

ZORG

DEEL C. EINDRAPPORTAGE



RAPPORT

2011
02

ZORG

INVENTARISATIE VAN EMISSIE VAN GENEESMIDDELEN
UIT ZORGINSTELLINGEN

2011

02

RAPPORT

ISBN 978.90.5773.507.3



COLOFON

UITGAVE STOWA, Amersfoort, 2011

AUTEURS

Dr. A.A. (Lideke) Vergouwen (Grontmij)

Dr. B.J. (Barry) Pieters (Grontmij)

Dr. S. (Stefan) Kools (Grontmij)

BEGELEIDINGSCOMMISSIE

De begeleidingscommissie was opgebouwd uit personen van STOWA en de acht waterschappen die deelnamen aan het project ZORG en bestond uit de volgende personen:

Bert Palsma (STOWA)

Ferdinand Kiestra (Waterschap Aa en Maas)

Jack Jonk (Waterschap Brabantse Delta)

Jan Evert van Veldhoven (Waterschap de Dommel)

André Hammenga (Waterschap Hunze en Aa's)

Fathia Timmermans/ Erik Marsman (Waterschap Rivierenland)

Maurice Franssen (Waterschap Roer en Overmaas)

Jos Goossen (Waterschap Scheldestromen)

Frans de Bles/ Henry van Veldhuizen (Waterschap Vallei & Eem)

DRUK Kruyt Grafisch Adviesbureau

STOWA STOWA 2011-02
ISBN 978.90.5773.507.3

TEN GELEIDE

De aanwezigheid van humane geneesmiddelen in oppervlaktewater krijgen met grote regelmaat maatschappelijke en politieke aandacht.

Er is weinig bekend over de gevolgen van de aanwezigheid van geneesmiddelen in oppervlaktewater, over de herkomst en de chemische analyse van geneesmiddelen in afvalwater of oppervlaktewater. Om de maatschappelijke en politieke discussie naast emoties ook te voeren op basis van gegevens heeft de STOWA met een groot aantal waterbeheerders een inventarisatie uitgevoerd naar de herkomst van geneesmiddelen in afvalwater.

Naast humane geneesmiddelen zijn er ook andere stoffen die een risico vormen voor het ecosysteem waaronder veterinaire geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen zoals sommige brandvertragers (bijvoorbeeld PBDE's) en weekmakers (bijvoorbeeld nonylfenolen). De 'andere' stoffen kennen naast verspreiding via de (afval)waterketen ook andere verspreidingsroutes.

Het voorliggende rapport geeft samen met andere recente onderzoeken naar herkomst en emissies van geneesmiddelen een uitgebreid eerste beeld.

Wij hopen dat dit rapport bij zal dragen aan een betere perceptie van ernst en effecten en een mogelijke onderbouwing van maatregelen.

Amersfoort, februari 2011

De directeur van de STOWA
Ir. J.M.J. Leenen

MANAGEMENT SAMENVATTING

AANLEIDING EN DOEL

Humane geneesmiddelen zijn al regelmatig aangetoond in oppervlaktewater en drinkwater. Berichten in verschillende media over dit voorkomen hebben het onderwerp op de kaart gezet en dit heeft maatschappelijke onrust veroorzaakt. Er is nog weinig bekend over de effecten van humane geneesmiddelen op het aquatisch ecosysteem, maar zeker is dat er effecten zijn. Voor zover bekend zijn de meeste geneesmiddelen niet acuut toxisch, maar kunnen bijvoorbeeld wel de hormoonhuishouding verstoren en de reproductie van aquatische organismen aantasten. Een bekend voorbeeld is de vervrouwelijking van mannelijke geslachtsorganen bij vissen en slakken. Zorgelijker zijn de mogelijke effecten op lange termijn.

Daarnaast willen drinkwaterbedrijven ter bescherming van de drinkwaterkwaliteit geen geneesmiddelen in oppervlaktewater waaruit drinkwater wordt bereid.

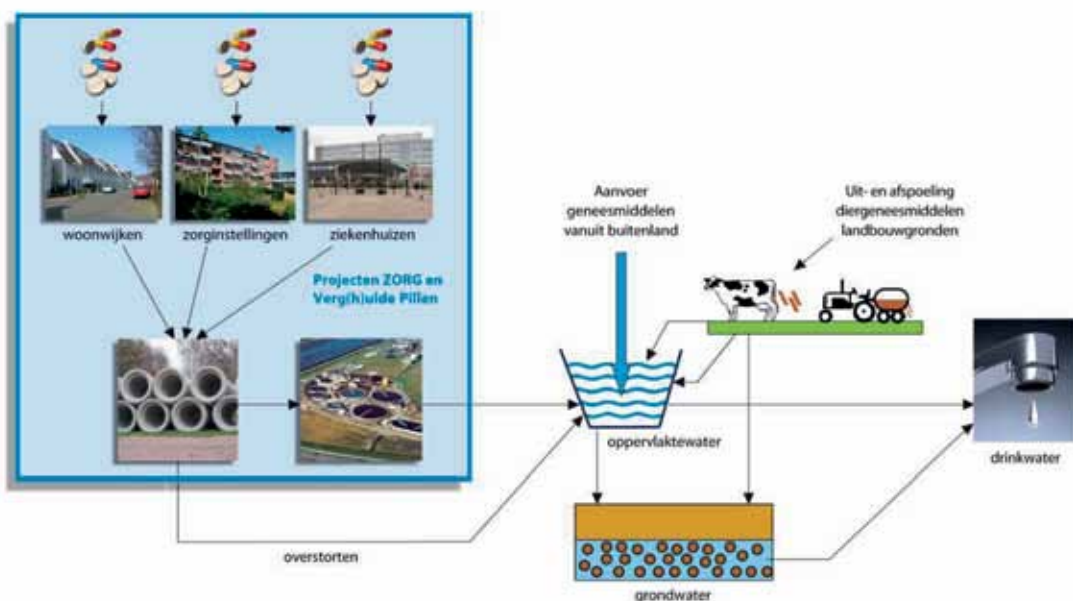
Om emissie van humane geneesmiddelen naar het oppervlaktewater te kunnen reduceren is het noodzakelijk de belangrijkste bronnen en routes van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater te kennen.

Het project ZORG heeft tot doel gehad:

1. inzicht te krijgen in aard en omvang van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen (niet zijnde ziekenhuizen) en woonwijken;
2. het verzamelen van andere relevante feiten om de discussie over nut en noodzaak van (bron)maatregelen te voeden. Het gaat hierbij bijvoorbeeld over de emissie van geneesmiddelen uit RWZI's.

AARD EN OMVANG VAN EMISSIE GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen komen vooral via urine maar ook via feces in het afvalwater terecht. Via het effluent van een rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI), voor zover ze daar niet verwijderd worden, en via overstorten worden geneesmiddelen uiteindelijk geloosd op het oppervlaktewater. Bij het identificeren en kwantificeren van de bronnen en vrachten van humane geneesmiddelen naar het afvalwater is onderscheid gemaakt in ziekenhuizen en zorginstellingen, beide mogelijke hotspots, en woonwijken.



Op basis van metingen van geneesmiddelen in afvalwater bij drie ziekenhuizen¹, acht zorginstellingen van verschillende typen, acht woonwijken en bij acht RWZI's het influent en effluent², zijn kentallen afgeleid voor de emissie van een groot scala aan geneesmiddelen vanuit de verschillende bronnen en RWZI's. Deze kentallen kunnen uiteindelijk gebruikt worden voor het schatten van emissies van geneesmiddelen op willekeurige locaties in Nederland.

Lang niet alle geneesmiddelen komen in gangbare analysepakketten van laboratoria voor (de geneesmiddelen die in de grootste vrachten voorkomen komen dat wel). Ook zijn er onzekerheden in de afleiding van de kentallen. Toch kunnen deze kentallen goed gebruikt worden om voor onbekende situaties een indicatie te verkrijgen waar de grootste vracht geneesmiddelen vandaan komt.

KENTALLEN VRACHTEN GENEESMIDDELEN IN AFVALWATER VAN ZIEKENHUIZEN, ZORGINSTELLINGEN EN WOONWIJKEN EN INFLUENTEN EN EFFLUENTEN VAN RWZI'S OP BASIS VAN METINGEN (GRAM/PERSOON/JAAR)

	Zieken- huizen	verpleeg- en verzorgings- huizen	instellingen voor gehandicapten	GGZ- instellingen	Woon- wijken	influent RWZI	effluent RWZI
Type geneesmiddel							
A -Spijvertering (metformine)		26,6	6,1	17,6	5	6,7	0,5
B -Bloed- en bloedvormende organen		1,1	0,6	0,2	0,2	0,3	0,01
C -Hart- en vaatmiddelen	2,3	1,8	0,7	0,7	0,3	0,6	0,4
J -Anti-infectiemiddelen (antibiotica)	15,2	0,2	0,4	0,3	0	0,05	0,03
L- Immunomodulerend						0,001	
M -Spier- en skeletstelsel	4,8	0,9	1,5	2,5	1	1,2	0,07
N - Zenuwstelsel	0,2	3,8	8,4	7,6	0,3	1	0,5
Overig	1,6				0		
V - Varia (röntgencontrastmiddelen)	507						
Totaal	531,2	34,5	17,6	28,9	6,8	9,7	1,5
Totaal min röntgencontrastmid- delen en metformine	24,2	7,9	11,5	11,3	1,8	3	1

De bijdrage van geneesmiddelen van de verschillende bronnen aan het influent van een RWZI is sterk afhankelijk van de lokale situatie en kan berekend worden met behulp van bovengenoemde kentallen. In onderstaande figuur zijn twee voorbeelden gegeven van fictieve zuiveringskringen.

TREFFEN VAN MAATREGELEN IS MAATWERK

Het effect van lozing van een vracht geneesmiddelen op het ecosysteem in het oppervlaktewater hangt sterk af van de verdunning die in het ontvangende oppervlaktewater optreedt. Daarnaast speelt het type geneesmiddel ook een belangrijke rol voor het optreden van effecten. Geneesmiddelen hebben namelijk o.a. verschillende werkingsmechanismen, fysisch-chemische eigenschappen en biobeschikbaarheid. Om een indicatie van het ecologisch risico van een specifiek geneesmiddel te kunnen geven spelen alle onderdelen van de route van het geneesmiddel in de hele waterketen een rol: de hoeveelheid geneesmiddel die ingenomen wordt, het percentage van deze hoeveelheid die uitgescheiden wordt en in het afvalwater terecht komt, de hoeveelheid die verwijderd wordt door de RWZI, de ecotoxiciteit van

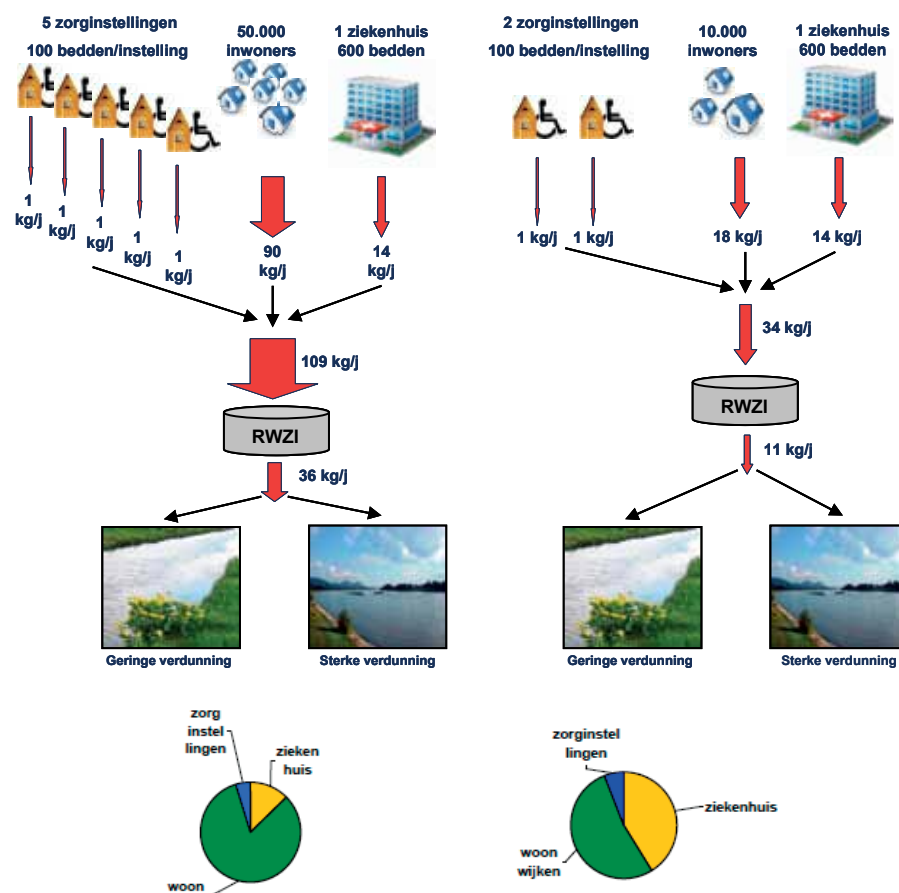
1 Project Verg(h)ulde Pillen bij drie waterschappen (HDSR, Rijnland en Hunze en Aas).

2 Project ZORG bij acht waterschappen (Aa en Maas, Rivierenland, Vallei en Eem, Scheldestromen, Dommel, Roer en Overmaas, Hunze en Aas, Brabantse Delta).

het geneesmiddel in het oppervlaktewater en de verdunning die optreedt in het oppervlaktewater. Ieder onderdeel verschilt sterk per geneesmiddel en locatie.

Naast humane geneesmiddelen zijn er ook andere stoffen die een risico vormen voor het ecosysteem waaronder veterinaire geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen zoals sommige brandvertragers (bijvoorbeeld PBDE's) en weekmakers (bijvoorbeeld nonylfenolen). De 'andere' stoffen kennen naast verspreiding via de (afval)waterketen ook andere verspreidingsroutes. De gegevens betreffende humane geneesmiddelen uit de projecten ZORG en Verg(h)ulde Pillen maken, samen met gegevens over de andere stoffen, een inschatting mogelijk welke stoffen vanuit welke bronnen de grootste bijdrage leveren aan de vracht organische microverontreinigingen in het oppervlaktewater en drinkwater. De resultaten dragen uiteindelijk bij aan een onderbouwing van de besluitvorming omtrent het nemen van maatregelen en de plaats waar deze maatregelen het best genomen kunnen worden.

VERGELIJKING BIJDRAGE VAN DE VERSCHILLENDE BRONNEN AAN DE VRACHT GENEESMIDDELEN IN HET INFLUENT VAN EEN RWZI EN VERGELIJKING VAN DE VRACHTEN IN HET EFFLUENT VAN EEN RWZI BIJ TWEE VERSCHILLENDE FICTIEVE ZUIVERINGSKRINGEN (UITGEDRUKT IN KG/JAAR)



AANBEVELINGEN

- Meer aandacht moet worden besteed aan geneesmiddelen (bijvoorbeeld psychopharmica) die in de huidige studie niet analytisch chemisch konden worden bepaald, maar wel als relevant naar voren komen op basis van innamegegevens.
- De ecologische risicobeoordeling van geneesmiddelen verdient in het algemeen meer aandacht, zowel nationaal als internationaal.
- Met het oog op de hoge vrachten röntgencontrastmiddelen die via het effluent van de RWZI's het oppervlaktewater bereiken, verdient deze groep specifieke aandacht.

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 6,5 miljoen euro.

U kunt de STOWA bereiken op telefoonnummer: 033 - 460 32 00.

Ons adres luidt: STOWA, Postbus 2180, 3800 CD Amersfoort.

Email: stowa@stowa.nl.

Website: www.stowa.nl

SAMENVATTING EINDRAPPORTAGE ZORG

0.1 DE BRONNEN IN BEELD

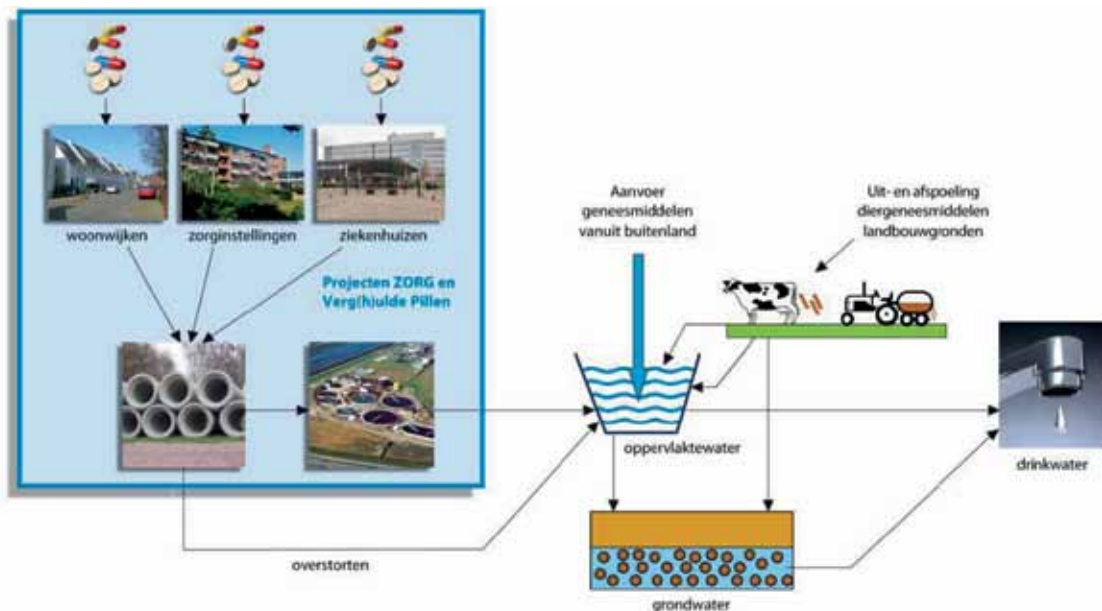
Voor u ligt de eindrapportage van het project ZORG. De resultaten van het project ZORG geven samen met de resultaten van het project Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009) een totaalbeeld van de belangrijkste bronnen, routes en vrachten van humane geneesmiddelen via de (afval) waterketen naar het oppervlaktewater.

