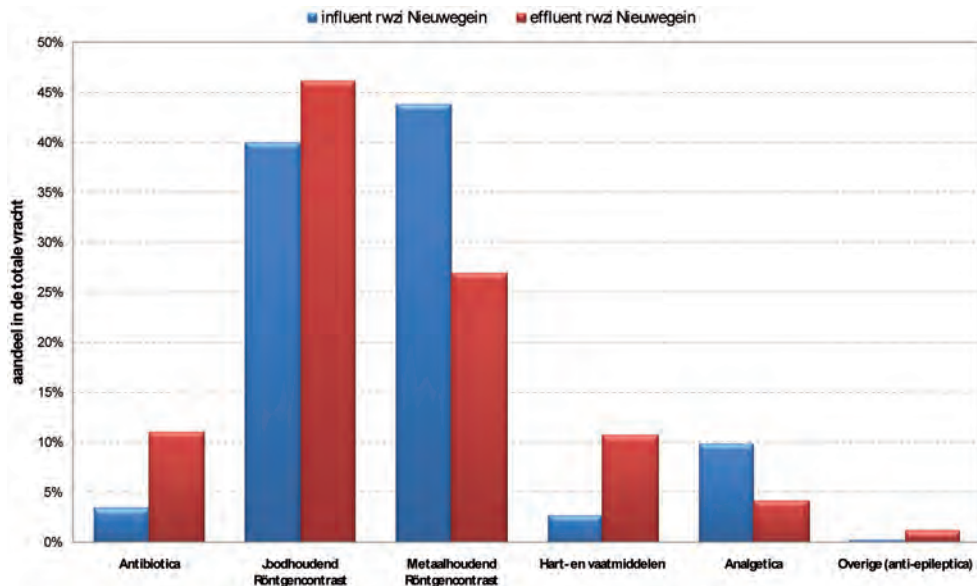
** Stoffen aangegeven met ** zijn ziekenhuisrelevant op basis van metingen (tabel 4.1)

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

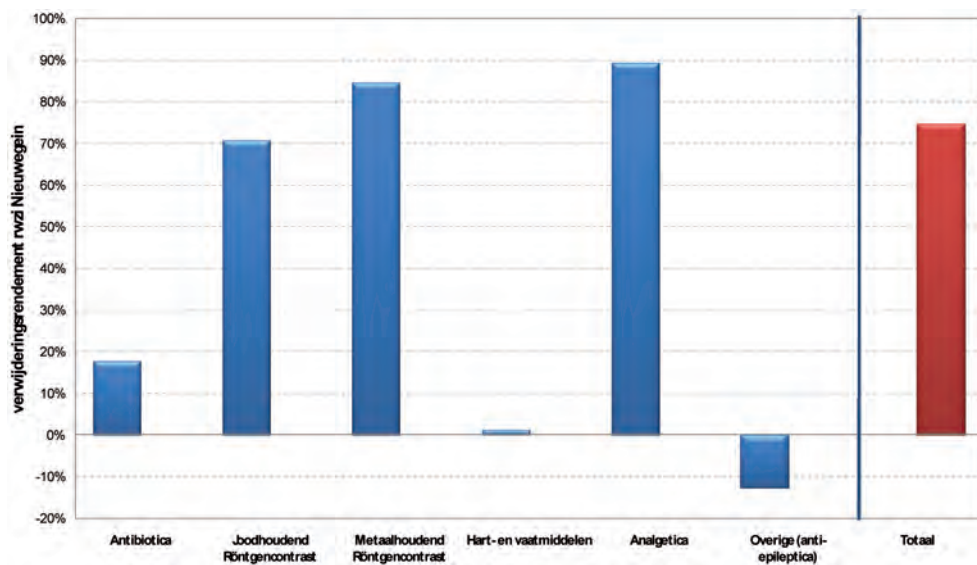
TABEL 5.2 GEMIDDELDE VERDELING VAN DE GENEESMIDDELEN VRACHT PER STOFGROEP IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN EN HET GEMIDDELDE VERWIJDERINGSRENDEMENT.

| | vracht (kg/jaar) | | aandeel van totaal per stofgroep | | Verwijderingsrendement |
|--|------------------|----------|----------------------------------|----------|------------------------|
| | influent | effluent | influent | effluent | |
| Antibiotica | 41 | 34 | 3% | 11% | 18% |
| Joodhoudende röntgencontrastmiddelen | 491 | 143 | 40% | 46% | 71% |
| Metaalhoudende röntgencontrastmiddelen | 538 | 83 | 44% | 27% | 85% |
| Hart- en vaatmiddelen | 33 | 33 | 3% | 11% | 1% |
| Analgetica | 121 | 13 | 10% | 4% | 89% |
| Overige geneesmiddelen (anti-epileptica) | 3 | 4 | 0% | 1% | -13% |
| Totaal | 1228 | 309 | | | 75% |

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



FIGUUR 5.2 GEMIDDELD VERWIJDERINGSRENDEMENT PER GENEESMIDDELENGROEP OP DE RWZI NIEUWEGEIN



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 metabolieten.

Inzicht in de aanwezigheid van metabolieten is van belang omdat naast de actieve moederstof er ook actieve metabolieten 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 metabolieten kennen. Deze metabolieten 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 DDD⁷. 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-

7. 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 NIEUWEGEIN (STAP 19)

Van de daadwerkelijk aangetroffen geneesmiddelen bij de RWZI Nieuwegein 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 (metoprolol, atenolol, sotalol). 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 en het hart- en vaatmiddel gemfibrozil. 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 NIEUWEGEIN. DE MILIEURISICO-INDEX IS GEBASEERD OP DE BEREKENDE VRACHTEN EN DE DDD.

| Actieve stof | Stofgroep | Vrachten (g/jaar) | DDD (g/jaar) | Milieurisico index (personen) |
|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------|-------------------------------|
| Metoprolol | Hart- en vaatmiddelen | 10.750 | 55 | 196 |
| Atenolol | Hart- en vaatmiddelen | 4.876 | 27 | 178 |
| Sotalol | Hart- en vaatmiddelen | 10.115 | 58 | 173 |
| Erythromycine | Antibiotica | 20.990 | 365 | 58 |
| Diclofenac | Analgetica | 2.060 | 37 | 56 |
| Naproxen | Analgetica | 6.934 | 183 | 38 |
| Azithromycine | Antibiotica | 3.195 | 110 | 29 |
| Gemfibrozil | Hart- en vaatmiddelen | 7.194 | 438 | 16 |
| Propranolol | Hart- en vaatmiddelen | 828 | 58 | 14 |
| Trimethoprim | Antibiotica | 2.037 | 146 | 14 |
| Clarithromycine | Antibiotica | 1.958 | 183 | 11 |
| Carbamazepine | Anti-epileptica | 3.538 | 365 | 10 |
| Ibuprofen | Analgetica | 3.858 | 438 | 9 |
| Ciprofloxacin | Antibiotica | 2.279 | 365 | 6 |
| Sulfamethoxazol | Antibiotica | 1.183 | 730 | 2 |
| Amidotrizoïnezuur | Röntgencontrastmiddelen | 1.602 | n/b | - |
| Gd | Röntgencontrastmiddelen | 2.874 | n/b | - |
| Ioexol | Röntgencontrastmiddelen | 1.927 | n/b | - |
| Iopromide | Röntgencontrastmiddelen | 132.608 | n/b | - |
| Ioxitalamic Acid | Röntgencontrastmiddelen | 5.041 | 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 met name bètablokkers hoog scoren en dat daarom de emissie van deze stoffen naar het milieu zou moeten worden voorkomen.

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 St. Antonius Ziekenhuis (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 St. Antonius Ziekenhuis en in het influent van RWZI Nieuwegein, 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 VERSTREKKINGEN, METINGEN 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.) | Niet aangetroffen in influent (N.A.) of niet opgenomen in meetpakket (N.G.) |

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

| Stofgroep Actieve stof | Ziekenhuisrelevantie op basis van ... | | |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | Deel A Verg(h)ulde Pillen | Verstrekkingen (H3) ^a | Metingen (H4) ^{b, c} |
| Antibiotica | | | |
| Amoxicilline | | | N.A. |
| Cefazoline | | | N.G. |
| Cefotaxim | | | N.G. |
| Ceftazidim | | | N.G. |
| Cefuroxim | | | N.G. |
| Ciprofloxacine | | | |
| Clavulaanzuur | | | N.G. |
| Erythromycine | | B.D. | |
| Flucloxacilline | | | N.G. |
| Gentamicine | | | N.G. |
| Metronidazol | | | N.A. |
| Sulfamethoxazol | | | |
| Trimethoprim | | B.D. | |
| Cytostatica | | B.D. | N.A./N.G. |
| Röntgencontrastmiddelen | | | |
| Amidotrizoaat | | | |
| Gd | | | |
| Jobitridol | | | N.G. |
| Jopromide | | | |
| Joxitalaminezuur | | | |
| Anaesthetica | | | N.G. |
| Sevofluraan | | | N.G. |
| Anti-astma en bronchitismiddelen | | B.D. | N.A./N.G. |
| Hart- en vaatmiddelen | | | |
| Amiodaron | | | 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 St. Antonius Ziekenhuis met betrekking tot de ziekenhuisrelevantie. De stofgroepen zijn geselecteerd op basis van deel A van Verg(h)ulde Pillen. Andere stofgroepen, zoals spijsverteringsmiddelen, 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 St. Antonius Ziekenhuis. Bij de twee verschillende methoden van onderzoek wordt de relevantie van antibiotica hoog ingeschat. Met name het middel ciprofloxacin, 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:

- Amoxicilline, behorende tot de breed spectrum penicillinen, werkzaam tegen zowel grampositieve als gramnegatieve micro-organismen;
- Clavulaanzuur is een β -lactamaseremmer. Door de combinatie met clavulaanzuur wordt amoxicilline beschermd tegen afbraak door de meeste algemeen voorkomende β -lactamase. Hierdoor wordt het spectrum van amoxicilline uitgebreid;
- Cefuroxim, cefazolin, cefotaxim en ceftazidim behoren tot de cefalosporinen en zijn werkzaam tegen zowel grampositieve als gramnegatieve micro-organismen;
- Erythromycine, behorende tot de macroliden, is een bacteriostatisch antibioticum dat met name werkzaam is tegen grampositieve bacteriën, de meeste gramnegatieve bacteriën zijn ongevoelig;
- Flucloxacilline, behorende tot de smal spectrum penicillinen, werkzaam tegen grampositieve micro-organismen, met name Staphylococci;
- Gentamicine, behorende tot aminoglycosiden, werkzaam tegen breed spectrum van aërobe gramnegatieve micro-organismen; en
- Metronidazol, dat wordt toegepast bij infecties veroorzaakt door protozoën;
- Trimethoprim en sulfamethoxazol zijn sulfonamides; de werking berust op blokkering van het enzym dihydrofoliumzuurreductase, waardoor de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur in de bacterie wordt voorkomen. Trimethoprim is actief tegen vele grampositieve en gramnegatieve micro-organismen;

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 Nieuwegein 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 Nieuwegein 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.