ACHTERGROND

Humane geneesmiddelen worden regelmatig aangetoond in oppervlaktewater. Berichten in verschillende media over hun voorkomen hebben het onderwerp op de kaart gezet en maatschappelijke onrust veroorzaakt. Hoewel er nog weinig bekend is over de effecten van deze humane geneesmiddelen op het aquatisch ecosysteem, is het al wel bekend dat er effecten zijn zoals hormoonverstoring en aantasting van de reproductie van aquatische organismen. Daarnaast willen drinkwaterbedrijven ter bescherming van de drinkwaterkwaliteit geen geneesmiddelen in oppervlaktewater waaruit drinkwater wordt bereid.

Humane geneesmiddelen komen vooral via urine maar ook via feces in het afvalwater terecht. Via overstorten en via het effluent van een rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI) worden ze, voorzover ze daar niet verwijderd worden, geloosd op het oppervlaktewater. Bij het identificeren en kwantificeren van de bronnen van geneesmiddelen naar het afvalwater is onderscheid gemaakt in ziekenhuizen en zorginstellingen, beide mogelijke hotspots, en woonwijken.

FIGUUR 0-1 ROUTES GENEESMIDDELEN NAAR OPPERVLAKEWATER EN DRINKWATER EN AFBAKENING PROJECTEN ZORG EN VERG(H)ULDE PILLEN



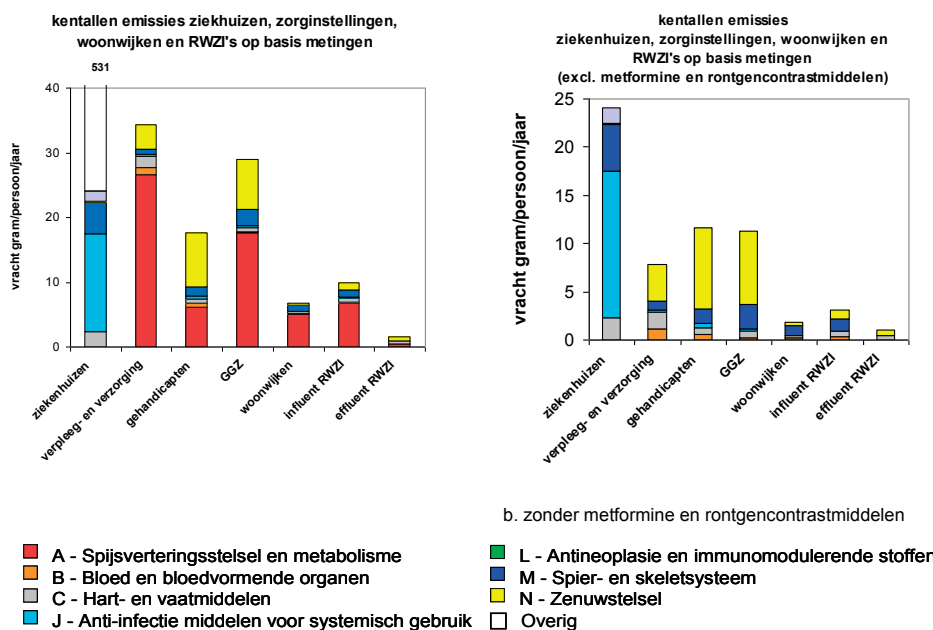
KENTALLEN EMISSIES OP BASIS VAN METINGEN

Op basis van metingen van geneesmiddelen in afvalwater bij drie ziekenhuizen³, acht zorginstellingen van verschillende typen, zeven woonwijken en bij acht RWZI's het influent en effluent⁴ in het beheersgebied van acht waterschappen zijn kentallen afgeleid voor de emissie van geneesmiddelen vanuit de verschillende bronnen en vanuit de RWZI's. Bij de kentallen is onderscheid gemaakt in verschillende groepen geneesmiddelen volgens de classificatie van de internationaal erkende ATC codering (zie tabel 0-1 en figuur 0-2).

TABEL 0-1 KENTALLEN VRACHTEN GENEESMIDDELEN IN AFVALWATER VAN ZIEKENHUIZEN, ZORGINSTELLINGEN EN WOONWIJKEN EN INFLUENTEN EN EFFLUENTEN VAN RWZI'S OP BASIS VAN METINGEN (GRAM/PERSOON/JAAR) ONDERVERDEELD NAAR ATC HOOFDGROUPEN

Type geneesmiddel	Ziekenhuizen	verpleeg- en verzorgingshuizen	instellingen voor gehandicapten	GGZ-instellingen	Woonwijken	influent RWZI	effluent RWZI
A - Spijsvertering (metformine)		26,6	6,1	17,6	5	6,7	0,5
B - Bloed- en bloedvormende organen		1,1	0,6	0,2	0,2	0,3	0,01
C - Hart- en vaatmiddelen	2,3	1,8	0,7	0,7	0,3	0,6	0,4
J - Anti-infectiemiddelen (antibiotica)	15,2	0,2	0,4	0,3	0	0,05	0,03
L - Immunomodulerend						0,001	
M - Spier- en skeletstelsel	4,8	0,9	1,5	2,5	1	1,2	0,07
N - Zenuwstelsel	0,2	3,8	8,4	7,6	0,3	1	0,5
Overig	1,6				0		
V - Varia (röntgencontrastmiddelen)	507						
Totaal	531,2	34,5	17,6	28,9	6,8	9,7	1,5
Totaal min röntgencontrastmid-delen en metformine	24,2	7,9	11,5	11,3	1,8	3	1

FIGUUR 0-2 KENTALLEN VRACHTEN GENEESMIDDELEN IN AFVALWATER VAN ZIEKENHUIZEN, ZORGINSTELLINGEN EN WOONWIJKEN EN INFLUENTEN EN EFFLUENTEN VAN RWZI'S OP BASIS VAN METINGEN (GRAM/PERSOON/JAAR) ONDERVERDEELD NAAR ATC HOOFDGROUPEN



3 Project Verg(h)ulde Pillen

4 Project ZORG

DE GENEESMIDDELEN VERSCHILLEN PER BRON

Er zijn tussen de verschillende bronnen niet alleen verschillen in de totaalvracht geneesmiddelen (uitgedrukt in gram/persoon/jaar) in het afvalwater maar ook in de typen dominante geneesmiddelen. Enkele voorbeelden:

- de gemeten vrachten (gram/persoon/jaar) antibiotica (J-groep) en pijnstillers/ontstekingsremmers (M-groep) in het afvalwater van ziekenhuizen zijn duidelijk hoger dan in het afvalwater van zorginstellingen of woonwijken.
- de gemeten vrachten (gram/persoon/jaar) hart- en vaatmiddelen in het afvalwater van verpleeg- en verzorgingshuizen zijn hoger dan in het afvalwater van de andere typen zorginstellingen en de woonwijken.
- de gemeten vrachten geneesmiddelen (gram/persoon/jaar) voor het zenuwstelsel (psychopharmaca) zijn in het afvalwater van de instellingen voor gehandicapten en de GGZ-instellingen hoger dan in het afvalwater van verpleeg- en verzorgingshuizen, ziekenhuizen en woonwijken.

De samenstelling van het afvalwater uit de verschillende typen instellingen verschilt ook wat betreft de individuele geneesmiddelen. De bijdrage van de verschillende typen zorginstellingen aan het effluent van de RWZI is relevant voor de volgende geneesmiddelen:

- Verpleeg- en verzorginstellingen: clozapine, metoprolol, oxazepam, sotalol;
- GGZ-instellingen: clozapine, oxazepam, pipamperon, quetiapine;
- Instellingen voor gehandicapten: gabapentine.

0.2 WAT METEN WE WEL EN WAT METEN WE NIET

Beperkingen analysepakketten

Lang niet alle geneesmiddelen komen in gangbare analysepakketten van laboratoria voor (de geneesmiddelen die in de grootste vrachten voorkomen, komen dat wel). Van sommige andere geneesmiddelen is de rapportagegrens relatief hoog waardoor geneesmiddelen die wel in analysepakketten voorkomen toch niet gerapporteerd worden omdat de concentraties in afvalwater te laag zijn om te kunnen rapporteren.

Uiteindelijk wil men graag weten wat de vracht geneesmiddelen is die bij de metingen 'gemist' wordt vanwege beperkingen van de analysemogelijkheden.

Verschillen tussen ziekenhuizen, zorginstellingen en woonwijken

In zorginstellingen is sprake van een relatief homogene populatie (ouderen, gehandicapten, GGZ patiënten) en bewoners verblijven er vaak langere tijd of zelfs chronisch. De geneesmiddelen die worden toegediend betreffen veelal geneesmiddelen voor chronische ziekten.

De emissie naar het afvalwater zal in het verloop van een jaar daarom niet veel variëren. Dit maakt het mogelijk voor zorginstellingen een uitspraak te doen over de verwachte vrachten geneesmiddelen in het afvalwater van de instellingen op basis van inname- en/of aflevergegevens.

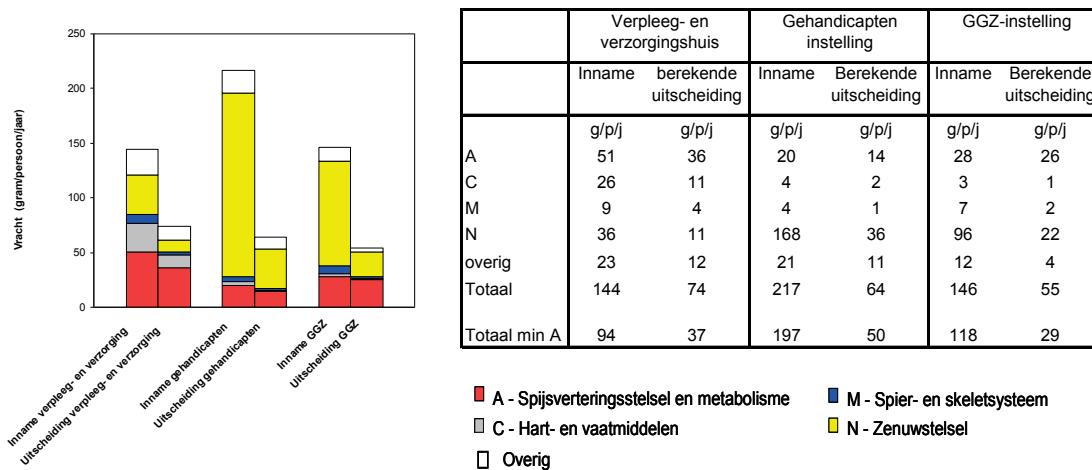
In ziekenhuizen wisselt het aantal patiënten sterk, patiënten verblijven er veelal kort en het type toegediende geneesmiddelen betreft vaak geneesmiddelen voor incidentele ziekten. Bovendien worden geneesmiddelen in ziekenhuizen vaak meegegeven aan patiënten voor thuisgebruik. De variatie van de emissie van specifieke geneesmiddelen naar het afvalwater zal daarom groot zijn en het is dan ook moeilijk voor ziekenhuizen een uitspraak te kunnen doen over de verwachte vrachten geneesmiddelen in het afvalwater op basis van inname- en/of aflevergegevens van geneesmiddelen.

De emissie uit ziekenhuizen van de meest gangbare geneesmiddelen die in totaal ook in de grootste vrachten worden toegediend zal, evenals de emissie van deze middelen uit woonwijken, naar verwachting niet veel variatie kennen.

BEREKENDE UITSCHEIDING ZORGINSTELLINGEN

Om de verschillen tussen verwachte vracht en gemeten vracht in het afvalwater van zorginstellingen na te gaan is in het project ZORG bij verschillende typen zorginstellingen geïnventariseerd welke geneesmiddelen worden ingenomen en in welke hoeveelheid. De verwachte vracht is berekend door gebruik te maken van excretiefactoren (percentage van ieder geneesmiddel dat onveranderd wordt uitgescheiden) uit de literatuur (emissie zorginstelling = inname * excretiefactor) (zie ook ZORG, deel A, STOWA 2010-06). Zowel voor de inname als voor de berekende emissie zijn per type zorginstelling kentallen afgeleid (zie figuur 0-3).

FIGUUR 0-3 KENTALLEN GEÏNVENTARISEERDE HOEVEELHEDEN INGENOMEN GENEESMIDDELEN EN BEREKENDE VRACHTEN UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN (EMISSIE=INNAME * EXCRETIEFACTOR) VOOR DRIE HOOFDTYPEN ZORGINSTELLINGEN, INGEDEELD NAAR ATC HOOFDGROUP. DE GETALLEN ZIJN UITGEDRUKT IN GRAM PER PERSOON PER JAAR (G/P/J)

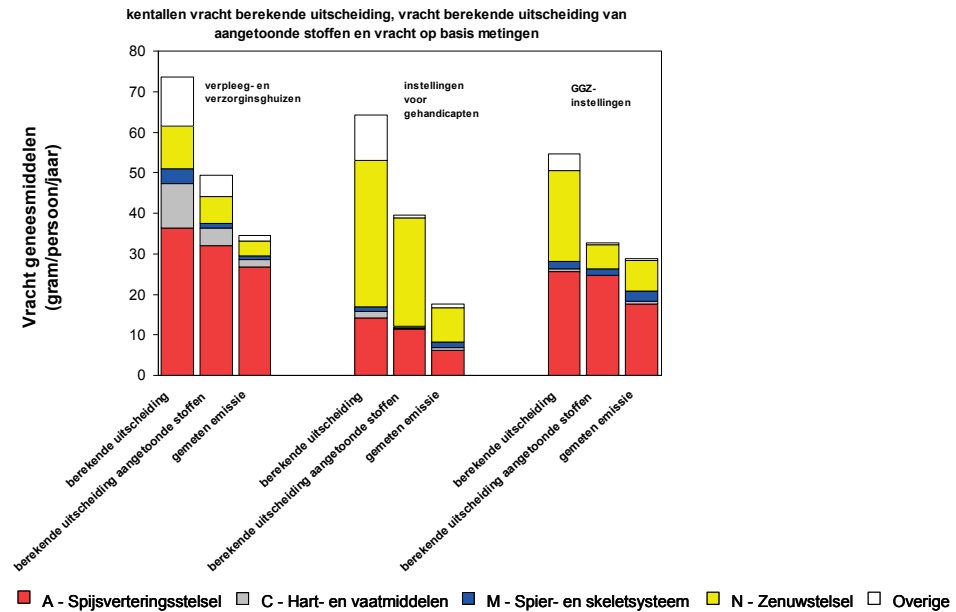


HOEVEEL WORDT ER BIJ ZORGINSTELLINGEN 'GEMIST'?

Een vergelijking van de berekende emissie van alle ingenomen geneesmiddelen, van de berekende emissie van alleen die geneesmiddelen die in de analysepakketten voorkomen en van de gemeten emissie (zie figuur 0-4) maakt het mogelijk de vracht geneesmiddelen die bij de metingen 'gemist' wordt vanwege beperkingen van de analysemogelijkheden te identificeren.

FIGUUR 0-4

VERGELIJKING VRACHTEN BEREKENDE UITSCHIEDING OP BASIS VAN ALLE INGENOMEN STOFFEN (LINKER KOLOMMEN), VRACHTEN BEREKENDE UITSCHIEDING ALLEEN VAN DIE STOFFEN DIE BIJ DE METINGEN ZIJN AANGETOOND IN GEHALTEN BOVEN DE RAPPORTAGEGREN (MIDDELSTE KOLOMMEN) EN VRACHTEN GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN (RECHTER KOLOMMEN) IN GEHALTEN BOVEN DE RAPPORTAGEGREN



Bij de verpleeg- en verzorgingshuizen en de instellingen voor gehandicapten wordt (wanneer de antidiabetesmiddelen (groep A) niet worden meegenomen) ongeveer de helft van de vracht 'gemist'. Bij de GGZ-instellingen is dit meer (circa 2/3), met name vanwege het grote aantal verschillende psychopharmaca die ingenomen worden in de GGZ-instellingen.

0.3 WAT KUNNEN WE MET DE KENTALLEN DOEN

KENTALLEN ZIJN BRUIKBAAR VOOR SCHATTINGEN

De afgeleide kentallen zijn bruikbaar voor schattingen en moeten daarom niet als harde cijfers beschouwd worden. Immers, inherent aan kentallen is dat zij gebaseerd zijn op (gewogen) gemiddelden en ieder individueel geval kan afwijken. Bovendien is duidelijk geworden dat een aantal onzekerheden bestaan in de aannamen en berekeningsmethoden van de afgeleide kentallen. Zo zijn niet voor alle geneesmiddelen chemische analyses beschikbaar en bestaan verschillen tussen de samenstelling van de analysepakketten van het project bij de ziekenhuizen en de zorginstellingen. Ook kennen de analyses zelf een onzekerheid en zijn de extrapolaties gebaseerd op een momentopname ondanks het feit dat er meerdere monsternames hebben plaatsgevonden. De kentallen zijn generiek genoeg en kunnen voldoende houvast bieden om op basis daarvan beleid te kunnen formuleren.

Bij de kentallen voor de totale emissie uit verschillende bronnen en bij de kentallen voor specifieke hoofdgroepen geneesmiddelen (zie tabel 0-1) moet steeds in het achterhoofd worden gehouden dat deze kentallen niet toegepast mogen worden op individuele geneesmiddelen. In de rapportage worden ook aparte kentallen voor de individuele geneesmiddelen vanuit de verschillende bronnen gepresenteerd.

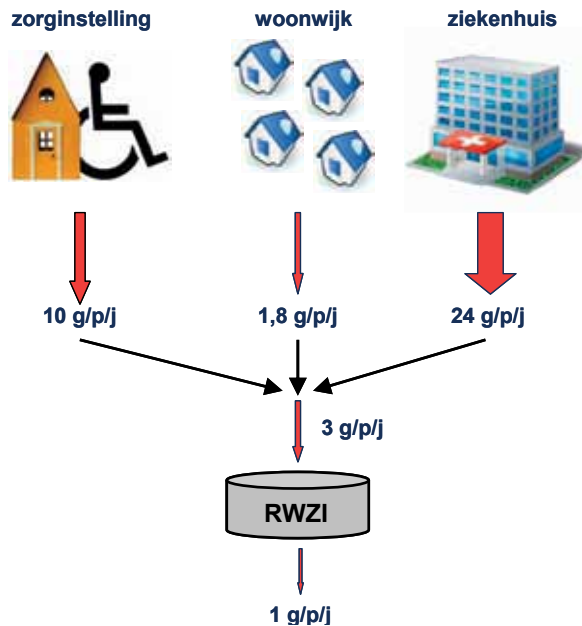
Met klem wordt opgemerkt dat voor de vaststelling van de vrachten geneesmiddelen op een specifieke locatie t.b.v. een specifieke vraagstelling aanvullend metingen van geneesmiddelen verricht dienen te worden.