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 joxitalaminezuur en jopromide) worden in het zie-

kenhuis uitgescheiden. Maar ook het metaalhoudende röntgencontrastmiddel (Gd) wordt voornamelijk in het ziekenhuis uitgescheiden. Het metaalhoudende röntgencontrastmiddel bariumsulfaat, met een totale vracht in het influent van 533 kg/jaar, wordt vooral in de woonwijken uitgescheiden.

In het St. Antonius Ziekenhuis is geen bariumafscheidingstoilet aanwezig. Indien een dergelijk toilet geplaatst zou worden en patiënten geadviseerd wordt hier gebruik van te maken, kan de hoeveelheid barium in het effluent van RWZI Nieuwegein 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 St. Antonius Ziekenhuis worden op basis van de verstrekkingen deze middelen niet als ziekenhuisrelevant aangemerkt. De geschatte concentratie lidocaine (179 ng/l) afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis is niet hoger dan de drempelwaarde (200 ng/l). Propofol komt eveneens niet boven deze drempelwaarde, omdat deze stof slechts voor 0,3% wordt uitgescheiden door het menselijk lichaam. Sevofluraan, een stof die in gasfase wordt gebruikt door anaesthesisten, wordt wel als ziekenhuisrelevant aangemerkt. De verwachting is echter dat de geschatte concentratie in het influent van de RWZI in Nieuwegein te hoog is. Dit omdat de stof als gasfase via de longen wordt toegediend en niet oraal. Anaesthetica waren niet opgenomen in het analysepakket. 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 verstrekkingen en is ook niet aangetroffen in het influent van RWZI Nieuwegein. Alle andere anti-astma en bronchitismiddelen worden ook beneden de drempelwaarde in het influent van de RWZI ingeschat op basis van de verstrekkingen in het ziekenhuis. 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 St. Antonius Ziekenhuis en een aantal ervan zijn ook aangetroffen in zowel het influent als het effluent van RWZI Nieuwegein. Echter het merendeel van deze stoffen is voor meer dan 95% afkomstig uit de woonwijken, waardoor de stoffen niet ziekenhuisrelevant zijn.

Uit de pilotstudie bij het St. Antonius Ziekenhuis komt alleen de stof amiodaron naar voren als ziekenhuisrelevant op basis van de verstrekkingen. Amiodaron is een middel dat gebruikt wordt bij hartritme stoornissen en zal daarom ook veel in de woonwijken worden toegediend. Van deze stof zijn geen verbruiksgegevens bij het SFK opgevraagd. Het is aannemelijk dat het percentage dat vanuit het ziekenhuis komt lager is dan 20%. Daardoor is deze stof waarschijnlijk niet ziekenhuisrelevant.

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 St. Antonius Ziekenhuis blijkt paracetamol inderdaad ziekenhuisrelevant (op basis van de verstrekkingen in 2005). Op basis van de metingen zijn de analgetica niet ziekenhuisrelevant, omdat >95% van de stoffen afkomstig is uit de woonwijken.

7.3.8 OPIATEN

Op basis van de resultaten van deze studie kan gesteld worden dat opiaten niet ziekenhuisrelevant zijn bij het St. Antonius Ziekenhuis. 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 verstrekkingen 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 Nieuwegein 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 St. Antonius Ziekenhuis worden deze stoffen echter niet als ziekenhuisrelevant aangemerkt. De geschatte concentraties op basis van de verstrekkingen in 2005 blijven beneden de drempelwaarde en het geanalyseerde benzodiazepine (diazepam) is op geen enkele locatie in de afvalwaterstromen vanuit het St. Antonius Ziekenhuis aangetroffen.

7.4 OMVANG EMISSIE

Op basis van de verstrekte geneesmiddelen in 2005 is berekend dat per jaar 1153 kg geneesmiddelen via het afvalwater bij rwzi Nieuwegein aankomt. Daarvan is 51% afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis. Als röntgencontrastmiddelen buiten beschouwing worden gelaten is de vracht 304 kg per jaar, waarvan 43% afkomstig is van het St. Antonius Ziekenhuis (Hoofdstuk 3).

Op basis van de metingen in 2008 aan een beperkt aantal geneesmiddelen (80) is bepaald dat per jaar 1228 kg geneesmiddelen via het afvalwater op de rwzi Nieuwegein terecht komt. Daarvan komt op basis van dezelfde metingen 34% uit het St. Antonius Ziekenhuis. Als hierbij de röntgencontrastmiddelen buiten beschouwing worden gelaten, is de vracht 199 kg per jaar, waarvan 9% afkomstig is van het St. Antonius Ziekenhuis (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.

De conclusie is dat de emissie naar de rwzi Nieuwegein voor alle geselecteerde ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van verstrekkingen 1153 kg per jaar is. Op basis van metingen bedraagt deze voor een beperkt aantal stoffen (80) 1228 kg/jaar. Op basis van verstrekkingen en van metingen is respectievelijk 51% en 34% afkomstig van het ziekenhuis. Röntgencontrastmiddelen hebben een belangrijk aandeel in de totale vracht, als deze buiten beschouwing worden gelaten bedraagt per jaar de omvang van de emissie naar rwzi Nieuwegein op basis van verstrekkingen 304 kg en op basis van metingen 199 kg per jaar, waarbij respectievelijk 43% en 9% rechtstreeks afkomstig is van het St. Antonius Ziekenhuis.

Een deel van de geneesmiddelen wordt op de rwzi Nieuwegein niet verwijderd en worden met het gezuiverde afvalwater (effluent) van de rwzi geloosd op het ontvangende oppervlaktewater. In totaal wordt per jaar van de 1228 kg die is gemeten in het influent van de rwzi 919 kg verwijderd en blijft er minimaal 309 kg over die met het effluent wordt geloosd. Van de totale 309 kg zijn de (jood- en metaalhoudende) röntgencontrastmiddelen met 73% (226 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 Nieuwegein geldt dat de omvang van de emissie vanuit het ziekenhuis op basis van deze studie voor alle middelen 34% of hoger is. Röntgencontrastmiddelen hebben hier een belangrijk aandeel in en als deze buiten beschouwing zouden worden gelaten is het aandeel meer dan 9%. 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 St. Antonius Ziekenhuis en de rwzi Nieuwegein 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 urinescheidingstoiletten. Daarnaast is een inschatting gepresenteerd van de kosten die gemaakt moeten worden op de rwzi Nieuwegein bij zo volledig mogelijke verwijdering van geneesmiddelen uit al het effluent.

St. Antonius Ziekenhuis

In het St. Antonius Ziekenhuis wordt in totaal 86.000 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 860 m³ urine per jaar wordt ingezameld.

Het aantal verpleegbedden in het St. Antonius Ziekenhuis is 580. 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 464 toiletten voor het hele ziekenhuis.

RWZI Nieuwegein

De rwzi Nieuwegein is ontworpen op een capaciteit van 160.000 i.e., met een dwa^s stroom van 6.000.000 m³ per jaar, met een dwa-debiet van 1.027 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 opties.

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

Hierbij wordt uitgegaan van lokale behandeling van het ziekenhuisafvalwater (zonder keukens en laboratoria) met behulp van een biologische zuivering (Membraan BioReactor, MBR) + ozon/actiefkoolbehandeling. Op basis van gegevens van vergelijkbare studies⁹ 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 St. Antonius Ziekenhuis worden daarmee geschat op €2,50 per m³ ziekenhuisafvalwater per jaar, wat neerkomt op €215.000 per jaar voor zuivering van het afvalwater van het St. Antonius Ziekenhuis.

8.2.2 MAATREGEL 2: GESCHIEDEN 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 urinescheidingsstoiletten. Uit deel A van deze studie is gebleken dat (1) po's en mobiele toiletten in relatie tot (2) het plaatsen van urinescheidingsstoiletten leidt tot lagere kosten. Voor de situatie bij het St. Antonius Ziekenhuis wordt uitgegaan van (2) urinescheidingsstoiletten, 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 464 urinescheidingsstoiletten en urinoirs, extra transportleidingen voor urine en opslagcapaciteit voor urine. Op basis van recente studies¹⁰ is het kosten-niveau 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 €464.000 en de bijbehorende jaarlijkse kosten worden geschat op €46.400 per jaar. Dit komt voor 860 m³ urine per jaar uit op €54/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 Sleen¹¹ 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.

9. 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.
10. 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.
11. Grontmij/Waterschap Velt&Vecht/STOWA (2008). Resultaten proefonderzoek naar de verwijdering geneesmiddelen uit urine van de locatie de Schoel in Sleen.

Vanwege de beperkte schaalgrootte wordt geschat dat biologische behandeling van de urine 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 (€54/m³) én de kosten voor verwijdering van geneesmiddelen uit urine (€10/m³), komen de kosten voor gescheiden inzameling en zuivering van urine uit op €64/m³ ziekenhuis urine per jaar. Dit zou voor het St. Antonius Ziekenhuis uitkomen op jaarlijkse kosten van €55.000 voor inzameling en zuivering van urine.

8.2.3 MAATREGEL 3: VERGAANDE ZUIVERING VAN HET EFFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN.

Voor verwijdering van geneesmiddelen uit het effluent van rwzi Nieuwegein 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 Nieuwegein zou daarmee uitkomen op €1.440.000 aan kosten per jaar.

8.3 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT PER MAATREGEL

Op grond van bovenstaande uitgangspunten kunnen de kosten voor de verschillende maatregelen 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 St. Antonius Ziekenhuis met 580 bedden en de rwzi Nieuwegein met 160.000 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 34% 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 34% 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 25% (namelijk 75% van 34%) 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 Nieuwegein | € 1.440.000 | 85% | 2,7 |
| Afvalwater St. Antonius ziekenhuis | € 215.000 | 34% | 1,0 |
| Urine St. Antonius ziekenhuis | € 55.000 | 25% | 0,3 |

8.4 OVERWEGINGEN EN CONCLUSIES

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 St. Antonius Ziekenhuis het laagst uitkomen. Daarbij wordt maximaal 34% 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 | Hoog | N.A. |
| Anti-astma en bronchitismiddelen | B.D. | 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 St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein wordt geconcludeerd dat:

- Op basis van verstrekte middelen (gegevens 2005) 1153 kg aan geneesmiddelen per jaar in het afvalwater op de rwzi Nieuwegein aanwezig zijn. Daarbij zijn alleen die geneesmiddelen meegewogen waarvan de vracht vanuit het ziekenhuis op de rwzi een concentratie hoger dan 200 ng/l laat zien. Van deze stoffen blijkt 51% (587 kg/jaar) verstrekt en uitgescheiden te zijn in het St. Antonius Ziekenhuis (hoofdstuk 3).
- Op basis van de metingen aan 80 stoffen de geneesmiddelen vracht bij RWZI Nieuwegein berekend is op 1228 kg per jaar. Hiervan komt 34% (414 kg/jaar) uit het ziekenhuis (hoofdstuk 4).
- Op de rwzi 75% van de gemeten geneesmiddelen verwijderd wordt en via het effluent ten minste 309 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 78% en in het rwzi-influent 74%.
 - op basis van metingen in het ziekenhuisafvalwater 96% en in het rwzi-influent 84%.
 - door de zuivering van rwzi Nieuwegein verandert deze verhouding en bestaat de geneesmiddelenvracht in het geloosde effluent voor 64% 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 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 milieucompartmenten 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 worden¹²:

- Gescheiden inzameling en zuivering van urine uit het ziekenhuis. De kosten hiervoor zijn geschat op 55 k€/jaar, waarbij de vracht aan geneesmiddelen met 25% kan worden gereduceerd. De emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater kan hiermee met 56 kg/jaar verlaagd worden.
- Zuivering van het afvalwater van het St. Antonius Ziekenhuis. De kosten hiervoor zijn geschat op 215 k€/jaar, waarbij de vracht aan geneesmiddelen met 34% kan worden gereduceerd. In het oppervlaktewater zal daardoor 77 kg/jaar minder terecht komen.
- Vergaande zuivering van het effluent van rwzi Nieuwegein. De kosten hiervoor bedragen circa 1,4 M€/jaar, waarmee 85% van de geneesmiddelen verwijderd kan worden. Dit komt overeen met een reductie van de emissie naar het oppervlaktewater van 191 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 Nieuwegein 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-

12. 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 |
| | Cefuroxim | | Bariumsulfaat |
| | Chlooramfenicol | | Gadopentotinezuur |
| | Ciprofloxacine | | Jodixanol |
| | Claritromycine | | Jodopramide |
| | Clindamycine | | Johexol |
| | Erythromycine | | 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 |
| Analgetica | Acetylsalicylzuur | | Remifentanyl |
| | Diclofenac | | Sufentanyl |
| | Ibuprofen | | Tramadol |
| | Naproxen | Benzadiapines | |
| | Paracetamol | | |

BIJLAGE 2

KENGETALLEN ST. ANTONIUS

ZIEKENHUIS EN RWZI NIEUWEGEIN

Het St. Antonius ziekenhuis

Het St. Antonius Ziekenhuis wordt voor deze studie beschouwd als een groot regionaal ziekenhuis. Het ziekenhuis werd geopend in 1910 in Utrecht en verhuisde in 1938 naar Nieuwegein. In 2002 hebben het St. Antonius Ziekenhuis en Mesos Medisch Centrum de AntoniusMesosGroep gevormd. Vrijwel alle specialismen zijn vertegenwoordigd in het ziekenhuis. Landelijk is het ziekenhuis bekend vanwege de behandeling van patiënten met hart-, vaat- en longziekten. In het ziekenhuis werken ruim 2600 medewerkers.

Het St. Antonius Ziekenhuis draagt kwaliteit in een hoog vaandel. Het is in het bezit van het kwaliteitscertificaat voor ziekenhuizen, de NIAZ-certificering. Het ziekenhuis heeft tevens drie Smiley's ontvangen van de vereniging Kind en Ziekenhuis, die dit keurmerk toekent aan ziekenhuizen die zich positief onderscheiden door hun kindgerichte voorzieningen. Daarnaast is het St. Antonius Ziekenhuis het eerste ziekenhuis met TNO-keur voor medische ruimten en beschikt de afdeling Vastgoed & Techniek over ISO9001 certificering.

Tot slot staan in tabel B12.1 nog een aantal kentallen van het St. Antonius Ziekenhuis in 2005 en 2006 (Jaardocument 2006, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein).

TABEL B12.1 KENGETALLEN VAN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS IN 2005 EN 2006 (JAARDOCUMENT 2006, ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS NIEUWEGEIN)

| | 2006 | 2005 |
|--|---------|---------|
| Aantal bedden | 580 | |
| Gemiddelde verpleegduur: | 6,6 | 7,0 |
| Opnames excl. overnamen en dagverpleging: | 24.102 | 22.481 |
| 1 ^e polikliniekbezoeken: | 128.806 | 126.787 |
| Overige polikliniekbezoeken: | 196.788 | 191.916 |
| Dagverplegingen of deeltijdbehandelingen: | 23.846 | 23.333 |
| Klinische verpleegdagen | 158.990 | 157.545 |
| Aantal personeelsleden in loondienst excl. Medisch specialisten op 31 december | 3.132 | 2.860 |
| Aantal medisch specialisten (loondienst + inhuur + vrij beroep) op 31 december | 180 | 181 |

RWZI Nieuwegein

Het afvalwater van het St. Antonius ziekenhuis wordt geloosd op de rwzi Nieuwegein. Deze rwzi bestaat uit een biologische zuivering met een carrousel beluchtingscircuit en een voorbezinktank. Er vindt chemische defosfatering plaats. Enkele kentallen van RWZI Nieuwegein staan in tabel B12.2.

TABEL B12.2 KENGETALLEN VAN RWZI NIEUWEGEIN 2005

| | |
|---|---------------------|
| Ontwerpcapaciteit | |
| Belasting (i.e.) | 158.824 |
| Maximaal debiet (m ³ /h) | 3.500 |
| Jaardebiet (DWA) (m ³ /jaar) | 6,0x10 ⁶ |
| Werkelijke belasting | |
| Behandeld afvalwater (m ³ /jaar) | 9.343.840 |
| Zuiveringsprestaties | |
| BZV-verwijdering | 95% |
| CZV-verwijdering | 84% |
| N-verwijdering | 73% |
| P-verwijdering | 83% |
| Opgeloste bestanddelen effluent (mg/l) | 35,9 |

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> |
| Aciclovir | J05AB01/S01AD03 | Hydroxychloroquine | P01BA02 |
| Amfotericine B | J02AA01 | Imipenem | J01DH51 |
| Amikacine | J01GB06 | Immunoglobuline G | J06B... |
| Amoxicilline | J01CA04/J01CR02 | Infanrix | J07CA.. |
| Atovaquon | P01AX06 | Influenzavaccin | J07BB02 |
| Azitromycine | J01FA10 | Isoniazide | J04AC01 |
| Benzathine benzylpenicillin | J01CE08 | Itraconazol | J02AC02 |
| Benzylpenicillin | J01CE01 | Ivermectine | P02CF01 |
| CAPD-antibioticumset | - | Kinine | P01BC01 |
| Cefalexine | J01DB01 | Lamivudine | J05AF05/AR01/02/04/05 |
| Cefazoline | J01DB04 | Mebendazol | P02CA01 |
| Cefotaxim | J01DD01 | Meropenem | J01DH02 |
| Ceftazidim | J01DD02 | Metronidazol | P01AB01 |
| Ceftriaxon | J01DD04 | Norfloxacin | J01MA06 |
| Cefuroxim | J01DC02 | Ofloxacin | S01AX11 |
| Chlooramfenicol | S01AA01 | Oseltamivir | J05AH02 |
| Ciprofloxacin | J01MA02 | Oxytetracycline | S01CA03 |
| Claritromycine | J01FA09 | Pentamidine di-isetionaat | P01CX01 |
| Clavulaanzuur | J01CR02 | Piperacilline | J01CA12/J01CR05 |
| Clindamycine | J01FF01 | Pneumokokkenvaccin | J07AL01 |
| Colistine | J01XB01 | Polymyxine B | S01CA03 |
| Demeclocycline | J01AA01 | Proguanilhydrochloride | P01BB01/51 |
| Dexamethason | S01CA01 | Pyrazinamide | J04AK01 |
| Doxycycline | J01AA02 | Rifampicine | J04AB02 |
| DTP vaccin | J07... | Streptomycine | J01GA01/02 |
| Erytromycine | J01FA01 | Sulfamethoxazol | J01EE01 |
| Ethambutol | J04AK02 | Tazobactam | J01CR05 |
| Feneticilline | J01CE05 | Teicoplanine | J01XA02 |
| Flucloxacilline | J01CF05 | Tetanusvaccin | J07AM01 |
| Fluconazol | J02AC01 | Tetracycline | J01AA07 |
| Fusidinezuur | S01AA13 | Tinidazol | P01AB02 |
| Ganciclovir | J05AB06 | Tobramycine | J01GB01 |
| Gentamicine | J01GB03 | Trimethoprim | J01EA01/EE01/02/03/04/05/07 |
| Haemophilus influenzae B-vaccin | J07AG01 | Valaciclovir | J05AB11 |
| Hepatitis-A virus | J07BC02 | Vancomycine | J01XA01 |
| Hepatitis B-vaccin | J07BC01 | Voriconazol | J02AC03 |
| Hydrocortisonacetaat | S01CA03 | Zidovudine | J05AF01 |