KENTALLEN ALGEMEEN

Om voor een zuiveringskring globaal af te leiden welke vrachten geneesmiddelen van welke bronnen afkomstig zijn kunnen onderstaande getallen gehanteerd worden:

FIGUUR 0-5

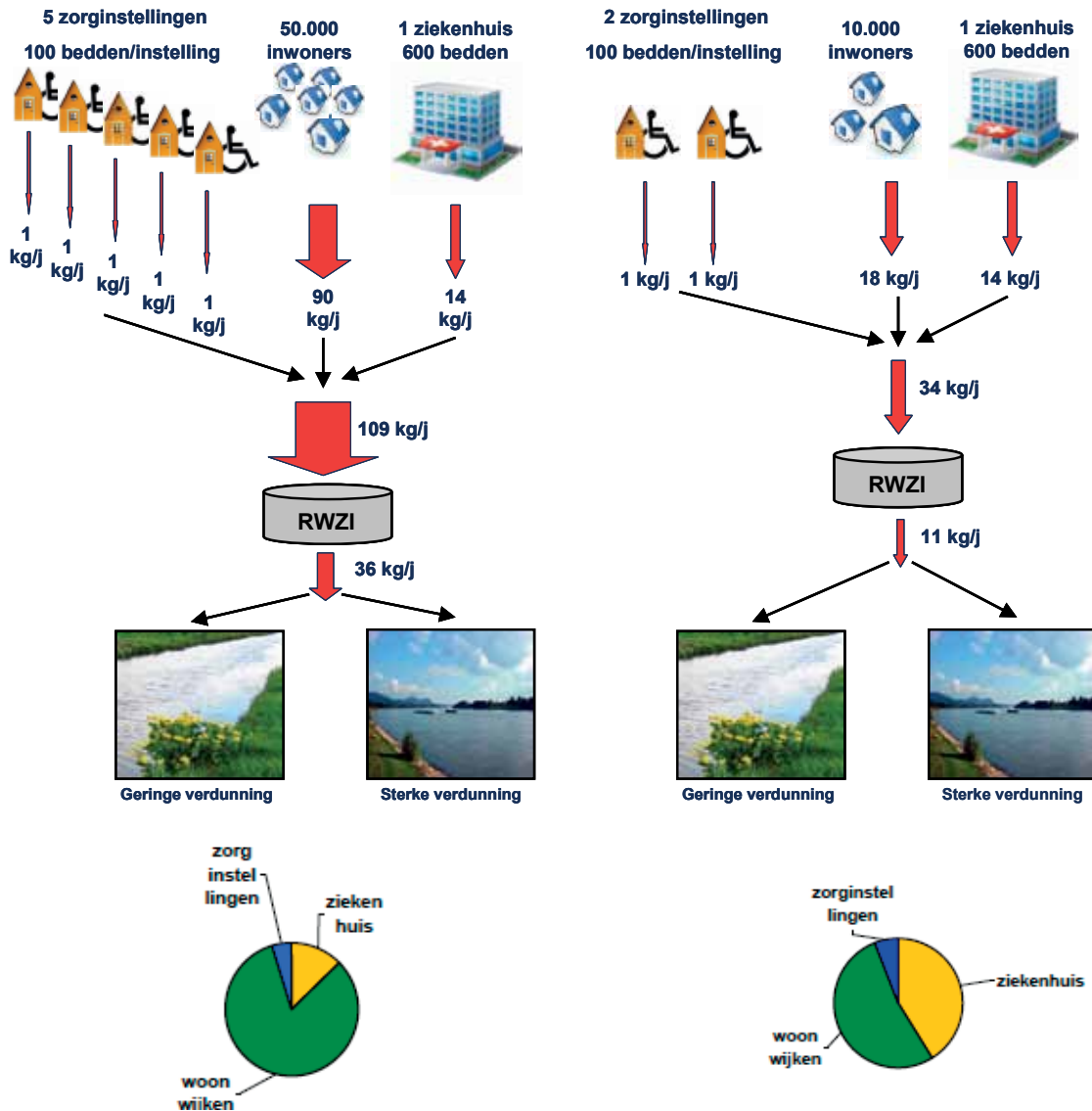
SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE GROOTTE VAN BRONNEN WERKZAME STOFFEN AFKOMSTIG VAN ZORGINSTELLINGEN, WOONWIJKEN EN ZIEKENHUIZEN, UITGEDRUKT IN GRAM/PERSOON/JAAR. KENTALLEN AFGELEID OP BASIS VAN METINGEN. METFORMINE EN RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN ZIJN NIET MEEGENOMEN



TOEPASSING KENTALLEN VOOR GEBIEDSSPECIFIEKE SITUATIES

De bijdrage van de verschillende bronnen aan de vracht geneesmiddelen in het influent van een RWZI is sterk afhankelijk van de lokale situatie en kan berekend worden met behulp van bovengenoemde kentallen. In onderstaande figuur zijn twee voorbeelden gegeven van fictieve zuiveringskringen.

FIGUUR 0-6 VERGELIJKING BIJDRAGE VAN DE VERSCHILLENDE BRONNEN AAN DE VRACHT GENEESMIDDELEN IN HET INFLUENT VAN EEN RWZI EN VERGELIJKING VAN DE VRACHTEN IN HET EFFLUENT VAN EEN RWZI BIJ TWEE VERSCHILLENDE FICTIEVE ZUIVERINGSKRINGEN (UITGEDRUKT IN KG/JAAR)



Het effect van lozing van een vracht geneesmiddelen op het ecosysteem in het oppervlaktewater hangt sterk af van de verdunning die in het ontvangende oppervlaktewater optreedt. Immers niet de vracht geneesmiddelen is bepalend voor de effecten, maar de concentraties van de geneesmiddelen in het ontvangende water.

0.4 IEDER GENEESMIDDEL IS VERSCHILLEND

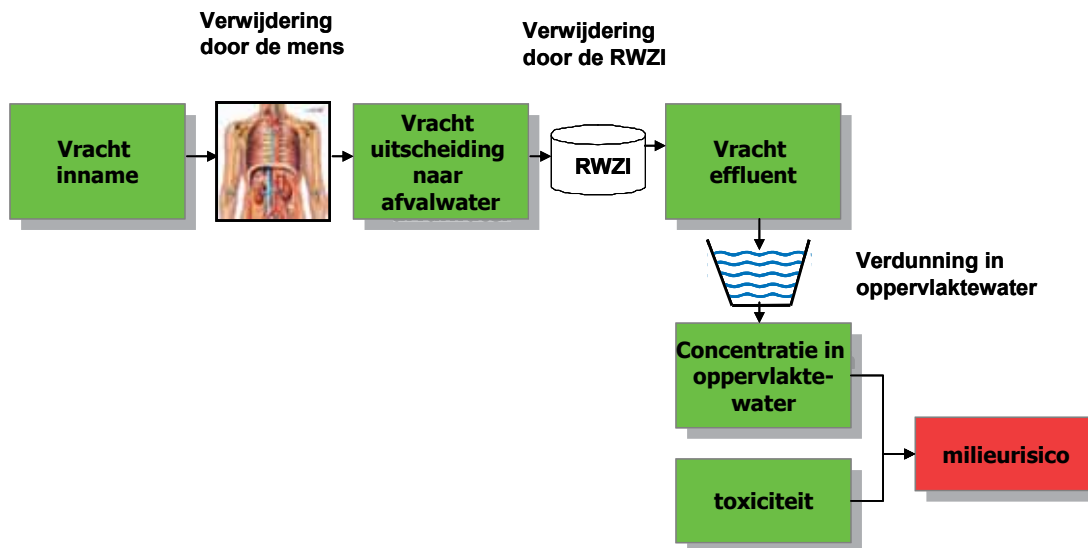
DE ROUTE VAN GENEESMIDDELEN NAAR HET OPPERVLAKTEWATER

Om een indicatie van het ecologisch risico van een specifiek geneesmiddel te kunnen geven moeten alle onderdelen van de route van het geneesmiddel in de hele waterketen meegenomen worden: de hoeveelheid geneesmiddel die ingenomen wordt, het percentage van deze hoeveelheid die uitgescheiden wordt en in het afvalwater terecht komt, de hoeveelheid die verwijderd wordt door de RWZI, de ecotoxiciteit van het geneesmiddel in het oppervlaktewater en de verdunning die optreedt in het oppervlaktewater (zie figuur 0-7). Met uitzon-

dering van de verdunning, die afhankelijk is van lokale omstandigheden, is ieder onderdeel verschillend voor ieder geneesmiddel. De metingen in het project ZORG hebben voor de geanalyseerde geneesmiddelen meer duidelijkheid verschaft over hun gedrag bij enkele onderdelen in deze waterketen.

IGUUR 0-7

DE ROUTE VAN IEDER GENEESMIDDEL NAAR HET OPPERVLAKTEWATER. DE VRACHT IN HET EFFLUENT, DE VERDUNNING IN HET OPPERVLAKTEWATER EN DE TOXICITEIT VAN HET GENEESMIDDEL BEPALEN UITEINDELIJK HET MILIEURISICO VAN HET INDIVIDUELE GENEESMIDDEL

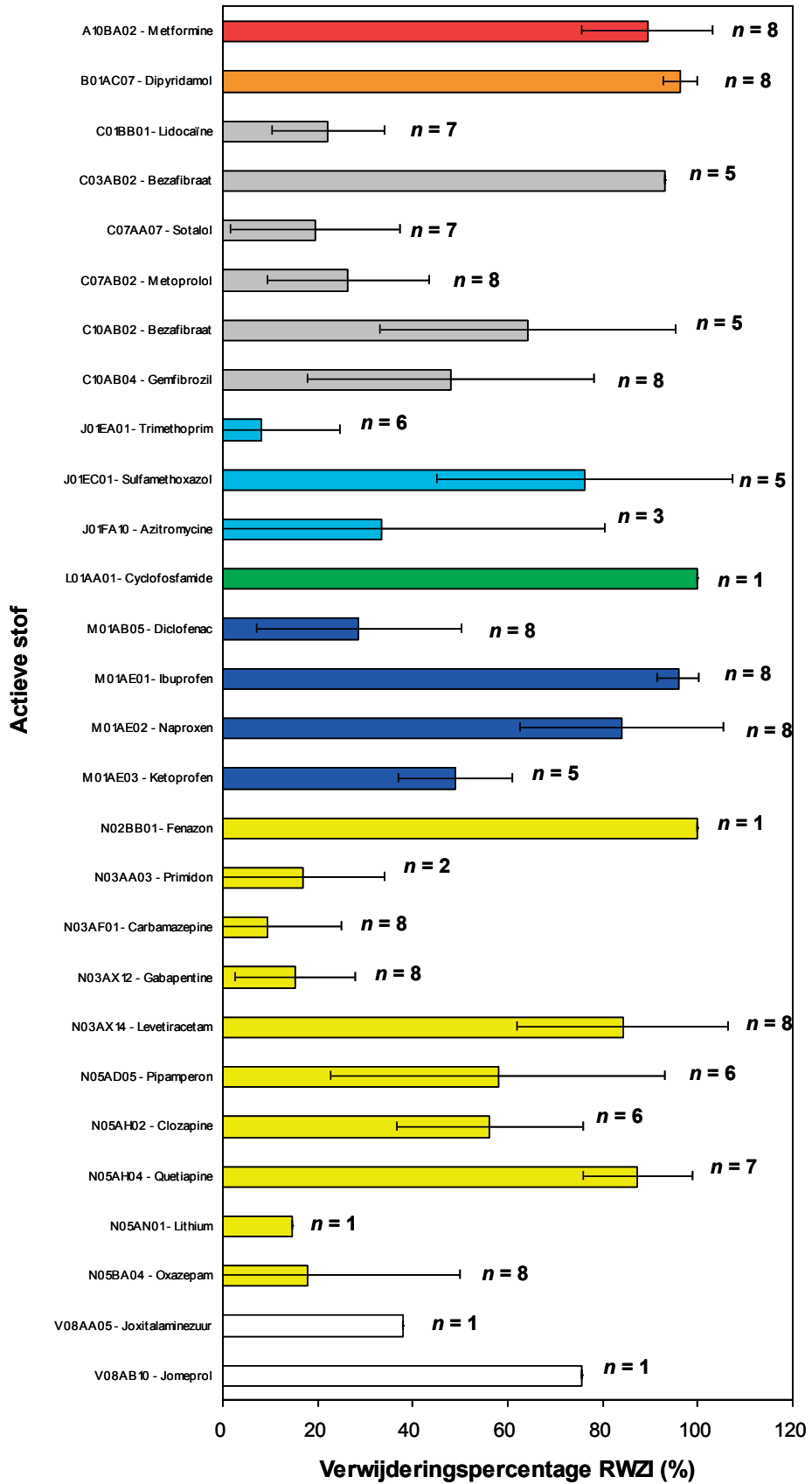


VERWIJDERINGSPERCENTAGES IN RWZI'S

Tussen de geneesmiddelen bestaan grote verschillen in de mate van verwijdering door een RWZI. Sommige geneesmiddelen worden vrijwel volledig door de verschillende processen in de RWZI verwijderd en andere geneesmiddelen worden vrijwel niet verwijderd (zie figuur 0-8). Ook binnen de ATC hoofdgroepen is een grote spreiding in de verwijderingspercentages van de geneesmiddelen (voorbeeld: het antiëpilepticum levetiracetam wordt voor 84 % verwijderd en het antiëpilepticum carbamazepine voor 9%). Daarom is het niet verantwoord verwijderingspercentages voor de hoofdgroepen te presenteren. Zo wordt vermeden dat verwijderingspercentages voor hoofdgroepen toegepast gaan worden op individuele geneesmiddelen.

FIGUUR 0.8

GEMIDDELDE VERWIJDERINGSPERCENTAGES OP BASIS VAN METINGEN BIJ 7 RWZI'S EN ÉÉN AWZI. HET AANTAL BEPALINGEN (N) DIE PER WERKZAME STOF HEBBEN BIJGEDRAGEN AAN HET GEMIDDELDE IS PER WERKZAME STOF AANGEGEVEN EVENALS DE STANDAARDDEVIATIE (BALKEN IN DE INDIVIDUELE KOLOMMEN). LITHIUM EN DE JOODHOUDENDE RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN KWAMEN MAAR 1 KEER IN HET ANALYSEPAKKET VOOR



Voor het totaal aan geneesmiddelen zijn wel verwijderingspercentages afgeleid:

- Het gemiddelde verwijderingspercentage is 81% van alle gemeten stoffen die aangetroffen zijn boven de rapportagegrens.
- Het gemiddelde verwijderingspercentage is 65% van alle gemeten stoffen die aangetroffen zijn boven de rapportagegrens exclusief metformine.

Röntgencontrastmiddelen nemen een bijzondere positie in. Ze zijn voornamelijk afkomstig van ziekenhuizen. De vracht röntgencontrastmiddelen uit ziekenhuizen is zodanig hoog in vergelijking tot de overige bronnen en in vergelijking tot de overige groepen geneesmiddelen dat 'röntgencontrastmiddelen' als een aparte groep beschouwd wordt en niet meegenomen wordt in de kentallen voor de verwijderingspercentages van de totale hoeveelheden.

ZUIVERINGSSLIB BEVAT GENEESMIDDELEN

De verwijderingspercentages zijn berekend door de vrachten in influent en effluent met elkaar te vergelijken. De processen in een zuivering zijn tot nu toe nog niet onderzocht en het is interessant te weten of verwijderen betekent ook daadwerkelijk verwijderen uit het milieu. Eén van de zorginstellingen waarbij de geneesmiddelenconcentraties in het afvalwater gemeten zijn, is niet aangesloten op een communale zuivering. Deze instelling beschikt over een eigen biologische zuivering, die werkt volgens dezelfde principes als een communale zuivering. Deze zuivering was zeer geschikt om na te gaan waar de geneesmiddelen blijven in een zuivering (stoffenbalans). Bij deze zuivering wordt het zuiveringsslib periodiek afgevoerd naar een naburige grote communale zuivering. Daar wordt het slib afgecentrifugeerd en het ontwaterd slib wordt afgevoerd. De geneesmiddelenconcentraties in het slib (slibfractie en waterfractie) dat van de lokatie van de zorginstelling afgevoerd wordt zijn bepaald.

Aangetoond is dat enkele geneesmiddelen voor het zenuwstelsel (N-groep) voor een aanzienlijk percentage afgevoerd worden met zuiveringsslib (carbamazepine (4,5 %), gabapentine (9,7 %), pipamperon, clozapine (39%), quetiapine (8,1%) en oxazepam (6,5%)). Deze stoffen zitten ook voornamelijk in de slibfractie en in mindere mate in de waterfractie.

Verwijderen uit de zuivering betekent dus niet altijd verwijderen uit het milieu. Het kan ook betekenen dat geneesmiddelen via een andere route afgevoerd worden. Het hangt af van de route van het zuiveringsslib waar de geneesmiddelen vervolgens terecht komen. De verwachting is dat bij verbranding van het zuiveringsslib deze geneesmiddelen zullen afbreken.

HET MILIEURISICO VERSCHILT PER STOF

Het potentiële milieurisico van een geneesmiddel wordt mede bepaald door de hoogte van de vracht in het effluent van de RWZI gecombineerd met de ecotoxiciteit van de stof voor de aquatische levensgemeenschap.

Er is op drie verschillende manieren gekeken naar het milieurisico, namelijk: op basis van effectmetingen (ER-Calux en GR-Calux), de verhouding PEC/PNEC en de milieurisico-index. Deze drie benaderingen en resultaten hiervan worden hieronder toegelicht.

- ER Calux en GR Calux

Uit de resultaten van effectmetingen op basis van ER-Calux metingen (hormoonverstorende activiteit) blijkt a) dat de activiteit in het afvalwater van de woonwijken groter is dan in het water van de zorginstellingen en b) dat de activiteit door de RWZI's deels verwijderd wordt.