Cytostatica

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Alemtuzumab | L01XC04 | Hydroxycarbamide | L01XX05 |
| Anastrozol | L02BG03 | Idarubicine | L01DB06 |
| Amsacrine | L01XX01 | Ifosfamide | L01AA06 |
| Asparaginase | L01XX02 | Imatinib | L01XE01 |
| Azathioprine | L04AX01 | Infliximab | L04AA12 |
| Bevacizumab | L01XC07 | Interferon beta 1a | L03AB07 |
| Bicalutamide | L02BB03 | Irinotecan | L01XX19 |
| Bleomycine | L01DC01 | Leflunomide | L04AA13 |
| Bortezomib | L01XX32 | Letrozol | L02BG04 |
| Capecitabine | L01BC06 | Megestrolacetaat | L02AB01 |
| Carboplatine | L01XA02 | Melfalan | L01AA03 |
| Carmustine | L01AD01 | Mercaptopurine | L01BB02 |
| Chloorambucil | L01AA02 | Methotrexaat | L01BA01 |
| Chloormethine | L01AA05 | Mitomycine | L01DC03 |
| Ciclosporine | L04AA01 | Mitotaan | L01XX23 |
| Cisplatine | L01XA01 | Mitoxantrone | L01DB07 |
| Cladribine | L01BB04 | <i>Mycobacterium bovis</i> | L03AX03 |
| Cyclofosfamide | L01AA01 | Mycofenolaatmofetil | L04AA06 |
| Cytarabine | L01BC01 | Oxaliplatine | L01XA03 |
| Cytostatica | L01... | Paclitaxel | L01CD01 |
| Dacarbazine | L01AX04 | Pemetrexed | L01BA04 |
| Daunorubicine | L01DB02 | Procarbazine | L01XB01 |
| Docetaxel | L01CD02 | Rituximab | L01XC02 |
| Doxorubicine | L01DB01 | Sirolimus | L04AA10 |
| Epirubicine | L01DB03 | Tacrolimus | L04AD02 |
| Estramustine | L01XX11 | Tamoxifen | L02BA01 |
| Etoposide | L01CB01 | Teniposide | L01CB02 |
| Exemestaan | L02BG06 | Tioguanine | L01BB03 |
| Filgrastim | L03AA02 | Trastuzumab | L01XC03 |
| Fludarabine | L01BB05 | Vinblastine | L01CA01 |
| Fluorouracil | L01BC02 | Vincristine | L01CA02 |
| Gemcitabine | L01BC05 | Vindesine | L01CA03 |
| Glatirameer | L03AX13 | Vinorelbine | L01CA04 |
| Gosereline | L02AE03 | | |

Röntgencontrastmiddelen

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| Amidotrizoaat | V08... | Jopromide | V08AB05 |
| Barium (Ba) | V08BA01 | Jotrolan | V08AB06 |
| Gadolinium (Gd) | V08CA01-06/08-11 | Joxitalaminezuur | V08AA05 |
| Galactose | V08DA02 | Natriumwaterstofcarbonaat | B05BB01 |
| Jobitridol | V08AB11 | Zwavelhexafluoride | V08DA05 |
| Jood | V08A... | | |

Opiaten

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Alfentanil | N01AH02 | Pethidine | N02AB02 |
| Buprenorfine | N02AE01 | Piritramide | N02AC03 |
| Dextropropoxyfeen | N02AC04/54/74 | Remifentanil | N01AH06 |
| Fentanyl | N01AH01/51/N02AB03 | Sufentanil | N01AH03 |
| Morfine | N02AA01 | Tramadol | N02AX02 |
| Oxycodon | N02AA05 | | |

Anaesthetica

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|
| Articaïne | N01BB58 | Levobupivacaïne | N01BB10 |
| Bupivacaïne | N01BB01 | Lidocaïne | N01BB02/20/C05AD01/C01BB01 |
| Chloorethyl | N01... | Mepivacaïne | N01BB03 |
| Chloorhexidine | N01... | Prilocaine | N01BB20/N01BB04 |
| Cocaine | N01BC01 | Propofol | N01AX10 |
| Droperidol | N01AX01 | Sevofluraan | N01AB08 |
| Esketamine | N01AX14 | Tetracaine | N01BA03 |
| Etomidate | N01AX07 | 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 | Ipratropiumbromide | R03BB01 |
| Budesonide | R03BA02 | Montelukast | R03DC03 |
| Cromoglicaat dinatrium | R03BC01 | Salbutamol | R03AC02/AK04/CC02 |
| Efedrinehydrochloride | R03CA02 | Salmeterol | R03AC12/R03AK06 |
| Fenoterolhydrobromide | R03AC04/AK03/CC04 | Terbutaline | R03AC03/CC03/53 |
| Fluticason | R03BA05 | Theofylline | R03DA04 |
| Formoterol | R03AC13/R03AK07 | Tiotropium | R03BB04 |

Hart- en vaatmiddelen

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Acipimox | C10AD06 | Labetalol | C07AG01 |
| Adenosine | C01EB10 | Lisinopril | C09AA03 |
| Adrenaline | C01CA24 | Losartan | C09CA01 |
| Alprostadil | C01EA01 | Methyldopa | C02AB01 |
| Amiodaron | C01BD01 | Metoprolol | C07AB02 |
| Amlodipine | C08CA01 | Moxonidine | C02AC05 |
| Atenolol | C07AB03/C07CB03 | Nebivolol | C07AB12 |
| Atorvastatine | C10AA05 | Nicardipine | C08CA04 |
| Barnidipine | C08CA12 | Nifedipine | C08CA05 |
| Bezafibraat | C10AB02 | Nimodipine | C08CA06 |
| Bisoprolol | C07AB07 | Nitroglycerine | C01DA02 |
| Bosentan | C02KX01 | Nitroprusside | C02DD01 |
| Bumetanide | C03CA02 | Norepinefrine | C01CA03 |
| Captopril | C09AA01 | Pentoxifylline | C04AD03 |

| Hart- en vaatmiddelen | | | |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|
| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
| Carvedilol | C07AG02 | Perindopril | C09AA04 |
| Chloortalidon | C07CB03 | Pindolol | C07AA03/CA03 |
| Clonidine | C02AC01 | Polidocanol | C05BB02 |
| Digoxine | C01AA05 | Pravastatine | C10AA03 |
| Diltiazem | C08DB01 | Prazosine | C02CA01 |
| Dobutamine | C01CA07 | Procainamide | C05AD05 |
| Doxazosine | C02CA04 | Propafenon | C01BC03 |
| Enalapril(aat) | C09AA02 | Propranolol | C07AA05 |
| Enoximone | C01CE03 | Ramipril | C09AA05 |
| Eplerenon | C03DA04 | Rosuvastatine | C10AA07 |
| Esmolol | C07AB09 | Simvastatine | C10AA01 |
| Fentolamine | C04AB01 | Sotalol | C07AA07 |
| Flecaïnide | C01BC04 | Spiroonolacton | C03DA01 |
| Furosemide | C03CA01 | Telmisartan | C09CA07/DA07 |
| Gemfibrozil | C10AB04 | Tolazoline | C04AB02 |
| Hydrochloorthiazide | C03AA03/AB03/AX01/ EA01/XA52 | Triamteren | C03DB02 |
| Isoprenaline | C01CA02 | Valsartan | C09CA03 |
| Isosorbide-5-mononitraat | C01DA14 | Verapamil | C08DA01 |
| Isosorbidedinitraat | C01DA08 | Xantinolnicotinaat | C04AD02 |

Analgetica

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

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 |

BIJLAGE 4

VERSTREKTE MIDDELEN IN ZIEKENHUIS

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

| Actieve stof | Verstreekte stof (gram) | Uitscheidings-percentages (%) | Geschatte concentratie influent RWZI afkomstig vanuit ziekenhuis (ng/l) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|
| Antibiotica | | | |
| Amoxicilline | 34396 | 83 | 4758 |
| Cefazoline | 2173 | 90 | 326 |
| Cefotaxim | 4338 | 44 | 318 |
| Ceftazidim | 4099 | 85 | 581 |
| Cefuroxim | 27452 | 100 | 4575 |
| Ciprofloxacine | 4812 | 74 | 593 |
| Clavulaanzuur | 5009 | 78 | 651 |
| Flucloxacilline | 21631 | 55 | 1983 |
| Gentamicine | 28877 | 72 | 3465 |
| Metronidazol | 2808 | 65 | 304 |
| Sulfamethoxazol | 6401 | 23 | 245 |
| Röntgencontrastmiddelen | | | |
| Amidotrizaat | 5351 | 100 | 892 |
| Ba ¹ | 116836 | 100 | 19473 |
| Gd ² | 4696 | 97 | 759 |
| Jobitridol | 170715 | 100 | 28453 |
| Jopromide | 596105 | 92 | 91403 |
| Joxitalamaat | 3470 | 100 | 578 |
| Anaesthetica | | | |
| Sevofluraan | 198000 | 1 | 330 |
| Hart- en vaatmiddelen | | | |
| Amiodaron | 2150 | 70 | 251 |
| Furosemide | 5838 | 86 | 837 |
| Sotalol | 2257 | 100 | 376 |
| Analgetica | | | |
| Paracetamol | 269651 | 5 | 2247 |

- De actieve component van bariumsulfaat is het metaal barium (Ba), bij de berekening naar de hoeveelheid toegediende 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
- Verskillende röntgencontrastmiddelen bevatten het metaal gadolinium (Gd), bij de berekening naar de hoeveelheid toegediende 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 St. Antonius Ziekenhuis vergeleken met de vrachten vanuit de woonwijken, op basis van de verstrekkingen door de woonwijk apothekers (2005), de ziekenhuis apotheker (2005) en de correctie door middel van poliklinische toediening in het St. Antonius Ziekenhuis. De getallen zijn eveneens gecorrigeerd voor het uitscheidingspercentage en geven zo de emissieschatting.