Er bestaat potentieel een ecologisch risico ten gevolge van de activiteit in het effluent bij sommige locaties bij een worst-case benadering. Inherent aan effectmetingen is dat vaak een groep van stoffen het effect kan veroorzaken en dus niet één stof als veroorzaker aangewezen kan worden.

Uit de resultaten van effectmetingen in effluenten op basis van GR-Calux metingen blijkt geen duidelijk verschil tussen de bijdrage uit instellingen of woonwijken en ook is er geen verwijdering door de RWZI's te constateren (soms zelfs een toename in activiteit). Het milieurisico van de gemeten GR-Calux (glucocorticoïde activiteit) in effluenten kan niet goed beoordeeld worden door het ontbreken van ecotoxicologische gegevens.

- PEC/PNEC

Wanneer de verwachte concentratie van werkzame stoffen in het effluent op basis van metingen (PEC) groter is dan de concentratie waaronder geen effecten zijn aangetoond in toxiciteitsexperimenten (PNEC) is er potentieel sprake van een ecologisch risico (PEC/PNEC > 1).

Mogelijke ecologische risico's voor organismen op basis van de concentraties in effluenten zijn bij enkele waterschappen geconstateerd voor diclofenac, metoprolol en carbamazepine.

- Milieurisicoindex (milieubezwaarlijkheid)

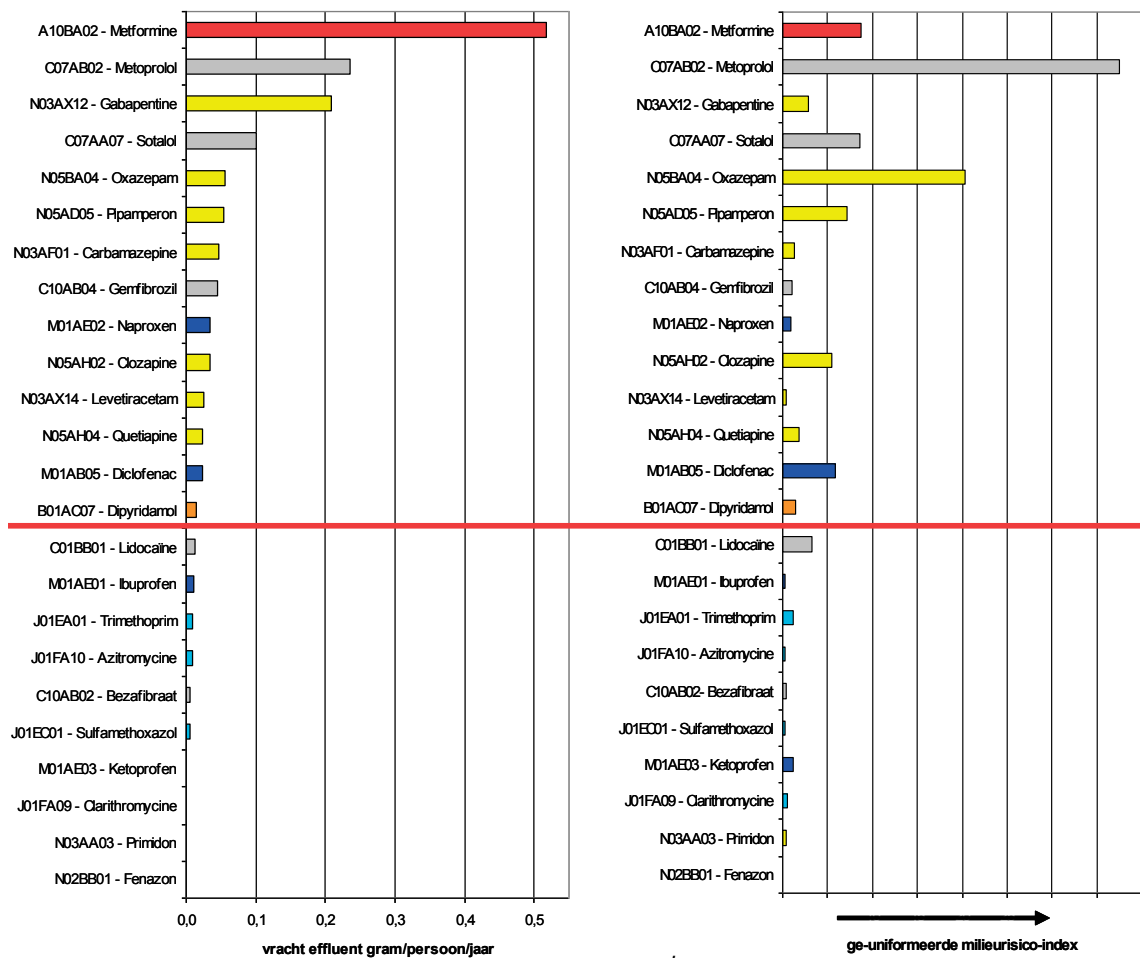
Omdat weinig toxiciteitsgegevens van individuele geneesmiddelen beschikbaar zijn, is voor de geneesmiddelen die in het effluent gemeten zijn een milieurisico-index (ook wel de milieubezwaarlijkheid) berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel, uitgedrukt als benodigde dagdosis (DDD), als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen (een stof met een lage DDD heeft een hoge therapeutische sterkte). In combinatie met de vracht van dat geneesmiddel in het effluent van een RWZI is de milieurisico-index dan een maat voor het aantal pillen van een werkzame stof die per dag in het effluent van een RWZI terecht komt. Het geeft op die manier inzicht in de relatieve positie van de middelen onderling (welk geneesmiddel lijkt gevaarlijker te zijn dan andere?) zonder daar een eenheid aan toe te kennen.

In figuur 0-9 is de gemiddelde vracht geneesmiddelen in het effluent van RWZI's (gram/persoon/jaar) en de milieubezwaarlijkheid met elkaar vergeleken. Het is belangrijk te realiseren dat er geneesmiddelen zijn die een zeer hoge therapeutische sterkte hebben (zoals de oestrogenen die in zeer kleine hoeveelheden (µg) worden ingenomen) en daardoor in zodanig lage concentraties voorkomen in het afvalwater dat zij niet gemeten zijn. Deze stoffen zijn weliswaar milieubezwaarlijk en komen toch niet voor op onderstaande lijst.

De stoffen die op basis van de milieurisico-index potentieel de hoogste bijdrage vormen voor het milieurisico zijn:

- A (maag-darmmiddelen): metformine;
- B (boed- en bloedvormende organen): dipyramidol;
- C (hart- en vaatmiddelen): metoprolol, sotalol, gemfibrozil, lidocaïne;
- M (middelen voor spier- en skeletstelsel): naproxen, diclofenac;
- N (middelen voor het zenuwstelsel): gabapentine, oxazepam, pipamperon, carbamazepine, clozapine, levetiracetam, quetiapine.

FIGUUR 0-9. VERGELIJKING KENTALLEN VRACHTEN AAN WERKZAME STOFFEN EN MILIEURISICO-INDEX (MILIEUBEZWAARLIJKHEID)
 A. KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET EFFLUENT VAN DE RWZI'S IN GRAM/PERSOON/JAAR GESORTEERD NAAR AFLOPENDE VRACHT
 B. GEÛNIFORMEERDE MILIEURISICO-INDEX VAN DE STOFFEN IN DEZELFDE VOLGORDE ALS DE VRACHTGEGEVENS IN FIGUUR A



0.5 VOORUITBLIK

We hebben veel bereikt

De route van geneesmiddelen vanaf het moment van inname, via de afvalwaterketen naar het oppervlaktewater is complex en ook de risicobeoordeling in het aquatisch ecosysteem is geen eenvoudige zaak. Naast humane geneesmiddelen zijn er namelijk ook andere stoffen die een risico vormen voor het ecosysteem waaronder veterinaire geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen zoals sommige brandvertragers (bijvoorbeeld PBDE's) en weekmakers (bijvoorbeeld nonylfenolen). De 'andere' stoffen kennen naast verspreiding via de (afval)waterketen ook andere verspreidingsroutes.

Op basis van de resultaten van de projecten ZORG en Verg(h)ulde Pillen zijn veel kentallen gegenereerd voor emissies van humane geneesmiddelen uit verschillende typen zorginstellingen, ziekenhuizen, woonwijken en influent en effluent van RWZI's.

Deze kentallen voor humane geneesmiddelen maken samen met gegevens over de 'andere' stoffen een prioritering van stoffen mogelijk die de grootste risico's vormen voor het ecosysteem en de drinkwatersector, ondanks de onzekerheden in de getallen. De resultaten dragen

uiteindelijk bij aan een onderbouwing van de besluitvorming omtrent het nemen van maatregelen in de afvalwaterketen en de plaats waar deze maatregelen het best genomen kunnen worden.

Voor individuele situaties kan het voor de beantwoording van een specifieke vraag noodzakelijk zijn aanvullende metingen te verrichten. Immers globale kentallen dragen bij aan globale oplossingen en voor specifieke situaties zijn mogelijk specifieke getallen nodig. Specifieke situaties blijven maatwerk.

Aanbevelingen

De volgende aanbevelingen worden gedaan:

- Aanvullende metingen bij meer zorginstellingen zijn niet nodig voor het onderbouwen van generieke kentallen voor emissies van geneesmiddelen, zoals gepresenteerd in de huidige studie. In specifieke situaties en voor het beantwoorden van specifieke vragen dient beoordeeld te worden in hoeverre aanvullende metingen noodzakelijk zijn.
- Meer aandacht moet worden besteed aan geneesmiddelen (bijvoorbeeld psychopharmica) die in de huidige studie niet analytisch chemisch konden worden bepaald, maar wel als relevant naar voren komen op basis van innamegegevens.
- De ecologische risicobeoordeling van geneesmiddelen verdient in het algemeen meer aandacht, zowel nationaal als internationaal.
- Deze studie heeft aangetoond dat röntgencontrastmiddelen, na toediening in ziekenhuizen, niet alleen in ziekenhuizen, maar ook in huishoudens worden uitgescheiden. Met het oog op de hoge vrachten röntgencontrastmiddelen die via het effluent van de RWZI's het oppervlaktewater bereiken, verdient deze groep specifieke aandacht.

ZORG

DEEL C. EINDRAPPORTAGE

INHOUD

	TEN GELEIDE	
	MANAGEMENT SAMENVATTING	
	STOWA IN HET KORT	
	SAMENVATTING EINDRAPPORTAGE ZORG	
1	INLEIDING	1
1.1	Inleiding	1
1.2	Achtergrond	2
1.3	ZORG	3
1.4	Leeswijzer	5
2	BEGRIPPEN EN VERRICHTE WERKZAAMHEDEN DEEL B	6
2.1	Algemene begrippen	6
2.1.1	ATC codes: indeling van geneesmiddelen	6
2.1.2	Uitscheiding en excretiefactoren	7
2.1.3	DDD (Daily Defined Dosis)	7
2.2	Verzamelde gegevens in deel B	8
2.2.1	Verrichte werkzaamheden deel B	8
2.2.2	Analyses	8
2.2.3	Onzekerheden basisgegevens	9
3	INNAME EN UITSCHEIDING WERKZAME STOFFEN ZORGINSTELLINGEN	11
3.1	Inleiding	11
3.2	Inname en uitscheiding werkzame stoffen op ATC hoofdgroepsniveau.	11
3.2.1	Vergelijking van de individuele zorginstellingen	11
3.2.2	Kentallen hoofdgroepniveau inname en uitscheiding op basis inventarisaties en berekeningen	13
3.3	Kentallen inname en uitscheiding werkzame stoffen op stofniveau.	14

4	GEMETEN EMISSIE WERKZAME STOFFEN UIT ZORGINSTELLINGEN	20
4.1	Inleiding	20
4.2	Emissie van werkzame stoffen uit zorginstellingen en ziekenhuizen gegroepeerd naar ATC code	20
4.3	Emissie van werkzame stoffen uit zorginstellingen en ziekenhuizen: subgroepniveau	23
4.3.1	Inleiding	23
4.3.2	Hart- en vaatmiddelen (C-groep)	23
4.3.3	Spier- en skeletstelsel (M-groep)	25
4.3.4	Middelen voor het zenuwstelsel (N-groep)	26
4.4	Kentallen zorginstellingen en ziekenhuizen op basis metingen	28
4.4.1	Algemeen	28
4.4.2	Kentallen zorginstellingen	29
4.4.3	Kentallen ziekenhuizen	31
5	METINGEN WOONWIJKEN	33
5.1	Inleiding	33
5.2	Vergelijking emissie van werkzame stoffen uit de woonwijken gegroepeerd naar ATC hoofdgroepcode	33
5.3	Kentallen vrachten werkzame stoffen uit woonwijken op basis van metingen	35
5.3.1	Inleiding	35
5.3.2	Kentallen vrachten werkzame stoffen uit woonwijken gegroepeerd op ATC hoofdgroepniveau	36
5.3.3	Kentallen vrachten individuele werkzame stoffen uit woonwijken	37
6	METINGEN RWZI	41
6.1	Inleiding	41
6.2	Vrachten werkzame stoffen in influent en effluent RWZI's gegroepeerd op ATC hoofdgroepniveau	42
6.3	Kentallen vrachten werkzame stoffen influent en effluent RWZI's	44
6.3.1	Inleiding	44
6.3.2	Kentallen vrachten werkzame stoffen in influent en effluent RWZI's op ATC hoofdgroepniveau	44
6.3.3	Kentallen individuele werkzame stoffen in influent en effluent RWZI's	45
6.4	Verwijderingspercentages	48
6.4.1	Verwijderingspercentages individuele stoffen	48
6.4.2	Verwijderingspercentage RWZI totale hoeveelheid gemeten werkzame stoffen	49
6.4.3	Verwijderings werkzame stoffen bij de afvoer van slib	51
7	WERKZAME STOFFEN EN MILIEURISICO	52
7.1	Inleiding	52
7.2	Milieurisico en effectmetingen	52
7.3	ER-Calux	53
7.3.1	Methodiek	53
7.3.2	Resultaten ER-Calux	53
7.3.3	Vergelijking eerder onderzoek RWZI's	54
7.3.4	Vergelijking oppervlaktewater	54
7.3.5	Vergelijking ecologische drempelwaarden	54
7.3.6	Vergelijking humane drempelwaarden	55

7.4	GR-Calux	55
7.4.1	Methodiek GR-Calux	56
7.4.2	Resultaten GR-Calux	56
7.4.3	Vergelijking eerder onderzoek RWZI's	57
7.4.4	Vergelijking oppervlaktewater	57
7.4.5	Vergelijking drempelwaarden	57
7.5	Potentieel milieurisico werkzame stoffen (op stofniveau): milieurisico-index	57
7.5.1	Inleiding	57
7.5.2	Methodiek risico-ranking	58
7.5.3	Geuniformeerde milieurisico-index van stoffen in het effluent van de RWZI	58
7.5.4	Vergelijking met overige prioriteringen	61
7.6	Standaard ecologische risicobeoordeling	62
7.6.1	Achtergrond PEC/PNEC benadering	62
7.6.2	Resultaten PEC/PNEC	63
7.7	Vergelijking literatuur effecten van werkzame stoffen	63
7.8	Aanbevelingen verdere risicobeoordeling geneesmiddelen	66
7.9	Samenvatting en conclusies milieurisicobeoordeling	66
7.9.1	Effectmetingen	66
7.9.2	Milieurisico-index	67
7.9.3	Standaard ecologische risicobeoordeling	68
8	EVALUATIE, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	70
8.1	Inleiding	70
8.2	Samenvatting: antwoorden op onderzoeksvragen	71
8.2.1	Algemene conclusie	71
8.2.2	Vragen 1 t/m 4	71
8.2.3	Vragen 5 t/m 7	72
8.2.4	Vraag 8	74
8.3	Vergelijking kentallen berekeningen en metingen	76
8.4	Vergelijking emissie zorginstellingen, ziekenhuizen en woonwijken	78
8.5	Vrachten in effluent en geuniformeerde milieurisicodindex	79
8.6	Vrachten in effluent en overige risicobeoordelingen	80
8.7	Conclusie	81
9	REFERENTIES	85
	BIJLAGEN	
1	SAMENVATTING ZORG DEEL A: BUREAUSTUDIE	89
2	ANALYSEPAKKETTEN ZORG EN VER(G)HULDE PILLEN	95
3	INVENTARISATIE INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN WERKZAME STOFFEN PER INSTELLING	99
4	GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN PER ZORGINSTELLING	103
5	GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN PER WOONWIJK	107
6	GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENTEN EN EFFLUENTEN RWZI'S	109
7	VERWIJDERINGSPERCENTAGES RWZI'S	113
8	RESULTATEN ER- EN GR-CALUX ASSAYS	115
9	LITERATUURVERZICHT ER-CALUX ACTIVITEIT IN RWZI'S	117
10	METHODIEK ER- EN GR-CALUX ASSAYS	119
11	ECOLOGISCHE RISICOBEOORDELING VOLGENS KRW-METHODIEK	121

1

INLEIDING

1.1 INLEIDING

Voor u ligt de eindrapportage van het onderzoek dat is uitgevoerd in het kader van het project ZORG (Inventarisatie van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen).

In dit project zijn geneesmiddelenconcentraties gemeten in afvalwater van acht zorginstellingen van verschillende typen, van acht woonwijken en in het influent en effluent van acht rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) in het beheersgebied van acht waterschappen.

Waterschappen, Rijkswaterstaat en drinkwaterbedrijven treffen regelmatig geneesmiddelen aan in het oppervlaktewater en het grondwater. Hoewel de effecten van geneesmiddelen in het watermilieu nog niet voldoende bekend zijn, zijn wetenschappers het er wel over eens dat effecten in de biologische systemen van in water levende organismen niet uit te sluiten zijn. Deze effecten kunnen bijvoorbeeld hormoonverstoring zijn, maar ook effecten op de reproductie van in water levende organismen. Drinkwaterbedrijven willen geen geneesmiddelen in het uiteindelijke drinkwater of in het grondwater of oppervlaktewater, bij innamepunten, waaruit drinkwater bereid wordt.

De belangrijkste route van geneesmiddelen naar het aquatisch milieu is via de afvalwaterketen. Na inname wordt een groot deel van de humane geneesmiddelen door de mens weer uitgescheiden met de urine en ontlasting. Zo komen de middelen in het afvalwater terecht en bereiken vervolgens de RWZI's. Daar komt het niet verwijderde deel van de geneesmiddelen met het geloosde effluent in het oppervlaktewater.

Het project ZORG geeft inzicht in de aard en omvang van emissies van geneesmiddelen vanuit de zorgsector naar het watermilieu. Dit onderzoek concentreert zich op zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen, omdat de emissies vanuit ziekenhuizen al in een eerder onderzoek zijn bepaald (Verg(h)ulde Pillen, STOWA, 2009). Met zorginstellingen worden bedoeld verpleeg- en verzorgingstehuizen, tehuizen voor lichamelijk en verstandelijk gehandicapten, hospices etc. In het project ZORG wordt ook aandacht besteed aan de emissies van geneesmiddelen vanuit woonwijken om zo de relatieve bijdrage aan het influent van een RWZI vanuit zorginstellingen t.o.v. woonwijken te kunnen bepalen.

De studie is opgesplitst in een bureaustudie (deel A), een meetcampagne (deel B) en de eindrapportage waarin beide onderdelen zijn geïntegreerd (deel C).

Deel A is afgerond (STOWA, 2010-06).

Deel B is eveneens afgerond (acht deelrapporten voor de individuele waterschappen, downloadbaar vanaf STOWA).

Deze rapportage omvat de eindevaluatie van de acht deelrapporten.

1.2 ACHTERGROND

EMISSIEROUTES

Geneesmiddelen komen via inname en uitscheiding (urine en ontlasting) door de mens via het rioolwater bij communale RWZI's terecht. Deze RWZI's zijn niet specifiek ontworpen voor de verwijdering van stoffen als geneesmiddelen, maar vooral om zuurstofbindende stof, stikstof en fosfaat uit het afvalwater te verwijderen. Via het effluent van de RWZI's komen de geneesmiddelen in het oppervlaktewater terecht. Geneesmiddelen kunnen uiteindelijk via het oppervlaktewater, dat bij innamepunten wordt ingenomen, in het drinkwater terecht komen. Daarnaast kunnen geneesmiddelen ook in drinkwater terecht komen door ontrekking van grondwater na infiltratie van verontreinigd oppervlaktewater.

ZIEKENHUIZEN

In de beleidsbrief van VROM naar de Tweede kamer in 2007 werden zorginstellingen en dan met name ziekenhuizen aangewezen als zijnde een mogelijke 'hot spot' voor geneesmiddelen emissie.

In het STOWA-project Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2007, 2009) is de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen(resten) uit drie ziekenhuizen onderzocht en gemeten. Uit deze studie kwam naar voren dat bij deze drie specifieke situaties 20% tot zelfs 50% van de geneesmiddelen die in het influent van de RWZI's worden gemeten van het betreffende ziekenhuis afkomstig is.

Op naar schatting een derde van de RWZI's zijn één of meerdere ziekenhuizen aangesloten (in 2008 waren er in Nederland circa 140 ziekenhuislocaties en circa 350 RWZI's).

ZORGSECTOR

In zorginstellingen, die niet onder ziekenhuizen vallen, verblijven veel meer patiënten dan in ziekenhuizen. Over de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen anders dan ziekenhuizen is nagenoeg niets bekend. Hier is (ook buiten Nederland) vrijwel geen onderzoek naar gedaan, terwijl het aantal instellingen en ook het aantal personen dat op die locaties behandeld wordt of permanent aanwezig is groot is. Er zijn ter illustratie 140 ziekenhuislocaties tegenover circa 5000 locaties van zorginstellingen en het aantal bedden in ziekenhuizen bedraagt circa 10% van het totaal aantal bedden in instellingen (RIVM, 2008).

Cliënten verblijven doorgaans permanent of langdurig in een zorginstelling. Daarom wordt het grootste deel van de door de bewoners uitgescheiden geneesmiddelen ook daadwerkelijk in de instelling uitgescheiden en komt bij de instelling in het rioolwater terecht. Dit is bij patiënten in een ziekenhuis vaak niet het geval omdat patiënten daar veelal kortstondig verblijven of poliklinisch behandeld worden en een deel van de geneesmiddelen thuis uitscheiden.

WOONWIJKEN

Ook vanuit gebruik in huishoudens komen geneesmiddelen via de RWZI in het afvalwater terecht. Bij het project 'Verg(h)ulde Pillen' is de bijdrage vanuit de huishoudens en andere zorginstellingen samen berekend door van het influent in de RWZI's de bijdrage vanuit de ziekenhuizen af te trekken. De emissie vanuit woonwijken is in het project Verg(h)ulde Pillen niet gemeten.

1.3 ZORG

In het project ZORG zijn de leemten in kennis t.a.v. de emissies vanuit zorginstellingen en woonwijken aangevuld. Het is noodzakelijk de emissieroutes van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater vanuit verschillende bronnen (ziekenhuizen, zorginstellingen, woonwijken) goed te kennen om op een effectieve en onderbouwde wijze maatregelen te kunnen nemen.

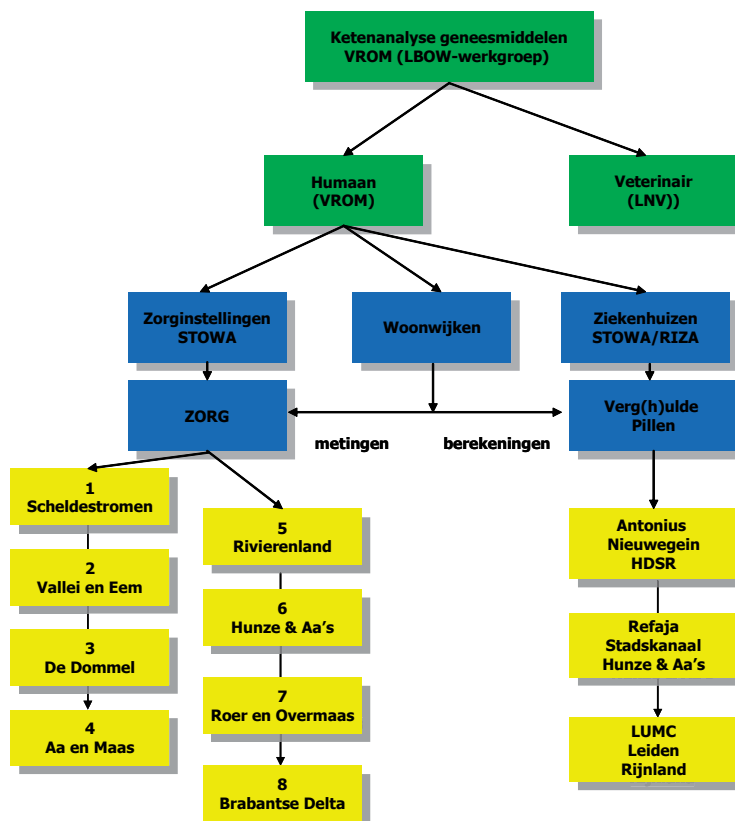
Het project ZORG heeft tot doel:

- 1 inzicht te krijgen in aard en omvang van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen (niet zijnde ziekenhuizen);
- 2 inzicht te krijgen in aard en omvang van emissie van geneesmiddelen uit woonwijken;
- 3 het verzamelen van andere relevante feiten om de discussie over nut en noodzaak van (bron) maatregelen te voeden. Het gaat hierbij bijvoorbeeld over de emissie van geneesmiddelen uit RWZI's.

Deze inzichten moeten leiden tot kentallen voor geneesmiddelenemissies uit zorginstellingen en woonwijken die vertaald kunnen worden naar onbekende situaties.

In figuur 1-1 is de relatie van het project ZORG tot andere projecten weergegeven:

FIGUUR 1-1 RELATIE PROJECT ZORG MET ANDERE STOWA PROJECTEN. BIJ VERG(H)ULDE PILLEN IS DE BIJDRAGE VAN GENEESMIDDELEN VANUIT DE WOONWIJKEN BEREKEND VANUIT HET VERSCHIL VAN DE VRACHT GENEESMIDDELEN IN HET INFLUENT VAN DE ZUIVERING EN DE VRACHT GENEESMIDDELEN VANUIT DE ZIEKENHUIZEN. BIJ ZORG WORDT DE VRACHT GENEESMIDDELEN VANUIT DE WOONWIJKEN DAADWERKELIJK GEMETEN



Het project ZORG is opgedeeld in drie fasen:

- A. Bureaustudie;
- B. Meetonderzoek op locatie;
- C. Eindrapportage.

A. BUREAUSTUDIE

Het rapport van de Bureaustudie (Stowa rapport 2010-06) presenteert een analyse van de emissie vanuit zorginstellingen op basis van beschikbare literatuur en op basis van inventarisaties bij zorginstellingen. De verschillende soorten zorginstellingen zijn beschreven naar type, aantal en omvang. Inventarisaties bij specifieke instellingen geven een antwoord op de kernvraag wat de aard en omvang is van de verschillende geneesmiddelen bij de verschillende typen instellingen. Inzicht is verkregen in de demografische ontwikkelingen en de invloed daarvan op het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen. Daarnaast is geïnventariseerd wat de ontwikkelingen binnen de wijze van zorg verlenen zijn op de emissie van geneesmiddelen. Een samenvatting van de Bureaustudie is weergegeven in bijlage 1.

B. MEETONDERZOEK OP LOCATIE

Bij acht deelnemende waterschappen heeft een inventarisatie plaatsgevonden van het geneesmiddelengebruik bij een geselecteerde zorginstelling en is de emissie van geneesmiddelen in het afvalwater van de zorginstelling gemeten. Deze emissie is vergeleken met de geneesmiddelen in het influent en het effluent van de betreffende zuivering waar de instelling op loost. Tevens heeft bij zeven van de acht deelnemende waterschappen een meting plaatsgevonden van de emissie van (een deel van) een woonwijk.

De zorginstelling bij waterschap Brabantse Delta is een specifiek geval. Hier loost de instelling op een eigen zuivering. Het afvalwater vanuit de zorginstelling is hier niet apart bemonsterd. Het influent van de zuivering komt hier overeen met het afvalwater vanuit de zorginstelling. Metingen aan het effluent van de zuivering geeft hier direct inzicht in de zuiveringscapaciteit van de zuivering t.a.v. de werkzame stoffen die afkomstig zijn van de zorginstelling. Aanvullend zijn hier metingen verricht aan het zuiveringsslib dat van de locatie wordt afgevoerd. Aanvullend aan concentratiemetingen van geneesmiddelen in afvalwater zijn tevens op alle watermonsters twee ecotoxicologische effectmetingen uitgevoerd, n.l. de ER-Calux en de GR-Calux (toelichting, zie hoofdstuk 7).

De resultaten van de meetcampagnes bij de acht waterschappen zijn gerapporteerd in een aparte rapportage per waterschap (STOWA-rapporten).

De volgende metingen zijn verricht bij de acht waterschappen:

Waterschap	Emissie uit zorginstelling	Emissie uit woonwijk	Influent RWZI	Effluent RWZI	Zuiveringsslib
Roer en Overmaas	Verpleeg- en verzorgingshuis	X	X	X	
Hunze en Aa's	Verpleeg- en verzorgingshuis	2 X ¹⁾	X	X	
Aa en Maas	Verpleeghuis	X	X	X	
Scheldestromen	Verpleeghuis	X	X	X	
Rivierenland	Tehuis voor lichamelijk gehandicapten	X	X	X	
Dommel	GGZ instelling	X	X	X	
Vallei & Eem	GGZ instelling	X	X	X	
Brabantse Delta	Tehuis voor verstandelijk gehandicapten		X	X	X

¹⁾ Waterschap Hunze en Aas heeft metingen laten verrichten bij twee verschillende woonwijken

De inventarisatie van geneesmiddelen bij de zorginstellingen en de meetcampagnes hebben antwoord gegeven op de volgende vragen:

1. wat is de jaarlijkse hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen in de zorginstelling (gemiddeld per persoon);
2. wat is de jaarlijkse hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen uit de zorginstelling op basis van berekeningen (gemiddeld per persoon);
3. wat is de jaarlijkse hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen uit de zorginstelling op basis van metingen (gemiddeld per persoon);
4. wat is de jaarlijkse hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen uit een woonwijk (gemiddeld per persoon);
5. wat is de jaarlijkse hoeveelheid geneesmiddelen in het influent van de RWZI (kg/jaar en gemiddeld per persoon);
6. wat is de jaarlijkse hoeveelheid geneesmiddelen in het effluent van de RWZI (kg/jaar en gemiddeld per persoon);
7. wat is het verwijderingspercentage van de zuivering voor de verschillende geneesmiddelen (%);
8. wat is de bijdrage geneesmiddelen vanuit de woonwijk en de zorginstelling aan het influent van de RWZI (%).

C. EINDRAPPORTAGE

De eindrapportage (onderhavige rapportage) laat een vergelijking zien van de verschillende meetresultaten en een beschouwing wat de meetresultaten betekenen wanneer geëxtrapoleerd wordt naar de zorginstellingen in het algemeen in Nederland. Deze eindrapportage kan beschouwd worden als een samenvatting en interpretatie van het gehele onderzoek.

1.4 LEESWIJZER

In hoofdstuk 2 zijn de werkzaamheden, die in het kader van deel B van dit project verricht zijn, toegelicht. Enkele begrippen die relevant zijn voor de verwerking van de gegevens zijn uiteengezet. Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de vracht ingenomen geneesmiddelen en de verwachte vracht uitgescheiden geneesmiddelen uit de zorginstellingen, beide per tijdseenheid. In hoofdstuk 4 is de verwerking van de meetgegevens van het afvalwater uit de zorginstellingen met elkaar vergeleken en in hoofdstuk 5 de meetgegevens van het afvalwater uit de woonwijken. Hoofdstuk 6 geeft de verwerking van de meetresultaten van de influenten en de effluenten van de RWZI's weer. De resultaten van de ecotoxicologische effectmetingen zijn gepresenteerd in hoofdstuk 7. In dit hoofdstuk is tevens de milieurisico index van het effluent van de RWZI's, een maatlat voor het ecotoxicologische risico van het effluent, gegeven. Tot slot zijn in hoofdstuk 8 de resultaten samengevat en zijn de verschillende gegenereerde gegevens met elkaar geïntegreerd en vergeleken.

2

BEGRIPPEN EN VERRICHTE WERKZAAMHEDEN DEEL B

2.1 ALGEMENE BEGRIPPEN

Allereerst zijn enkele begrippen, die in deze rapportage zijn gehanteerd, uiteengezet.

2.1.1 ATC CODES: INDELING VAN GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen worden verhandeld onder een merknaam. De merknaam is in het kader van dit onderzoek niet relevant. Het gaat om de actieve stof (ook wel werkzame stof) die in het geneesmiddel zit. De actieve stoffen kunnen op veel manieren worden ingedeeld. Gangbare methoden om in te delen zijn naar orgaansystemen van het menselijk lichaam, chemische structuur, werkingsstrategie, oorsprong, toedieningweg of naar verstrekkingvorm.

Een indeling die internationaal zeer veel wordt gebruikt is de ATC-classificatie. ATC betekent Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie. De ATC code is een code van zeven posities (letters en cijfers) die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel. De eerste positie geeft de hoofdgroep aan (zie tabel 2-1)⁵.

TABEL 2-1

ATC-HOOFDGROUPEN

ATC-code	Omschrijving hoofdgroep (eerste letter)
A	Spijverteringsstelsel en metabolisme
B	Bloed en bloedvormende organen
C	Cardiovasculair systeem
D	Dermatologica
G	Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen
H	Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en geslachtshormonen
J	Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
L	antineoplasie en immunomodulerende stoffen
M	Spier- en skeletstelsel
N	Zenuwstelsel
P	Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents
Q	Veterinaire geneesmiddelen
R	Ademhalingsstelsel
S	Sensorische organen
V	Varia

⁵ Voor de hele ATC classificatie, zie http://www2.sfk.nl/classificatie_index/atcboom/boom

2.1.2 UITSCHEIDING EN EXCRETIEFACTOREN

Werkzame stoffen worden door het lichaam niet in zijn geheel opgenomen of omgezet. Een deel van de werkzame stoffen wordt door het lichaam onveranderd uitgescheiden. De uitscheidingsfactor of (ook wel excretiefactor genoemd) geeft het percentage weer van de hoeveelheid actieve stof die uitgescheiden wordt via de urine of de feces.

De excretiefactoren verschillen sterk per actieve stof. Zo wordt paracetamol voor slechts 5% in onveranderde vorm uitgescheiden en naproxen voor 95%. Een groot deel van de actieve stoffen worden omgezet in het lichaam en als metabolieten uitgescheiden. Deze metabolieten zijn vaak onbekend en worden daarom niet in afvalwaterstromen gemeten.

Wanneer de hoeveelheid ingenomen werkzame stof bekend is kan door toepassing van excretiefactoren de hoeveelheid uitgescheiden stof berekend worden. Dit geeft een beeld welke hoeveelheden werkzame stoffen in meetbare concentraties verwacht mogen worden in afvalwater vanuit de zorginstelling.

Excretiefactoren van actieve stoffen zijn te achterhalen uit het farmacotherapeutisch kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>) en andere online databases⁶. Echter, hierbij treden vaak complicaties op zoals het geheel ontbreken van excretiefactoren of excretiefactoren die slechts via de lever of feces worden weergegeven. Daarnaast kunnen zogenaamde combinatiegeneesmiddelen méér dan 1 werkzame stof bevatten. Ook de toedieningswijze van werkzame stoffen zoals op de huid bij zalven of inhalatie bij sprays kunnen een exacte berekening van het uitscheidingspercentage sterk bemoeilijken. Uit de spreiding van de excretiefactoren in de verschillende bronnen is af te leiden welke mate van onzekerheden er bestaan over de hoogte van de excretiefactoren. Ook zijn de excretiefactoren vaak patiëntafhankelijk en hangt het o.a. af van de werking van de nieren.

In het kader van de Bureaustudie (deel A) zijn excretiefactoren van 367 actieve stoffen verzameld en gerapporteerd (STOWA, 2010-06). Bij de inventarisaties van voorgeschreven geneesmiddelen bij de zorginstellingen die meegenomen zijn bij de meetcampagnes van deel B zijn aanvullend excretiefactoren verzameld. Deze zijn opgenomen in de rapportages van deel B (downloadbaar vanaf STOWA website).