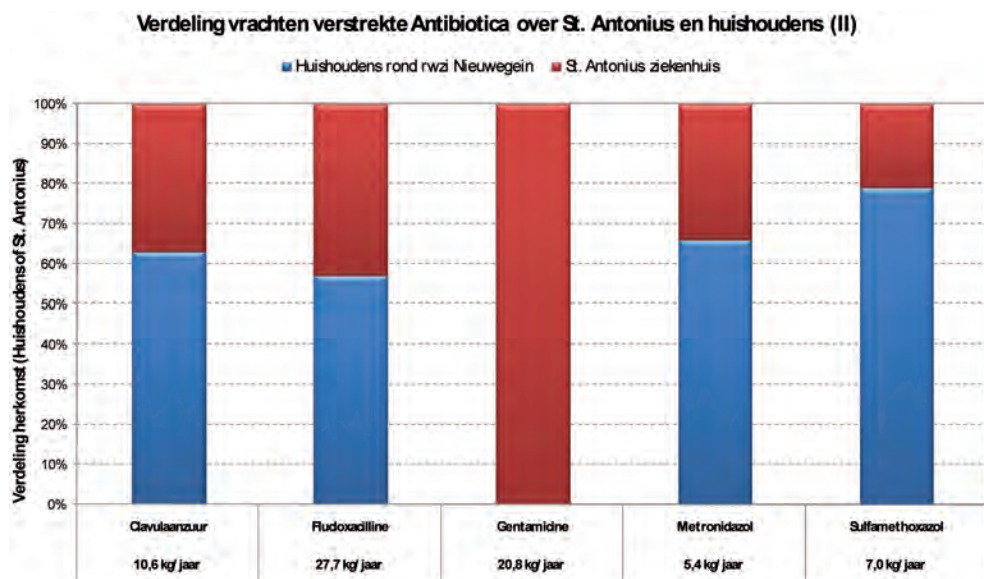
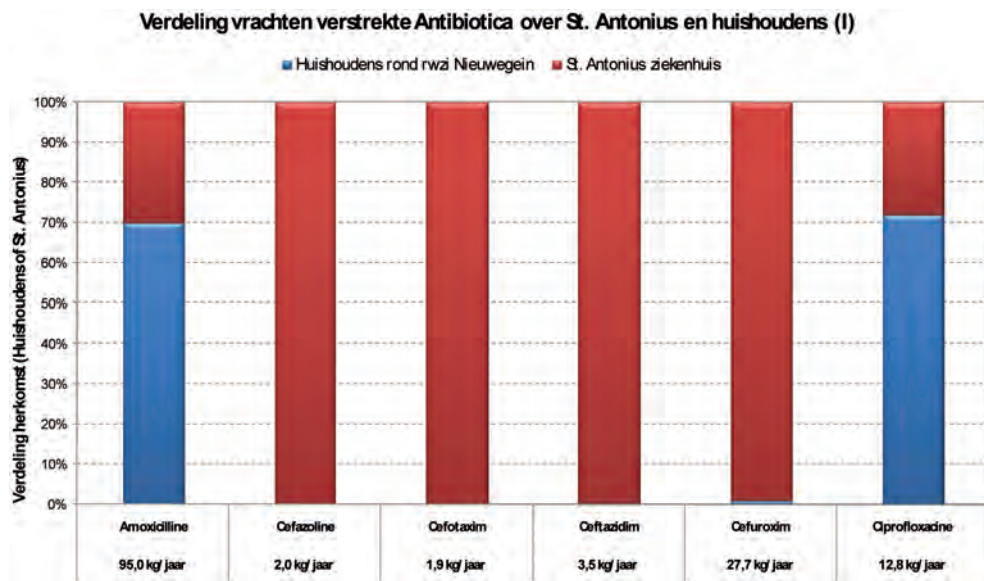
| Actieve stof | Hoeveelheid actieve stof vanuit woonwijken op basis van verstrekkingen bij apothekers (gram) ¹ | Hoeveelheid actieve stof vanuit St. Antonius Ziekenhuis, met correctie voor poliklinische toediening (gram) | Hoeveelheid actieve stof vanuit woonwijken op basis van poliklinische toediening in St. Antonius Ziekenhuis (gram) |
|--------------------------------|---|---|--|
| Antibiotica | | | |
| Amoxicilline | 66432 | 28548 | 0 |
| Cefazoline | 0 | 1956 | 0 |
| Cefotaxim | 1 | 1909 | 0 |
| Ceftazidim | 7 | 3484 | 0 |
| Cefuroxim | 281 | 27452 | 0 |
| Ciprofloxacine | 9234 | 3561 | 0 |
| Clavulaanzuur | 6657 | 3907 | 0 |
| Flucloxacilline | 15779 | 11897 | 0 |
| Gentamicine | 0 | 20792 | 0 |
| Metronidazol | 3557 | 1825 | 0 |
| Sulfamethoxazol | 5529 | 1472 | 0 |
| Röntgencontrastmiddelen | | | |
| Amidotrizaat | 0 | 2746 | 1605 |
| Ba | 0 | 11684 | 105153 |
| Gd | 0 | 4555 | 0 |
| Jobitridol | 0 | 51215 | 119501 |
| Jopromide | 0 | 383892 | 164525 |
| Joxitalamaat | 0 | 1215 | 2256 |
| Anaesthetica | | | |
| Sevofluraan | 0 | 1980 | 0 |
| Hart- en vaatmiddelen | | | |
| Amiodaron | 0 | 1505 | 0 |
| Furosemide | 23113 | 5021 | 0 |
| Sotalol | 20574 | 2257 | 0 |
| Analgetica | | | |
| Paracetamol | 21768 | 13483 | 0 |

1. Bepaald op basis van verstrekkingen bij zeven apotheken en schattingen bij vier apotheken

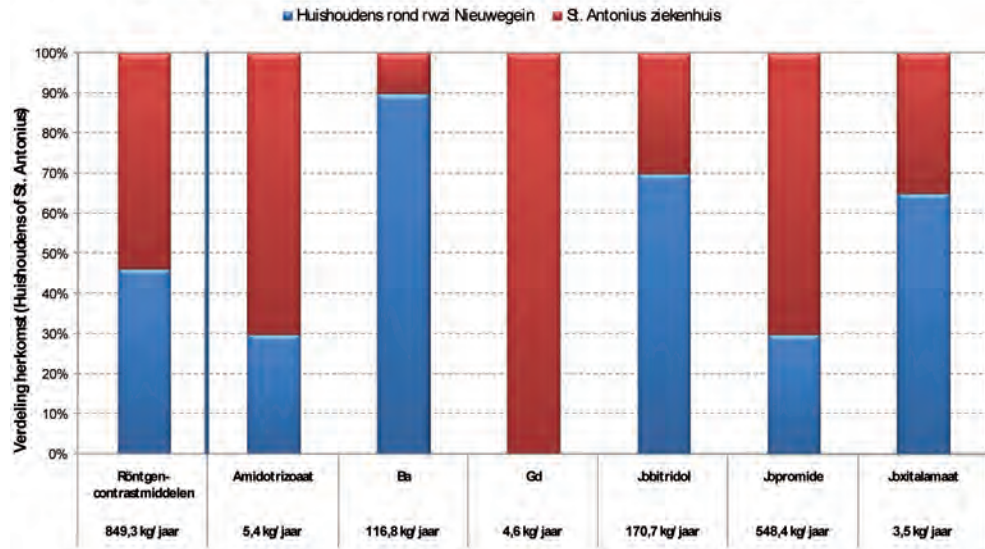
BIJLAGE 6

VERDELING VERSTREKTE MIDDELEN OVER ZIEKENHUIS EN WOONWIJK

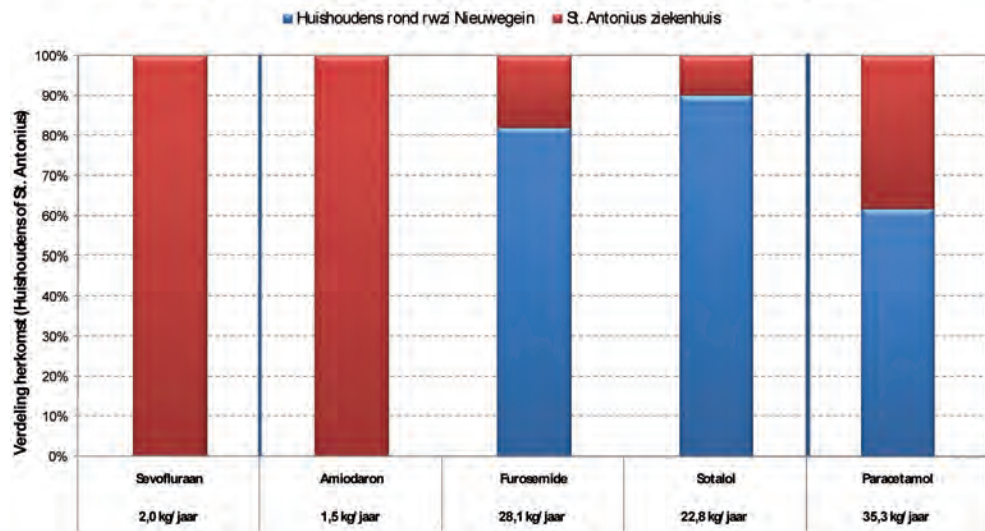
Verdeling herkomst tussen woonwijk en ziekenhuis van de vrachten van de actieve stoffen afzonderlijk en per stofgroep. Alleen de stoffen die na stap 6 als (mogelijk) ziekenhuisrelevant zijn aangemerkt worden gepresenteerd.