2.1.3 DDD (DAILY DEFINED DOSIS)

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.whooc.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.

6 - Martindale.
 - Lienert et al, 2007.
 - Banque de Données Automatisée sur les Médicaments

2.2 VERZAMELDE GEGEVENS IN DEEL B

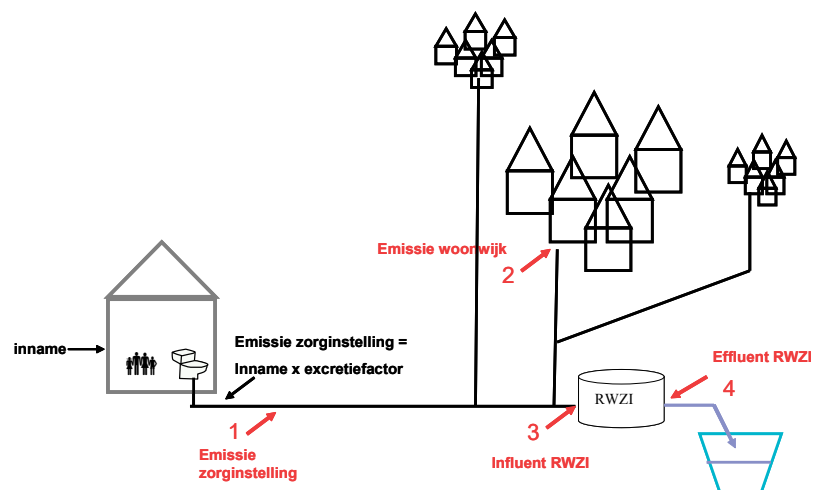
2.2.1 VERRICHTE WERKZAAMHEDEN DEEL B

In het kader van het meetonderzoek zijn de volgende werkzaamheden verricht:

- Inventarisatie inname werkzame stoffen zorginstelling en berekeningen vracht uitgescheiden werkzame stoffen;
- Monsternamen en analyse afvalwater zorginstelling en berekening vracht werkzame stoffen in het afvalwater van de zorginstelling in gram/persoon/jaar;
- Monsternamen en analyse afvalwater woonwijk en berekening vracht werkzame stoffen in het afvalwater in gram/persoon/jaar;
- Monsternamen en analyse influent en effluent RWZI en
 - berekening vracht werkzame stoffen in het influent in kg/jaar en in gram/persoon/jaar;
 - berekening vracht werkzame stoffen in het effluent in kg/jaar en in gram/persoon/jaar;
 - Berekening verwijderingspercentage door RWZI van de werkzame stoffen.

De werkzaamheden zijn in onderstaand schema (figuur 2.1) samengevat:

FIGUUR 2-1 SCHEMATISCHE WEERGAVE T.B.V. DATAVERZAMELING: INNAME WERKZAME STOFFEN BIJ ZORGINSTELLING, MONSTERNAMEN EN ANALYSERING MONSTERS EFFLUENT ZORGINSTELLING (1), EFFLUENT WOONWIJK (2), INFLUENT VAN DE RWZI (3) EN EFFLUENT VAN DE RWZI (4)



2.2.2 ANALYSES

De werkzame stoffen in de monsters zijn geanalyseerd op het laboratorium van Omegam in Amsterdam. Naast het standaard analysepakket van Omegam voor werkzame stoffen (zie bijlage 2) is t.b.v. dit onderzoek een aantal werkzame stoffen aan het analysepakket toegevoegd die op basis van de Bureaustudie (deel A) naar voren zijn gekomen als werkzame stoffen die bij vrijwel alle typen zorginstellingen ingenomen en in relevante hoeveelheden uitgescheiden kunnen worden (zorgrelevante werkzame stoffen) aangevuld met enkele werkzame stoffen die specifiek zijn voor GGZ instellingen. Niet alle werkzame stoffen bleken kwantitatief bepaald te kunnen worden (zie tabel 2.2).

TABEL 2-2

ANALYSEMOGELIJKHEDEN AANVULLEND ANALYSEPAKKET T.B.V. DEZE STUDIE

Geneesmiddel	Analysemogelijkheid
Acetylcysteïne	Semi-kwantitatief bepaald
Metformine	Semi-kwantitatief bepaald
Dipyramidol	Kwantitatief bepaald
Furosemide	Analytisch niet mogelijk te bepalen
Valproïnezuur	Analytisch niet mogelijk te bepalen
Levetiracetam	Kwantitatief bepaald
Flucloaxilline	Analytisch niet mogelijk te bepalen
Metronidazol	Kwantitatief bepaald
Levothyroxine	Lost niet op, analytisch niet mogelijk te bepalen
Vigabatrine	Semi-kwantitatief bepaald
Gabapentine	Semi-kwantitatief bepaald
Pipamperon	Kwantitatief bepaald
Clozapine	Kwantitatief bepaald
Oxazepam	Kwantitatief bepaald
Quetiapine	Kwantitatief bepaald

Analyses geven de concentraties van stoffen in het watermilieu. Op basis van deze concentraties kan geen volledig beeld van de potentiële effecten worden afgeleid. Hiervoor biedt de inzet van bioassays uitkomst. Daarom zijn toxiciteitsmetingen uitgevoerd op het laboratorium van BDS (Bio Detection Systems) in Amsterdam, n.l. ER-Calux- en GR-Calux-metingen.

ER-Calux assays meten de hormoonverstorende activiteit van alle stoffen met een vrouwelijke werking in het watermonster. De GR-Calux assays meten de activiteit van de stoffen die werken als een corticosteroid. De stoffen worden gebruikt vanwege hun ontstekingsremmende en antiallergische werking en kunnen niet individueel worden gemeten omdat ze niet in de gebruikte analysepakketten voorkomen.

2.2.3 ONZEKERHEDEN BASISGEGEVENS

De werkzaamheden in deel B hebben gegevens gegenereerd op basis waarvan in onderhavige rapportage algemene conclusies worden getrokken. Rekening moet worden gehouden met onzekerheden in deze gegevens. Deze zijn hieronder samengevat (en zijn in de deelrapportages van deel B meer uitgebreid gerapporteerd).

MONSTERNAME

- Afvalwatermonsters zijn in tweevoud genomen. De berekende vrachten zijn gebaseerd op het gemiddelde van deze twee monsternames. De bepaling van een standaarddeviatie is pas mogelijk vanaf drie monsternames. Dit betekent dat er slechts beperkt inzicht wordt verkregen in de spreiding in de vrachten;
- Binnen een rioolstelsel en binnen de RWZI zit een vertraging. Monsters van zorginstellingen, woonwijken, influent en effluent RWZI zijn gedurende dezelfde tijdsperiode (24-uurs debietsproportioneel) genomen. Bovendien vindt er adsorptie en afbraak in het riool plaats. Deze vertraging is dus niet meegenomen in de bemonstering.

CHEMISCHE ANALYSES

- Chemische analyses zijn uitgevoerd op ongefilterde monsters, d.w.z. de totaalfractie afvalwater (opgelost plus gesuspendeerd materiaal). De biobeschikbaarheid van opgeloste en geadsorbeerde werkzame stoffen kan verschillen;
- De matrix 'afvalwater' is een lastige matrix en kan de meting verstoren;

- De afvalwatermonsters voor de geneesmiddelenanalyses zijn aangezuurd om biologische afbraak tegen te gaan. De afvalwatermonsters voor de ER-Calux en GR-Calux metingen zijn niet aangezuurd omdat aanzuring de testen te veel stoort;
- Door aanzuring van de monsters was de terugvinding van een aantal antibiotica minder dan 5% waardoor (semi-kwantitatieve) rapportage niet mogelijk was;
- De rapportagegrenzen (tot wel 5 µg/l) van veel werkzame stoffen lagen ruim boven de detectiegrenzen (tussen 0,01 – 0,1 µg/l). Dit heeft met name gevolgen voor de conclusies t.a.v. stoffen met een lage DDD. Deze worden in lage doses ingenomen en uitgescheiden en zijn daardoor niet gerapporteerd. Wanneer ze slecht worden verwijderd door de RWZI kunnen de effecten in het oppervlaktewater groot zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het hormoon 17a-ethynylestradiol, dat zelden gerapporteerd is, maar waarvan bekend is dat er al bij ng/l effecten optreden;
- In het kader van het meetonderzoek zijn 15 extra stoffen, die als relevant naar voren zijn gekomen in de Bureaustudie (deel A), opgenomen in het analysepakket (zie paragraaf 2.2.2). Hiervan konden 5 stoffen niet worden geanalyseerd, 7 stoffen konden kwantitatief worden bepaald en 3 stoffen zijn semi-kwantitatief bepaald (metformine, vigabatrine, gabapentine).

OVERIGE ONZEKERHEDEN

- Er is een verschil tussen excretiefactoren uit verschillende bronnen en een verschil in de mate van spreiding tussen deze excretiefactoren per geneesmiddel. T.b.v. de berekeningen is op basis van expert judgement een excretiefactor geselecteerd;
- Sprays, zalven etc zijn niet meegenomen bij de berekeningen van de te verwachten emissie uit de zorginstellingen. De berekende emissie is daarom een onderschatting;
- Om een vergelijking mogelijk te maken zijn alle vrachten uitgedrukt in gram/persoon/jaar, ook voor de RWZI's. RWZI's drukken hun vrachten veelal uit per i.e. (inwoner equivalent) en de aantallen inwoners die lozen op de RWZI zijn niet altijd nauwkeurig bekend.
- Bij de zorginstellingen is het onderscheid tussen permanente bewoners en ambulante bewoners niet altijd duidelijk. Ook moet rekening worden gehouden met emissie van werkzame stoffen door het personeel;
- Met name bij verpleeg- en verzorgingshuizen met oudere bewoners kan incontinentie en luiergebruik een rol spelen. Betrouwbare kentallen zijn niet aanwezig. Er is met luiergebruik geen rekening gehouden bij de berekeningen.

3

INNAME EN UITSCHIEDING WERKZAME STOFFEN ZORGINSTELLINGEN

3.1 INLEIDING

Bij de acht zorginstellingen is geïnventariseerd wat de hoeveelheden ingenomen werkzame stoffen per jaar zijn. Op basis van deze innamegegevens is berekend wat de te verwachten hoeveelheden uitgescheiden werkzame stoffen zijn, waarbij gebruik gemaakt is van excretiefactoren uit de literatuur. In dit hoofdstuk zijn de resultaten van de berekeningen van de vrachten werkzame stoffen, die uit de verschillende zorginstellingen komen, weergegeven. Allereerst zijn de resultaten van de ingenomen en uitgescheiden werkzame stoffen op hoofdgroepniveau besproken. Daarna is ingegaan op de individuele werkzame stoffen die de grootste bijdrage vormen aan de vrachten.

In hoofdstuk 4 is gepresenteerd wat de daadwerkelijk gemeten emissies vanuit de zorginstellingen zijn. In hoofdstuk 8, het evaluatiehoofdstuk, zijn de verwachte berekende emissies en de gemeten emissies met elkaar vergeleken.

3.2 INNAME EN UITSCHIEDING WERKZAME STOFFEN OP ATC HOOFDGROEPSNIVEAU.

3.2.1 VERGELIJKING VAN DE INDIVIDUELE ZORGINSTELLINGEN

De apothekers van de zorginstellingen hebben in het kader van het project ZORG het geneesmiddelengebruik op voorschriftniveau per tijdseenheid aangeleverd. De voorschriften zijn bewerkt volgens een standaardprotocol (zie bijlage in rapporten deel B, STOWA, 2010 W.....). Zo zijn de voorschriften voor zalven en sprays verwijderd. Immers hiervan is moeilijk na te gaan wat wordt opgenomen en per urine en/of feces wordt verwijderd. Ook zijn de geneesmiddelen verwijderd die makkelijk zonder recept bij en buiten de apotheek verkrijgbaar zijn zoals paracetamol en aspirine. Na bewerking zijn de vrachten van de ingenomen werkzame stoffen omgerekend naar gram/persoon/jaar (g/p/j) en deze zijn via ATC codes op hoofdgroepniveau gegroepeerd. De vrachten uitgescheiden werkzame stoffen zijn berekend door toepassing van excretiefactoren op de vrachten ingenomen werkzame stoffen. Deze vrachten uitgescheiden werkzame stoffen zijn eveneens op hoofdgroep-niveau gegroepeerd.

In figuur 3.1 zijn per zorginstelling de vrachten ingenomen en berekende uitgescheiden werkzame stoffen op hoofdgroepniveau weergegeven, uitgedrukt in gram/persoon/jaar. Bij de weergave zijn ook de inname gegevens die verzameld zijn in het kader van de Bureaustudie (deel A) meegenomen (STOWA, 2010-06). Hierbij zijn alleen de instellingen met meer dan 50 cliënten meegenomen (6 instellingen).

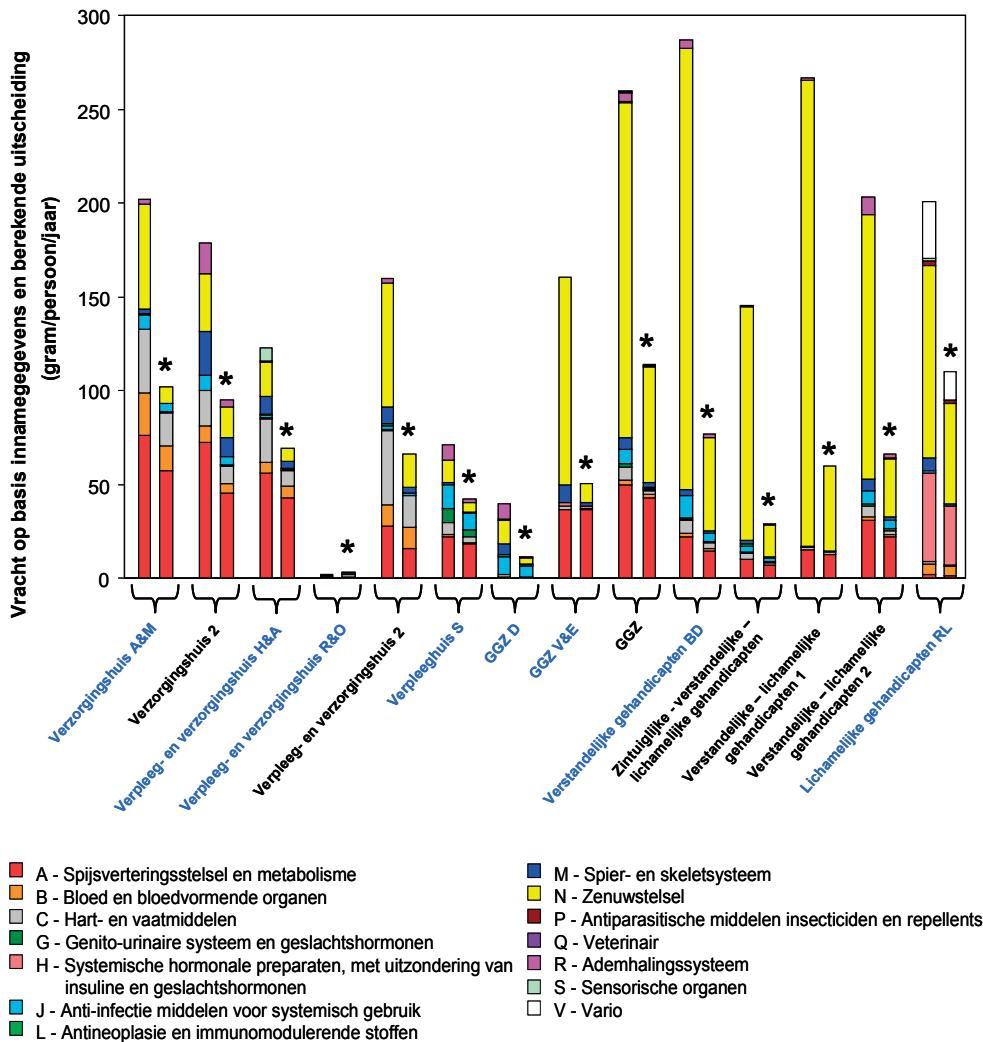
In tabel 3-1 zijn de aantallen cliënten per instelling weergegeven.

Figuur 3-1 laat zien dat in de verpleeg- en verzorgingshuizen per persoon meer middelen voor de spijsvertering en hart- en vaatmiddelen worden ingenomen dan in de GGZ-instellingen en de instellingen voor verstandelijk en lichamelijk gehandicapten. In de laatste instellingen worden juist veel meer middelen voor het zenuwstelsel ingenomen en uitgescheiden.

TABEL 3-1 ZORGINSTELLINGEN WAARVAN DE VOORSCHRIFTEN ACTIEVE STOF VERWERKT ZIJN IN FIGUUR 3-1

Instellingen uit ZORG deel A (zwart op de x-as)	Aantal bewoners	Instellingen uit ZORG deel B (blauw op de x-as)	Aantal bewoners
Verpleeg- en verzorgingshuis	155	Verzorgingshuis A & M	72
Verzorgingshuis 2	62	Verpleeg- en verzorgingshuis R & O	95
Zintuiglijk / lichamelijk/ verstandelijk gehandicapten	338	Verpleeg- en verzorgingshuis H & A	98
Verstandelijk / lichamelijk gehandicapten 1	360	Verpleeghuis S	62
Verstandelijk/ lichamelijk gehandicapten 2	675	GGZ D	650
Geestelijk gezondheidszorg (GGZ)	524	GGZ V & E	683
		Verstandelijk gehandicapten BD	260
		Lichamelijk gehandicapten RL	194

FIGUUR 3-1 OVERZICHT VAN DE TOTALE VRACHTEN INGENOMEN (GEÏNVENTARISEERD) EN UITGESCEIDEN (BEREKEND OP BASIS INGENOMEN VRACHT X EXCRETIEFACTOR) WERKZAME STOFFEN UITGEDRUKT IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEPEN. MET EEN * (STERRETJE) ZIJN DE BEREKENDE VRACHTEN UITGESCEIDEN WERKZAME STOFFEN AANGEGEVEN. IN BLAUW LANGS DE X-AS DE INSTELLINGEN UIT DEEL B VAN HET ZORG PROJECT EN IN ZWART DE INSTELLINGEN UIT DEEL A



3.2.2 KENTALLEN HOOFDROEPNIVEAU INNAME EN UITSCHEIDING OP BASIS INVENTARISATIES EN BEREKENINGEN

Op basis van geïnventariseerde gegevens over de inname van werkzame stoffen en de berekeningen over de verwachte emissie van werkzame stoffen zijn kentallen afgeleid die gebruikt kunnen worden om emissies van onbekende zorginstellingen in te schatten, wanneer het aantal bewoners van die instellingen bekend is.

Verpleeg- en verzorgingshuizen komen vaak gecombineerd voor. Ook bij de instellingen die meegenomen zijn bij dit onderzoek kwamen regelmatig combinaties van verpleging en verzorging voor. Bij de afleiding van de kentallen voor deze typen van zorginstellingen zijn de verpleeg- en verzorgingshuizen dan ook gecombineerd⁷.

Verstandelijk gehandicapten hebben vaak ook een lichamelijke handicap en vice versa. Daarom komen instellingen voor één specifieke handicap ook niet vaak voor. Bij de afleiding van de kentallen zijn de zorginstellingen voor gehandicapten eveneens gecombineerd.

Dit leidt tot drie hoofdtypen zorginstellingen waarvoor kentallen zijn afgeleid:

- Verpleeg- en verzorgingsinstellingen
- Zorginstellingen voor (verstandelijk en/of lichamelijk) gehandicapten
- GGZ instellingen

INTERMEZZO 1: AFLEIDING KENTALLEN HOOFDROEPEN OP BASIS VAN GEÏNVENTARISEERDE INNAME EN BEREKENDE UITSCHEIDING.

Bij het afleiden van de kentallen voor de ATC hoofdgroepen per hoofdtype instelling is de volgende procedure gevolgd. De vrachten van de ATC hoofdgroepen in gram/persoon/jaar zijn per instelling op basis van het aantal bewoners omgerekend naar vrachten/jaar. De vrachten per jaar van hetzelfde hoofdtype zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal bewoners van de instellingen van hetzelfde hoofdtype. Op deze wijze dragen de verschillende instellingen bij aan de kentallen in verhouding tot het aantal bewoners.

In tabel 3-2 zijn de kentallen voor de drie hoofdtypen zorginstellingen weergegeven. Deze zijn grafisch weergegeven in figuur 3-2.

TABEL 3-2 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR PER TYPE ZORGINSTELLING VOOR DE TOTALE INNAME (AFGELEID UIT INVENTARISATIES INSTELLINGEN) EN VOOR DE BEREKENDE EMISSIE (OP BASIS INNAME EN EXCRETIEFACTOREN UIT DE LITERATUUR). ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDROEPEN (A, C, M EN N) DIE IN DE GROOTSTE VRACHTEN WORDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN BIJ ZORGINSTELLINGEN

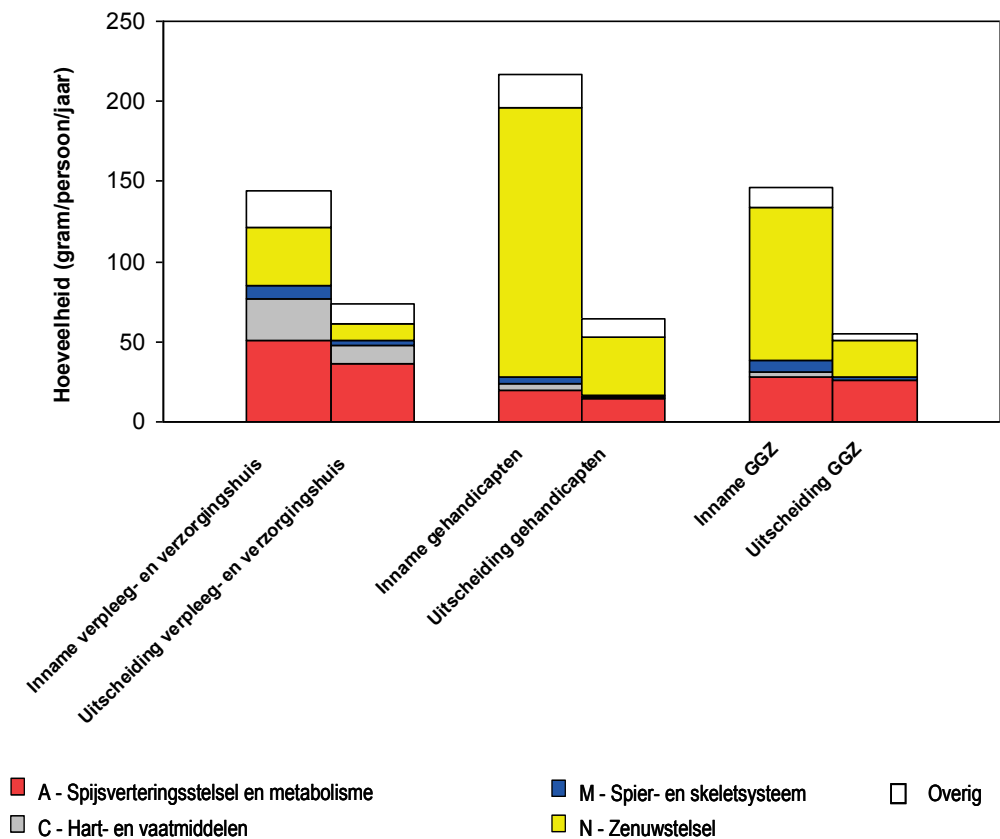
Inname gram/persoon/jaar	Verpleeg en verzorgingshuizen	Verstandelijk en lichamelijk gehandicapten	GGZ-instellingen
A (Spijvertering)	51	20	28
C (hart- en vaat)	26	4	3
M (Spier- en skeletstelsel)	9	4	7
N (zenuwstelsel)	36	168	96
Overig	23	21	12
Totaal	144	217	146

Berekende uitscheiding gram/persoon/jaar	Verpleeg en verzorgingshuizen	Verstandelijk en lichamelijk gehandicapten	GGZ-instellingen
A (Spijvertering)	36	14	26
C (hart- en vaat)	11	2	1
M (Spier- en skeletstelsel)	4	1	2
N (zenuwstelsel)	11	36	22
Overig	12	11	4
Totaal	74	64	55

⁷ Bij de afleiding van de kentallen voor de verpleeg- en verzorgingshuizen zijn de gegevens van Roer en Overmaas niet meegenomen omdat deze gegevens sterk afwijkend zijn van de gegevens van de andere verpleeg- en verzorgingshuizen.

FIGUUR 3-2

KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR PER TYPE ZORGINSTELLING VOOR DE TOTALE INNAME (LINKERKOLOMMEN, AFGELEID UIT INVENTARISATIES INSTELLINGEN) EN VOOR DE BEREKENDE EMISSIE (RECHTERKOLOMMEN, OP BASIS INNAME EN EXCRETIEFACTOREN UIT DE LITERATUUR). ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROUPEN (A, C, M EN N) DIE IN DE GROOTSTE VRACHTEN WORDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN BIJ ZORGINSTELLINGEN



Uit figuur 3-2 blijkt duidelijk het onderscheid in de verwachte vrachten in het afvalwater van verpleeg- en verzorgingshuizen en de overige zorginstellingen, n.l. een hogere emissie van middelen voor het spijsverteringsstelsel (A-groep) en hart- en vaatmiddelen (C-groep) en een lagere emissie van de middelen voor het zenuwstelsel (N-groep).

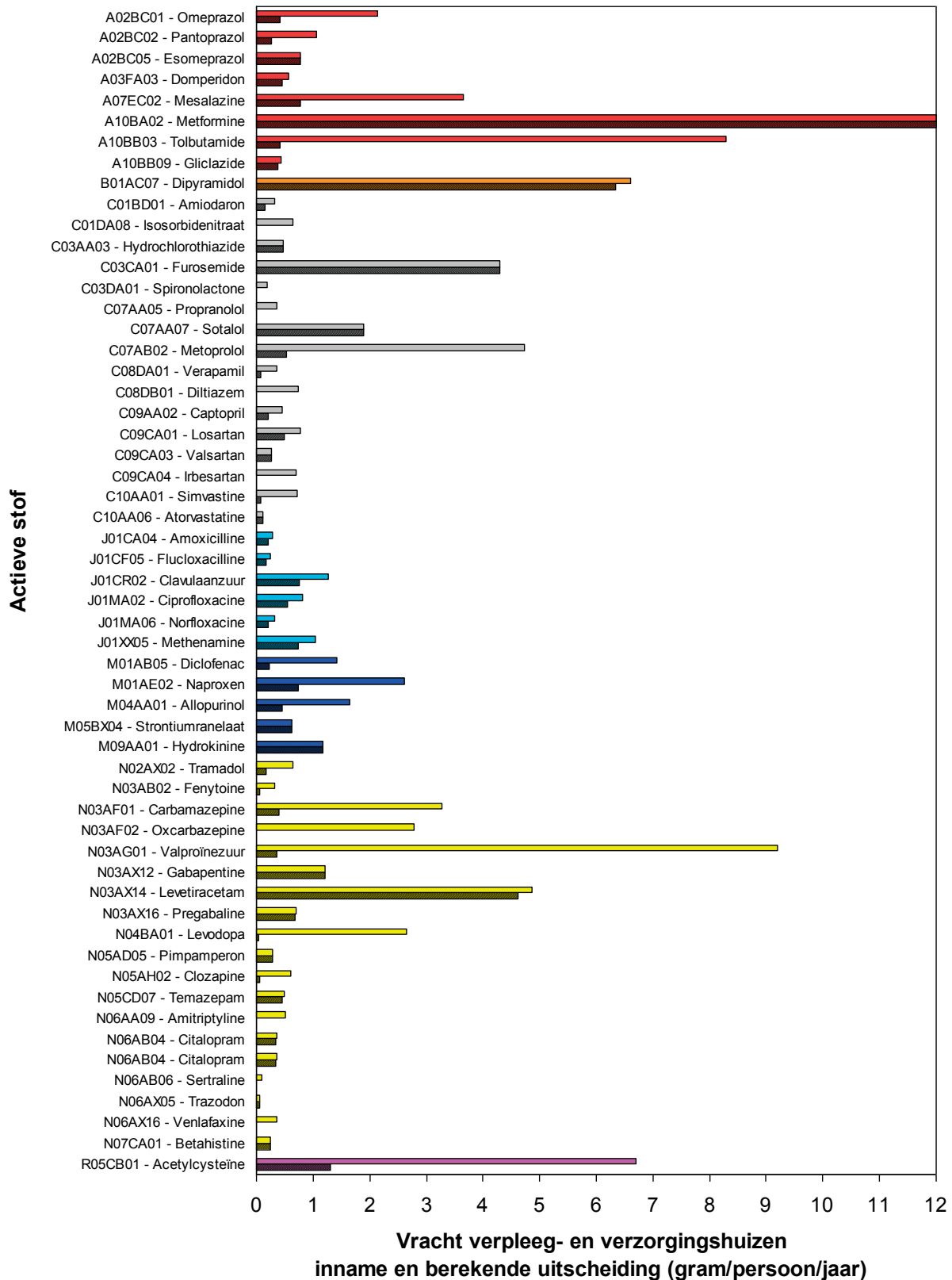
3.3 KENTALLEN INNAME EN UITSCHEIDING WERKZAME STOFFEN OP STOFNIVEAU.

De lijst ingenomen werkzame stoffen varieerde per zorginstelling tussen 65 en 269 stoffen. Voor de selectie van de grootste vracht ingenomen en uitgescheiden actieve stoffen is de arbitraire keuze gemaakt die actieve stoffen te selecteren, die samen 90% van de vracht ingenomen stoffen bepalen, aangevuld met de actieve stoffen die samen 90% van de vracht uitgescheiden stoffen bepalen. Hierbij is uiteraard sprake van overlap van deze twee datasets. De overige stoffen zijn weliswaar in aantal meer, maar deze worden per stof in zo geringe hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden, dat deze niet meer meetbaar zijn.

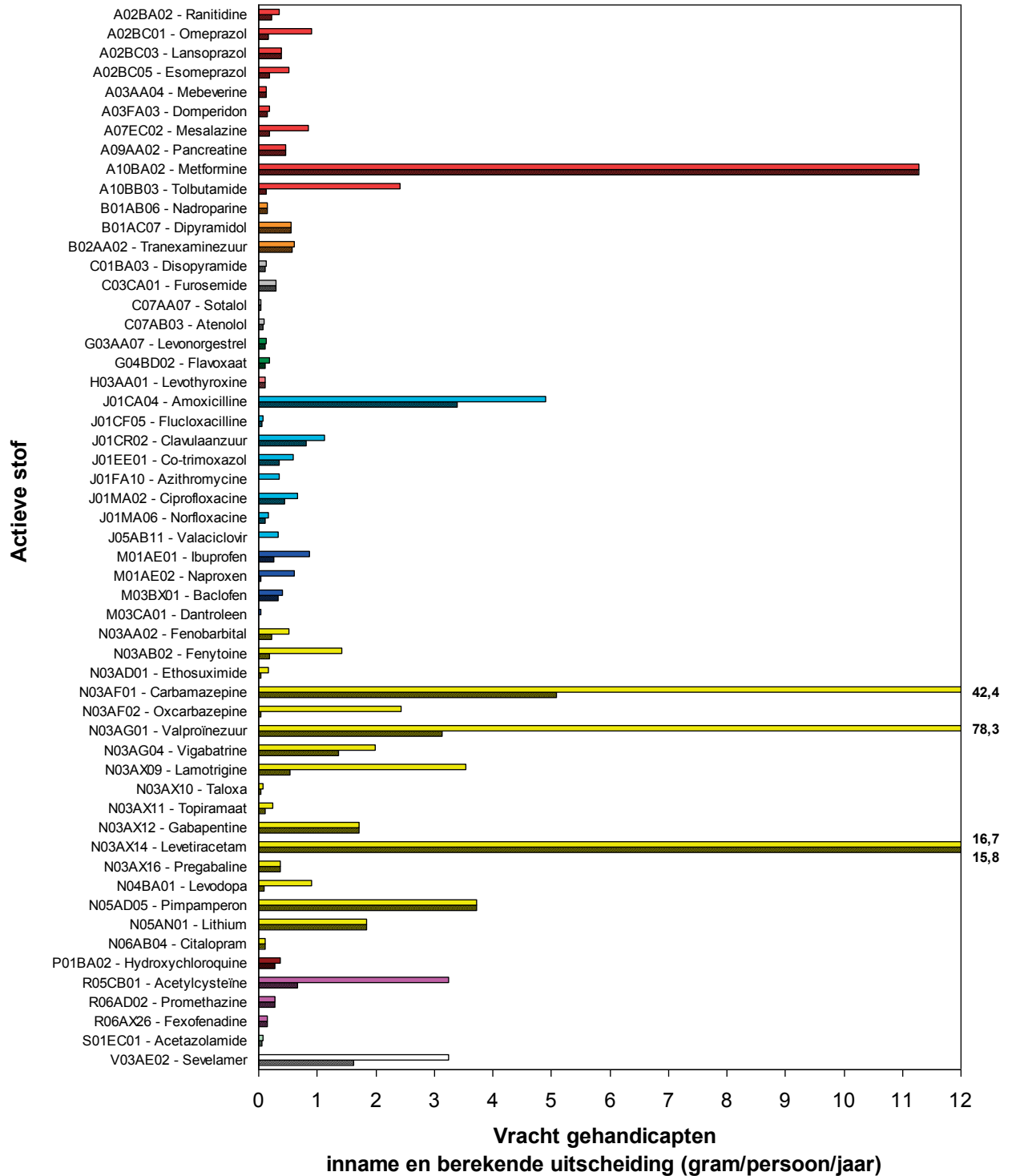
In bijlage 3 zijn per instelling de vrachten ingenomen en berekende uitgescheiden werkzame stoffen weergegeven, die 90 % van de vrachten ingenomen en uitgescheiden stoffen bepalen. Op basis van de datasets van de verschillende instellingen zijn per hoofdcategory instellingen (verpleeg- en verzorging, gehandicapten en GGZ) kentallen afgeleid voor de individuele werkzame stoffen. (Tabel 3-3).

De kentallen voor de vrachten ingenomen en berekende uitgescheiden actieve stof zijn per categorie zorginstellingen in de figuren 3.3A, 3.3B en 3.3C weergegeven, uitgedrukt in gram/persoon/jaar.