Verdeling vrachten verstrekte Röntgencontrast over St. Antonius en huishoudens



Verdeling vrachten verstrekte Anaestheticum, Hart- en vaatmiddelen, Analgetica



BIJLAGE 7

CHEMISCHE ANALYSE STOFFEN

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

Laboratorium

Het laboratorium van het Technologie Zentrum Wasser (TZW) in Karlsruhe (Duitsland) heeft de analyses van de 24-uurs monsters vanuit de afvalwaterstromen in het St. Antonius Ziekenhuis 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 (DGVW). 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 cytotostatica (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 |
| Iohexol | 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 |
| Clofibril acid | C10AB01 | Propranolol | C07AA05 |

Hart- en vaatmiddelen

| <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> | <i>Actieve stof</i> | <i>ATC - code(s)</i> |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Etofibrate | C10AB09 | Simvastatin | C10AA01 |
| Fenofibrate | C10AB05 | Sotalol | C07AA07 |
| Fenofibric 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 St. Antonius Ziekenhuis

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|---|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| | sample: | St. Antonius | St. Antonius | St. Antonius |
| | 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 | 630 | 1200 | 1000 |
| ibuprofen | ng/L | 14000 | 8900 | 8700 |
| fenoprofen | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| ketoprofen | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| naproxen | ng/L | 13000 | 15000 | 14000 |
| 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 | 740 | < 500 | < 500 |
| simvastatin | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| antiepileptics: | | | | |
| carbamazepine | ng/L | 1500 | 560 | < 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 | 2600 | 2300 | 2900 |
| betaxolol | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | sample: | St. Antonius | St. Antonius | St. Antonius |
| | 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 | 2700 | 3000 | 4300 |
| pindolol | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| propranolol | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| sotalol | ng/L | 8800 | 7100 | 5900 |
| broncholytics, secretolytics: | | | | |
| clenbuterol | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| salbutamol | ng/L | 800 | 780 | 850 |
| terbutaline | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| antineoplastic drugs: | | | | |
| cyclophosphamide | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| ifosfamide | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| X-ray contrast media: | | | | |
| amidotrizoic acid | ng/L | < 500 | < 500 | 1100 |
| iodipamide | ng/L | < 500 | < 500 | 1400 |
| iohexol | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| iomeprol | ng/L | 540 | 20000 | 700 |
| iopamidol | ng/L | < 500 | 570 | 700 |
| iopanoic acid | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| iopromide | ng/L | 3100000 | 4200000 | 3000000 |
| iotalamic acid | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| ioxaglic acid | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| ioxitalamic acid | ng/L | 54000 | 5300 | 18000 |
| antibiotics: | | | | |
| azithromycin | ng/L | 820 | 3000 | 2400 |
| clarithromycin | ng/L | 1400 | 1700 | 730 |
| anhydro-erythromycin | ng/L | 20000 | 19000 | 22000 |
| 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 | 12000 | 17000 | 14000 |
| sulfapyridine | ng/L | < 500 | < 500 | 690 |
| amoxicillin | ng/L | 57000 | 33000 | 13000 |
| cloxacillin | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| dicloxacillin | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| nafcillin | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| oxacillin | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|--------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | sample: | St. Antonius | St. Antonius | St. Antonius |
| | sampling date: | 22-1-2008 | 23-1-2008 | 25-1-2008 |
| | arrival in lab: | 15-2-2008 | 15-2-2008 | 15-2-2008 |
| 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 | 4400 | 3000 | 3200 |
| ronidazole | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| trimethoprim | ng/L | 8300 | 8600 | 7800 |
| virginiamycin | ng/L | < 500 | < 500 | < 500 |
| chlorotetracycline | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| doxycycline | ng/L | 2300 | 3100 | 3100 |
| meclocycline | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| oxytetracycline | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| tetracycline | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| ciprofloxacin | ng/L | 45000 | 44000 | 70000 |
| enoxacin | ng/L | 1300 | 1600 | < 1000 |
| enrofloxacin | ng/L | < 1000 | 1400 | < 1000 |
| norfloxacin | ng/L | 5300 | 6300 | 4400 |
| ofloxacin | ng/L | < 1000 | < 1000 | < 1000 |
| Pt | µg/L | 0,46 | 0,44 | 0,59 |
| Gd | µg/L | 17,9 | 26 | 14,8 |
| Ba | mg/L | 0,52 | 0,13 | 0,11 |

Meetgegevens meetpunt influent RWZI Nieuwegein

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | sample: | Nieuwegein inf | Nieuwegein inf | Nieuwegein inf |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | 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 | 340 | 310 | < 200 |
| ibuprofen | ng/L | 7600 | 9300 | 8300 |
| fenoprofen | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| ketoprofen | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| naproxen | ng/L | 7100 | 5800 | 6400 |
| lipid-lowering agents: | | | | |
| bezafibrate | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| clofibrac acid | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| etofibrate | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | sample: | Nieuwgein inf | Nieuwgein inf | Nieuwgein inf |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | 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 | 890 | 780 | 620 |
| simvastatin | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| antiepileptics: | | | | |
| carbamazepine | ng/L | 430 | 330 | 420 |
| 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 | 1200 | 1200 | 1200 |
| betaxolol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| bisoprolol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| metoprolol | ng/L | 1000 | 1100 | 1000 |
| pindolol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| propranolol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| sotalol | ng/L | 1200 | 1100 | 1200 |
| 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 | < 100 | 170 | 740 |
| iodipamide | ng/L | < 100 | 100 | < 100 |
| iohexol | ng/L | 240 | < 100 | 950 |
| iomeprol | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| iopamidol | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| iopanoic acid | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | sample: | Nieuwgein inf | Nieuwgein inf | Nieuwgein inf |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | arrival in lab: | 15-2-2008 | 15-2-2008 | 15-2-2008 |
| iopromide | ng/L | 46000 | 76000 | 57000 |
| iotalamic acid | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| ioxaglic acid | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| ioxitalamic acid | ng/L | 200 | 280 | 580 |
| antibiotics: | | | | |
| azithromycin | ng/L | 280 | 220 | 290 |
| clarithromycin | ng/L | 370 | 370 | 390 |
| anhydro-erythromycin | ng/L | 990 | 870 | 1200 |
| 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 | 890 | 880 | 1000 |
| sulfapyridine | ng/L | 480 | 480 | 470 |
| 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 | < 200 | < 200 | < 200 |
| furazolidone | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| metronidazole | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| ronidazole | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| trimethoprim | ng/L | 480 | 370 | 370 |
| 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 | 1000 | 900 | 1400 |
| enoxacin | ng/L | < 400 | < 400 | < 400 |
| enrofloxacin | ng/L | < 400 | < 400 | < 400 |
| norfloxacin | ng/L | < 400 | < 400 | 980 |
| ofloxacin | ng/L | < 400 | < 400 | < 400 |
| Pt | µg/L | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |
| Gd | µg/L | 0,66 | 0,58 | 0,55 |
| Ba | mg/L | 0,07 | 0,06 | 0,07 |

Meetgegevens meetpunt effluent RWZI Nieuwegein

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| | sample: | Nieuwegein eff | Nieuwegein eff | Nieuwegein eff |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | 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 | 370 | 180 | 230 |
| ibuprofen | ng/L | 530 | 380 | 540 |
| fenoprofen | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| ketoprofen | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| naproxen | ng/L | 520 | 660 | 1400 |
| 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 | 770 | 720 | 1200 |
| simvastatin | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| antiepileptics: | | | | |
| carbamazepine | ng/L | 510 | 400 | 420 |
| 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 | < 100 | < 100 | < 100 |
| beta-rezeptors: | | | | |
| atenolol | ng/L | 520 | 670 | 630 |
| betaxolol | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| bisoprolol | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| metoprolol | ng/L | 790 | 1500 | 1700 |
| pindolol | ng/L | < 100 | < 100 | < 100 |
| propranolol | ng/L | < 100 | < 100 | 110 |
| sotalol | ng/L | 1400 | 1100 | 1300 |

| | EDV-No.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | sample: | Nieuwgein eff | Nieuwgein eff | Nieuwgein eff |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | 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 | 200 |
| iodipamide | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| iohexol | ng/L | < 200 | < 200 | 320 |
| iomeprol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| iopamidol | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| iopanoic acid | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| iopromide | ng/L | 9100 | 23000 | 17000 |
| iotalamic acid | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| ioxaglic acid | ng/L | < 200 | < 200 | < 200 |
| ioxitalamic acid | ng/L | < 200 | 1300 | 350 |
| antibiotics: | | | | |
| azithromycin | ng/L | 440 | 350 | 410 |
| clarithromycin | ng/L | 170 | 180 | 380 |
| anhydro-erythromycin | ng/L | 3000 | 1800 | 3100 |
| 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 | 250 | < 100 | < 100 |
| sulfapyridine | ng/L | < 100 | < 100 | < 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.: | 2008002094 | 2008002100 | 2008002106 |
|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | sample: | Nieuwgein eff | Nieuwgein eff | Nieuwgein eff |
| | sampling date: | 29-1-2008 | 8-2-2008 | 13-2-2008 |
| | 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 | 210 | 280 | 270 |
| 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 | 450 |
| 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 | 0,15 | 0,57 | 0,34 |
| Ba | mg/L | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |

BIJLAGE 9

GEMETEN STOFFEN

Overzicht aangetroffen geneesmiddelen in de afvalwaterstromen vanuit het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein op dinsdag 22, woensdag 23 en vrijdag 25 januari 2008 en bij het in- en effluent van RWZI Nieuwegein op dinsdag 29 januari, woensdag 13 en vrijdag 8 februari 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 Actieve stof | Verzamelriool St. Antonius Ziekenhuis | Influent RWZI Nieuwegein | Effluent RWZI Nieuwegein |
|---|--|--------------------------|--------------------------|
| Antibiotica | | | |
| Amoxicilline | 13000-57000 (34333) | <400 (<400) | <200 (<200) |
| Azithromycine | 820-3000 (2073) | 220-290 (263) | 350-440 (400) |
| Ciprofloxacine | 44000-70000 (53000) | 900-1400 (1100) | <200-450 (<283) |
| Clarithromycine | 730-1700 (1277) | 370-390 (377) | 170-380 (243) |
| Doxycycline | 2300-3100 (2833) | <400 (<400) | <200 (<200) |
| Enoxacine | <1000-1600 (<1300) | <400 (<400) | <200 (<200) |
| Enrofloxacin | <1000-1400 (<1133) | <400 (<400) | <200 (<200) |
| Erythromycine | 19000-22000 (20333) | 870-1200 (<1020) | 1800-3100 (2633) |
| Metronidazol | 3200-4400 (3533) | <200 (<200) | <100 (<100) |
| Norfloxacin | 4400-6300 (5333) | <400-980 (<593) | <200 (<200) |
| Sulfamethoxazol | 12000-17000 (14333) | 880-1000 (923) | <100-250 (<150) |
| Sulfapyridine | <500-690 (<563) | 470-480 (477) | <200 (<100) |
| Trimethoprim | 7800-8600 (8233) | 370-480 (407) | 210-280 (253) |
| Cytostatic | | | |
| Pt | 440-590 (497) | <50 (<50) | <50 (<50) |
| Röntgencontrastmiddelen | | | |
| Amidotrizoïnezuur | <500-1100 (<700) | <100-740 (<337) | <200-200 (<200) |
| Ba | 110000-520000 (253333) | 60000-70000 (66667) | <10000 (<10000) |
| Gd | 14800-26000 (19567) | 580-660 (607) | 150-570 (353) |
| Iodipamide | <500-1400 (<800) | <100-100 (<100) | <200 (<200) |
| Iohexol | <500 (<500) | <100-950 (<430) | <200-320 (<240) |
| Iomeprol | 540-20000 (7080) | <100 (<100) | <200 (<200) |
| Iopamidol | <500-700 (<590) | <100 (<100) | <200 (<200) |
| Iopromide | 3000000-4200000 (3433333) | 46000-76000 (59667) | 9100-23000 (16367) |
| Ioxitalamaat | 5300-54000 (25767) | 200-580 (353) | <200-1300 (<617) |
| Anti-astma en bronchitismiddelen | | | |
| Salbutamol | 780-850 (810) | <200 (<200) | <100 (<100) |
| Hart- en vaatmiddelen | | | |
| Atenolol | 2300-2900 (2600) | 1200-1200 (1200) | 520-670 (607) |
| Gemfibrozil | <500-740 (<580) | 620-890 (763) | 720-1200 (897) |
| Metoprolol | 2700-4300 (3333) | 1000-1100 (1033) | 790-1700 (1330) |
| Propranolol | <500 (<500) | <200 (<200) | <100-110 (<103) |
| Sotalol | 5900-8800 (7267) | 1100-1200 (1167) | 1100-1400 (1267) |

| Stofgroep Actieve stof | Verzamelriool St. Antonius Ziekenhuis | Influent RWZI Nieuwegein | Effluent RWZI Nieuwegein |
|---|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Analgetica | | | |
| Diclofenac | 630-1200 (943) | <200-340 (283) | 180-370 (260) |
| Ibuprofen | 8700-89000 (37233) | 7600-9300 (8400) | 380-540 (483) |
| Naproxen | 13000-15000 (14000) | 5800-7100 (6433) | 520-1400 (860) |
| Overige geneesmiddelen (anti-epileptica) | | | |
| Carbamazepine | <500-1500 (<853) | 330-430 (393) | 400-510 (443) |

BIJLAGE 10

VERDELING GEMETEN STOFFEN OVER ZIEKENHUIS EN WOONWIJK

Berekeningsmethode bepaling procentuele bijdrage St. Antonius Ziekenhuis en woonwijken van aangetroffen actieve stoffen in het influent van RWZI Nieuwegein.

Om de procentuele bijdrage van het St. Antonius Ziekenhuis van de aangetroffen actieve stoffen in het influent van RWZI Nieuwegein te kunnen bepalen, moet de volgende berekening worden uitgevoerd:

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

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: | 20.908 m ³ /dag |
| Vrijdag 8 februari 2008: | 22.663 m ³ /dag |
| Woensdag 13 februari 2008: | 22.260 m ³ /dag |

De vracht vanuit het St. Antonius Ziekenhuis kan zo eveneens eenvoudig worden bepaald, namelijk door de concentraties te vermenigvuldigen met het waterverbruik van de betreffende meetdagen. Deze debieten waren:

Het waterverbruik in het St. Antonius Ziekenhuis op de meetdagen was als volgt:

| | |
|---------------------------|--------------------|
| Dinsdag 22 januari 2008: | 264 m ³ |
| Woensdag 23 januari 2008: | 251 m ³ |
| Vrijdag 25 januari 2008: | 260 m ³ |

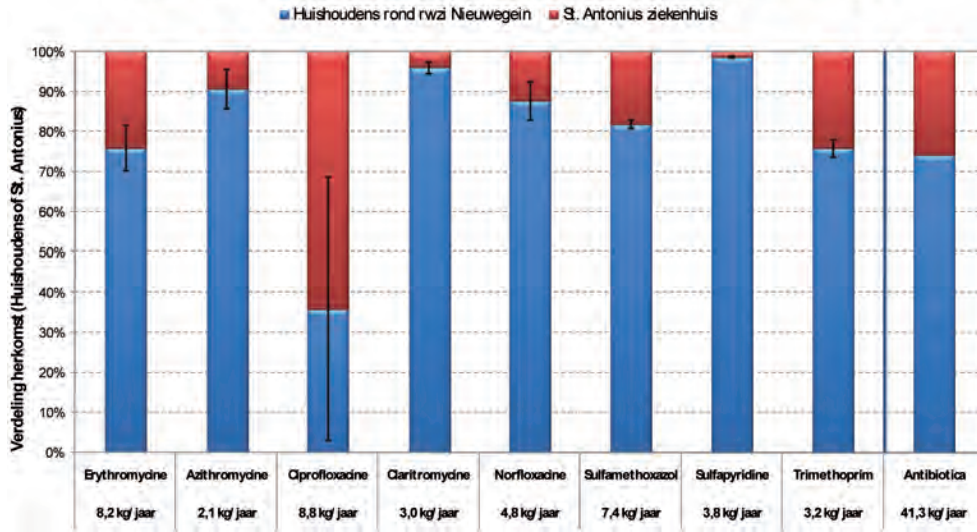
Opgemerkt dient te worden dat voor de berekeningen de dagen van de week leiden zijn. Dus voor bepaling van de bijdrage van het St. Antonius Ziekenhuis op een dinsdag is de vracht vanuit het ziekenhuis op 22 januari vergeleken met de vracht in het influent van 29 januari 2008.

Tot slot is de procentuele bijdrage vanuit de woonwijken eenvoudig te bepalen met onderstaande formule:

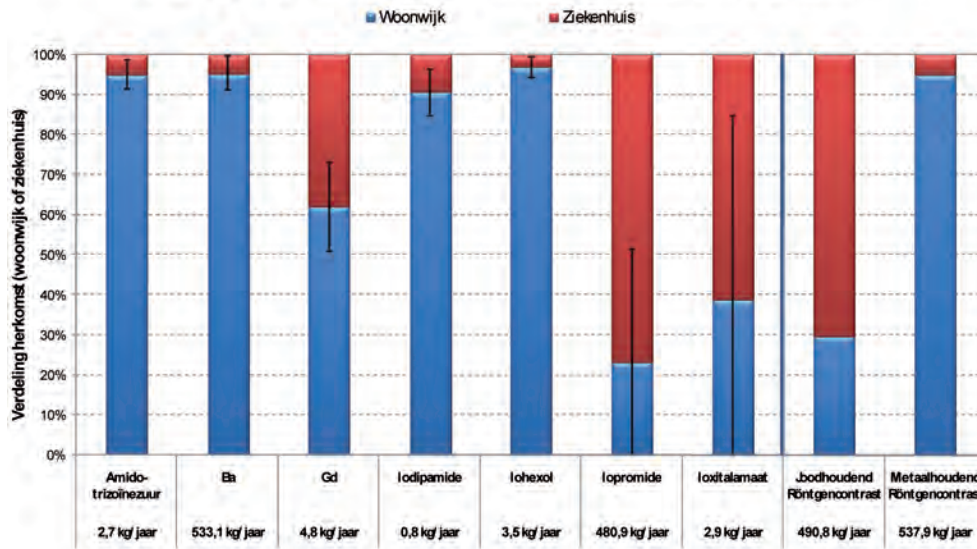
$$\text{Bijdrage woonwijken (\%)} = 100 - \text{Bijdrage Refaja Ziekenhuis (\%)}$$

Op basis van bovenstaande berekeningen kan per aangetroffen actieve stof in het influent van RWZI Nieuwegein 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).

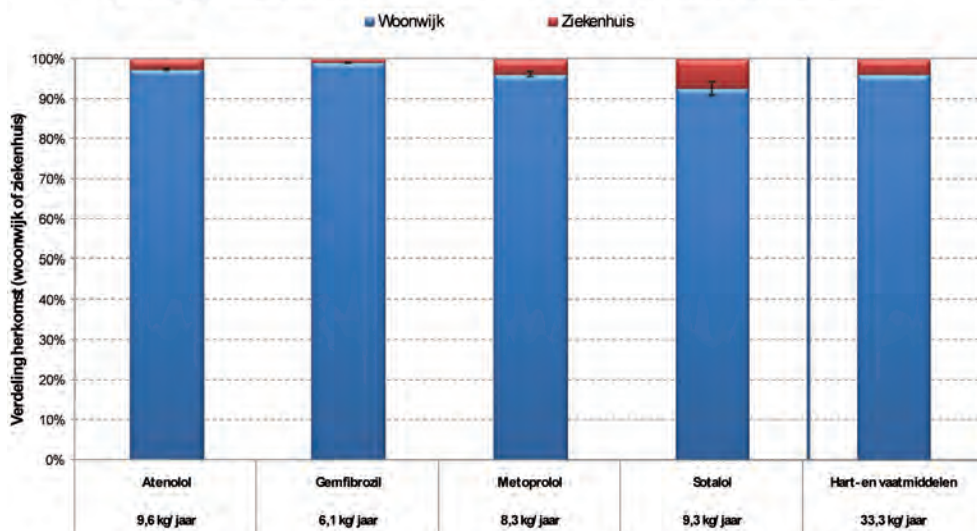
Verdeling gemeten vrachten Antibiotica over St. Antonius en huishoudens



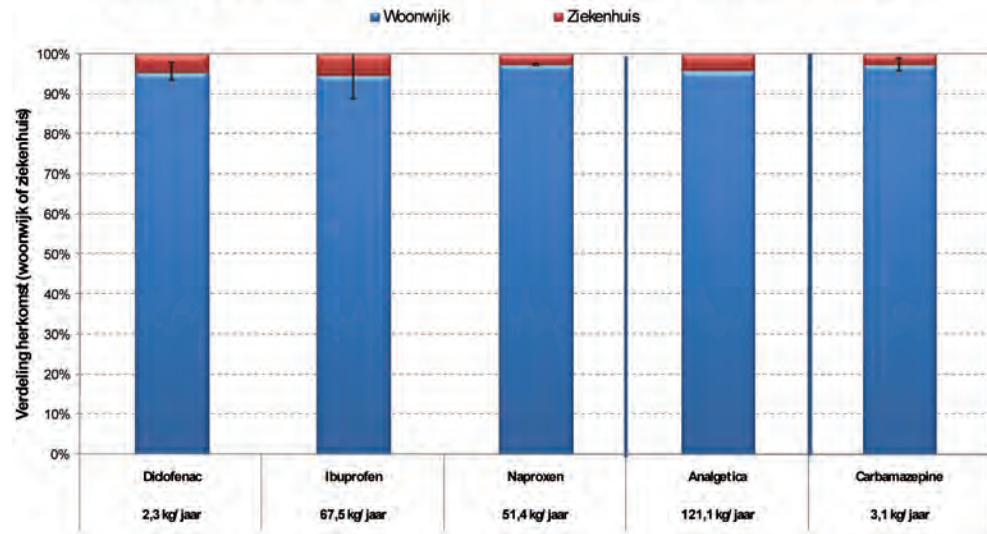
Verdeling gemeten vrachten Röntgencontrast over St. Antonius en huishoudens



Verdeling gemeten vrachten Hart- en vaatmiddelen over St. Antonius en huishoudens



Verdeling gemeten vrachten Analgetica en Anaestheticum over St. Antoniusen huishoudens



BIJLAGE 11

VERWIJDERING DOOR RWZI'S (LITERATUUR)

Verwijderingspercentage beschreven in literatuur bij biologische zuiveringen van ziekenhuisrelevante geneesmiddelen op basis van gebruik en metingen bij het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein (tabel 3.1 en 4.1)

| Antibiotica | Verwijderingspercentage (%) | Literatuurreferentie |
|-----------------|--|--|
| Amoxicilline | 0 | Van Mill, 2005 |
| Cefazoline | nb | - |
| Cefotaxim | nb | - |
| Ceftazidim | nb | - |
| Cefuroxim | nb | - |
| Ciprofloxacine | 70-80 83 79-86 87 80-90 >50,8 >75,2 | Mohle et al, 1999 Reisch er al, 2003 Joss et al 2004 Von Gunten, 2005 Spengler en Metzger 2002 Refaja case Deze studie |
| Clavulaanzuur | nb | - |
| Erythromycine | <0 | Deze studie |
| Flucloxacilline | nb | - |
| Gentamicine | nb | - |
| Metronidazol | >28,6 | Refaja case |
| Sulfamethoxazol | 0-90 10 33-62 63 94 43 >8,6 >83,5 | Breidenoch, 2000 Ternes en Romke 2005 Sacher et al 2003 Schiewer 2001 Christensen 1998 Van Mill, 2005 Refaja case Deze Studie |
| Trimethoprim | 3 <10 18 49 45 60,4 35,9 | Von Gunten, 2005 Steger-Hartmann et al 2002 Christensen, 1998 Schittko et al 2004 Van Mill, 2005 Refaja case Deze studie |

nb: niet bekend

| Röntgencontrastmiddelen | Verwijderingspercentage (%) | Literatuurreferentie |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Amidotrizoaat | <10 <0 | Breidenich, 2000 Deze studie |
| Gd | 66,7 40,1 | Refaja case Deze studie |
| Jobitridol | nb | - |
| Jopromide | 73,4 | Deze studie |
| Joxitalamaat | 0 <0 | Refaja case Deze studie |

nb: niet bekend

| Anaesthetica | Verwijderingspercentage (%) | Literatuurreferentie |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Sevofluraan | nb | - |

nb: niet bekend

| Hart- en vaatmiddelen | Verwijderingspercentage (%) | Literatuurreferentie |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Amiodaron | nb | - |

nb: niet bekend

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

BIJLAGE 12

VERGELIJKING VERSTREKT VS GEMETEN

Vergelijking berekende en gemeten concentraties in het afvalwater vanuit het St. Antonius Ziekenhuis. Voor deze vergelijking is gebruik gemaakt van de berekende concentraties op basis van de verstrekkingen 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 stof¹³ door de ziekenhuisapotheker te delen door het waterverbruik van het ziekenhuis (86.000 m³ per jaar). De berekening van de concentraties bij het influent is gedaan door de voorgeschreven vrachten actieve stof (door ziekenhuisapotheker en door de apotheken in de woonwijken) te delen door het jaardebiet (6,0 × 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 | | Influent RWZI | |
|--------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
| | Berekend | Gemeten | Berekend | Gemeten |
| Antibiotica | | | | |
| Amoxicilline | 331.958 | 34.333 | 15.830 | <400 |
| Azithromycine | 104 | 2.073 | 1 ^c | 263 |
| Ciprofloxacin | 41.402 | 53.000 | 2.132 | 1.100 |
| Clarithromycine | 9.579 | 1.277 | 2.029 | 3.770 |
| Doxycycline | 778 | 2.833 | 11 ^c | <400 |
| Enoxacine | NT ^a | <1.300 | NB ^b | <400 |
| Enrofloxacin | NT ^a | <1.133 | NB ^b | <400 |
| Erythromycine | 8.613 | 20.333 | 681 | 1.020 |
| Metronidazol | 21.225 | 3.533 | 897 | <200 |
| Norfloxacin | 4.783 | 5.333 | 1.125 | <593 |
| Sulfamethoxazole | 17.119 | 14.333 | 1.167 | 923 |
| Sulfapyridine | NT ^a | <563 | NB ^b | 477 |
| Trimethoprim | 7.754 | 8.233 | 684 | 407 |
| Cytostatica | | | | |
| Pt | 903 | 597 | 13 ^c | <50 |

14. Na correctie voor uitscheidingspercentages en poliklinische toediening.

| Actieve stof | Verzamelriool | | Influent RWZI | |
|---|-----------------|-----------|--------------------|---------|
| | Berekend | Gemeten | Berekend | Gemeten |
| Röntgencontrastmiddelen | | | | |
| Amidotrizoïnezuur | 62.224 | <700 | 892 | <337 |
| Ba | 1.358.560 | 253.333 | 19.473 | 66.667 |
| Gd | 52.963 | 19.567 | 759 | 607 |
| Iodipamide | NT ^a | <800 | NB ^b | <100 |
| Iohexol | NT ^a | <500 | NB ^b | <430 |
| Iomeprol | NT ^a | 7.080 | NB ^b | <100 |
| Iopamidol | NT ^a | <590 | NB ^b | <100 |
| Iopromide | 6.376.937 | 3.433.333 | 91.403 | 59.667 |
| Ioxitalamic acid | 40.349 | 25.767 | 578 | 353 |
| Anti-astma en bronchitismiddelen | | | | |
| Salbutamol | 375 | 810 | 7 | <200 |
| Hart- en vaatmiddelen | | | | |
| Atenolol | 3.474 | 2.600 | 5.233 | 1.200 |
| Gemfibrozil | 838 | <580 | 713 | 763 |
| Metoprolol | 1.692 | 3.333 | 412 | 1.033 |
| Propranolol | 12 | <500 | 0 ^c | <200 |
| Sotalol | 26.242 | 7.267 | 3.805 | 1.167 |
| Analgetica | | | | |
| Diclofenac | 352 | 943 | 64 ^d | <283 |
| Ibuprofen | 642 | 37.233 | 270 ^d | 8.400 |
| Naproxen | 2.144 | 14.000 | 1.065 ^d | 6.433 |
| Overige geneesmiddelen (anti-epileptica) | | | | |
| Carbamazepine | NB ^b | <853 | NB ^b | 393 |

- NT: Niet toegediend in 2005
- NB: Niet bekend (verbruik niet opgevraagd bij apotheker St. Antonius Ziekenhuis en/of SFK, vanwege eerdere focus op ziekenhuisrelevante stoffen uit deel A van Verg(h)ulde Pillen
- Concentratie alleen gebaseerd op de toegediende hoeveelheden in het St. Antonius Ziekenhuis; verbruikgegevens niet opgevraagd bij SFK en/of niet toegediend door woonwijk apothekers.
- Deze geneesmiddelen worden ook veel verstrekt via drogisterijen, deze gegevens zijn niet bekend bij het SFK en zodoende niet meegenomen in de berekening, de berekende getallen zijn daarmee een onderschatting

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