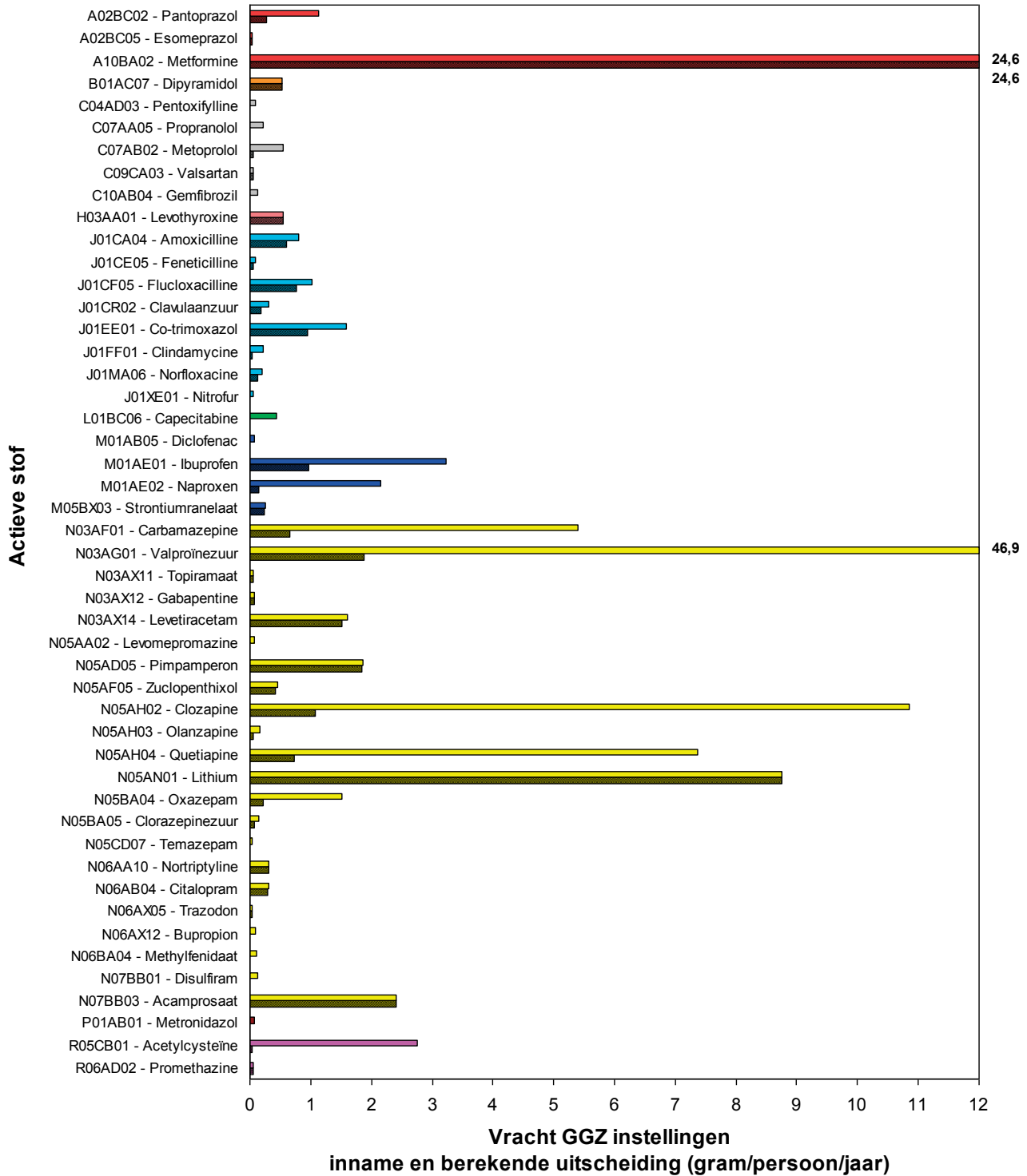
FIGUUR 3-3A KENTALLEN VAN DE WERKZAME STOFFEN DIE BEHOREN BIJ 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN WERKZAME STOFFEN EN/OF 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID UITGESCHIEDEN (INGENOMEN HOEVEELHEID * EXCRETIEFACTOR) WERKZAME STOFFEN VAN DE VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN. ZOWEL DE KENTALLEN VOOR DE INGENOMEN HOEVEELHEDEN, ALS VOOR DE BEREKENDE UITGESCHIEDEN HOEVEELHEDEN (MET ARCKERING) ZIJN WEERGEGEVEN



FIGUUR 3-3B KENTALLEN VAN DE WERKZAME STOFFEN DIE BEHOREN BIJ 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN WERKZAME STOFFEN EN/OF 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID UITGESCHIEDEN (INGENOMEN HOEVEELHEID * EXCRETIEFACTOR) WERKZAME STOFFEN VAN DE INSTELLINGEN VOOR GEHANDICAPTEN. ZOWEL DE KENTALLEN VOOR DE INGENOMEN HOEVEELHEDEN, ALS VOOR DE BEREKENDE UITGESCHIEDEN HOEVEELHEDEN (MET ARCKERING) ZIJN WEERGEGEVEN



FIGUUR 3-3 C KENTALLEN VAN DE WERKZAME STOFFEN DIE BEHOREN BIJ 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN WERKZAME STOFFEN EN/OF 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID UITGESCHIEDEN (INGENOMEN HOEVEELHEID * EXCRETIEFACTOR) WERKZAME STOFFEN VAN DE GGZ INSTELLINGEN VOOR GEHANDICAPTEN. ZOWEL DE KENTALLEN VOOR DE INGENOMEN HOEVEELHEDEN, ALS VOOR DE BEREKENDE UITGESCHIEDEN HOEVEELHEDEN (MET ARCKERING) ZIJN WEERGEGEVEN



Intermezzo 2: Afleiding kentallen individuele werkzame stoffen op basis van geïnventariseerde inname en berekende uitscheiding Bij het afleiden van de kentallen voor de individuele werkzame stoffen per hoofdtype instelling is de volgende procedure gevolgd. De vrachten individuele werkzame stoffen in gram/persoon/jaar (zowel de inname als de berekende uitscheiding) zijn per instelling op basis van het aantal bewoners omgerekend naar vrachten/jaar. De vrachten per jaar van hetzelfde hoofdtype zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal bewoners van de instellingen van hetzelfde hoofdtype. Op deze wijze dragen de verschillende instellingen bij aan de kentallen in verhouding tot het aantal bewoners.

In tabel 3-3 zijn per type instelling de vrachten berekende uitscheiding weergegeven, gesorteerd naar afnemende vracht werkzame stof, waarbij de arbitraire keuze is gemaakt alleen de vrachten >0,2 gram/persoon/jaar weer te geven (voor volledige lijsten, zie bijlage 3). In deze tabel is met dezelfde kleurcode als gebruikt is bij de grafieken de hoofd ATC-code weergegeven. Ook uit deze tabel blijkt duidelijk het verschil in gebruikte werkzame stoffen bij de verschillende typen instellingen. Bij de verpleeg- en verzorginstellingen is de berekende uitscheiding van de hart- en vaatmiddelen relatief hoog. Bij de GGZ-instellingen en de instellingen voor gehandicapten is de berekende uitscheiding van de middelen voor het zenuwstelsel relatief hoog, waarbij de typen middelen verschillen. Bij de GGZ-instellingen is de berekende vracht het hoogst voor de antipsychotica en de anxiolitica (N05) en bij de instellingen voor gehandicapten is dit het geval voor de anti-epileptica (N03).

TOT SLOT

Om de lijn van het verhaal te blijven volgen moeten we ons realiseren dat het in dit hoofdstuk gaat om de vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van zorginstellingen, die berekend zijn op basis van innamegegevens, die aangeleverd zijn door de apothekers van de zorginstellingen en excretiefactoren. In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de daadwerkelijk gemeten vrachten en in hoofdstuk 8, het evaluatiehoofdstuk, worden beiden met elkaar vergeleken.

TABEL 3-3 KENTALLEN VRACHTEN BEREKENDE UITSCHEIDING (INNAMEGEGEVENS*EXCRETIEFACTOREN) INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN VOOR VERPLEEG- EN VERZORGINSTELLINGEN, GGZ-INSTELLINGEN EN INSTELLINGEN VOOR GEHANDICAPTEN, GESORTEERD NAAR HOOGSTE VRACHT. ALLEEN DE BEREKENDE VRACHTEN > 0,2 G/P/J ZIJN WEERGEGEVEN

Verpleeg- en verzorginstelling		GGZ instelling		Gehandicapten instelling	
ATC code- werkzame stof	Berekende uitscheiding (gr/persoon/jaar)	ATC code- werkzame stof	Berekende uitscheiding (gr/persoon/jaar)	ATC code- werkzame stof	Berekende uitscheiding (gr/persoon/jaar)
A10BA02 – Metformine	32,03	A10BA02 - Metformine	24,63	N03AX14 - Levetiracetam	15,83
B01AC07 – Dipyramidol	6,35	N05AN01 - Lithium	8,75	A10BA02 – Metformine	11,28
N03AX14 – Levetiracetam	4,62	N07BB03 - Acamprosaat	2,41	N03AF01 - Carbamazepine	5,09
C03CA01 – Furosemide	4,29	N03AG01 - Valproïnezuur	1,88	N05AD05 - Pipamperon	3,72
C07AA07 – Sotalol	1,89	N05AD05 - Pipamperon	1,85	J01CA04 - Amoxicilline	3,39
R05CB01 – Acetylcysteïne	1,30	N03AX14 - Levetiracetam	1,52	N03AG01 - Valproïnezuur	3,13
N03AX12 – Gabapentine	1,22	N05AH02 - Clozapine	1,08	N05AN01 - Lithium	1,85
M09AA01 – Hydrokinine	1,16	M01AE01 - Ibuprofen	0,97	N03AX12 - Gabapentine	1,71
A02BC05 – Esomeprazol	0,78	J01EE01 - Co-trimoxazol	0,96	V03AE02 - Sevelamer	1,62
A07EC02 – Mesalazine	0,77	J01CF05 - Flucloxacilline	0,77	N03AG04 - Vigabatrine	1,36
J01CR02 – Clavulaanzuur	0,76	N05AH04 - Quetiapine	0,74	J01CR02 - Clavulaanzuur	0,82
M01AE02 – Naproxen	0,73	N03AF01 - Carbamazepine	0,65	R05CB01 - Acetylcysteïne	0,66
J01XX05 – Methenamine	0,73	J01CA04 - Amoxicilline	0,60	B02AA02 - Tranexaminezuur	0,58
N03AX16 – Pregabaline	0,68	H03AA01 - Levothyroxine	0,54	B01AC07 - Dipyramidol	0,56
M05BX04 – Strontiumranelaat	0,62	B01AC07 - Dipyramidol	0,54	N03AX09 - Lamotrigine	0,54
J01MA02 – Ciprofloxacin	0,55	N05AF05 - Zuclopenthixol	0,43	A09AA02 - Pancreatine	0,45
C07AB02 – Metoprolol	0,52	N06AA10 - Nortriptyline	0,30	J01MA02 - Ciprofloxacin	0,45
C09CA01 – Losartan	0,49	N06AB04 - Citalopram	0,30	A02BC03 - Lansoprazol	0,38
C03AA03 – Hydrochlorothiazide	0,48	A02BC02 - Pantoprazol	0,28	N03AX16 - Pregabaline	0,36
M04AA01 – Allopurinol	0,46	M05BX03 - Strontiumranelaat	0,24	J01EE01 - Co-trimoxazol	0,35
A03FA03 – Domperidon	0,45	N05BA04 - Oxazepam	0,23	M03BX01 - Baclofen	0,32
N05CD07 – Temazepam	0,45			C03CA01 - Furosemide	0,30
A10BB03 – Tolbutamide	0,41			P01BA02 - Hydroxychloroquine	0,28
A02BC01 – Omeprazol	0,41			R06AD02 - Promethazine	0,27
N03AF01 – Carbamazepine	0,39			M01AE01 - Ibuprofen	0,26
A10BB09 – Gliclazide	0,39			N03AA02 - Fenobarbital	0,23
N03AG01 – Valproïnezuur	0,37			A02BA02 - Ranitidine	0,22
N06AB04 – Citalopram	0,34				
N06AB04 – Citalopram	0,34				
N05AD05 – Pipamperon	0,28				
A02BC02 – Pantoprazol	0,26				
C09CA03 – Valsartan	0,26				
N07CA01 – Betahistine	0,24				
M01AB05 – Diclofenac	0,23				
J01CA04 – Amoxicilline	0,21				
J01MA06 – Norfloxacin	0,20				
C09AA02 – Captopril	0,20				

■ A - Spijsverteringsstelsel en metabolisme
 ■ C - Hart- en vaatmiddelen

■ M - Spier- en skeletstelsel
 ■ N - Zenuwstelsel

□ Overig

4

GEMETEN EMISSIE WERKZAME STOFFEN UIT ZORGINSTELLINGEN

4.1 INLEIDING

In dit hoofdstuk is de verwerking van de analyseresultaten van het afvalwater van de zorginstellingen gepresenteerd.

Allereerst is een vergelijking gemaakt van de vrachten werkzame stoffen op hoofdgroepniveau. Hierbij zijn ook metingen van emissies uit ziekenhuizen meegenomen om een vergelijking te kunnen maken tussen de gemeten vrachten in het afvalwater van ziekenhuizen en van zorginstellingen.

Daarna is gefocust op individuele werkzame stoffen die kenmerkend zijn voor de verschillende typen zorginstellingen.

Tot slot zijn kentallen gepresenteerd voor de emissie van de verschillende gemeten werkzame stoffen uit de verschillende typen zorginstellingen en uit de ziekenhuizen. Deze kentallen kunnen gebruikt worden om de vrachten geneesmiddelen in het afvalwater van onbekende instellingen in te schatten.

In hoofdstuk 8 is een vergelijking gemaakt tussen de berekende vrachten (hoofdstuk 3) en de gemeten vrachten (dit hoofdstuk 4).

4.2 EMISSIE VAN WERKZAME STOFFEN UIT ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN GEGROEPEERD NAAR ATC CODE

In deze paragraaf is de emissie van werkzame stoffen uit de zorginstellingen en de ziekenhuizen op basis van metingen weergegeven gegroepeerd naar ATC hoofdgroepen. Het aantal bedden per zorginstelling is weergegeven in tabel 3-1. De gegevens van het Refaja ziekenhuis (200 bedden), het Antonius ziekenhuis (584 bedden) en het LUMC (882 bedden) zijn ontleend aan het project Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2010). De gegevens van de Isala Klinieken, locatie Sophia (600 bedden) zijn ontleend aan het project SLIK.

De monsters van het afvalwater van deze vier ziekenhuizen zijn geanalyseerd bij TZW in Duitsland. Het analysepakket van TZW verschilt van het basispakket van Omegam (zie bijlage 2). Zo komen in het pakket van TZW veel meer antibiotica voor dan in het pakket van Omegam. Daarnaast zijn bij de ziekenhuizen de röntgencontrastmiddelen meegenomen in het analysepakket. Omdat deze met name toegepast worden vanwege diagnostische redenen en niet specifiek verwacht worden bij zorginstellingen, waar overwegend chronische patiënten verblijven, zijn deze in het analysepakket van de zorginstellingen achterwege gelaten.

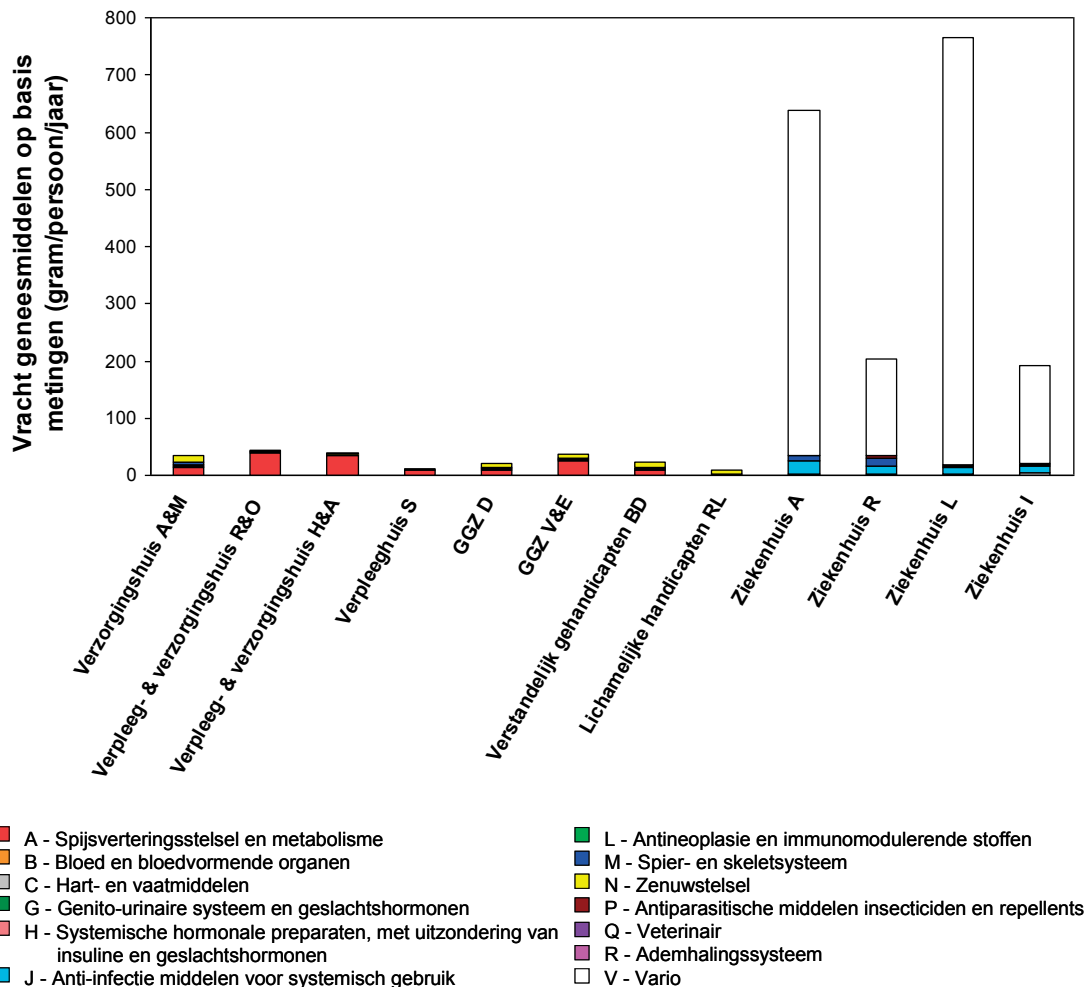
Bij de zorginstellingen zijn aan het analysepakket extra werkzame stoffen toegevoegd waarvan uit de bureaustudie naar voren kwam dat deze in relevante doses bij zorginstellingen worden ingenomen (zie ook paragraaf 2.2.2.). Deze komen niet voor in het analysepakket van TZW.

Steeds moet daarom in het achterhoofd worden gehouden dat de vrachtgegevens van de zorginstellingen en de ziekenhuizen derhalve vanwege de verschillen in het analysepakket niet volledig vergelijkbaar zijn. Toch zijn er op hoofdlijnen een aantal conclusies te trekken.

In figuur 4-1 is de emissie weergegeven van alle werkzame stoffen die boven de rapportagegrens zijn aangetroffen, gegroepeerd naar ATC hoofdgroep.

FIGUUR 4-1

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN UIT DE ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEP. DE ANALYSEPAKKETTEN VAN DE ZIEKENHUIZEN EN ZORGINSTELLINGEN ZIJN NIET VOLLEDIG VERGELIJKBAAR



Bij de ziekenhuizen wordt de hoofdgroep V (varia) volledig bepaald door de röntgencontrastmiddelen (zat niet in het analysepakket van de zorginstellingen).

Bij de zorginstellingen wordt de groep A (spijsverteringsstelsel en metabolisme) volledig bepaald door metformine, een antidiabetesmiddel (zat niet in het analysepakket van de ziekenhuizen).

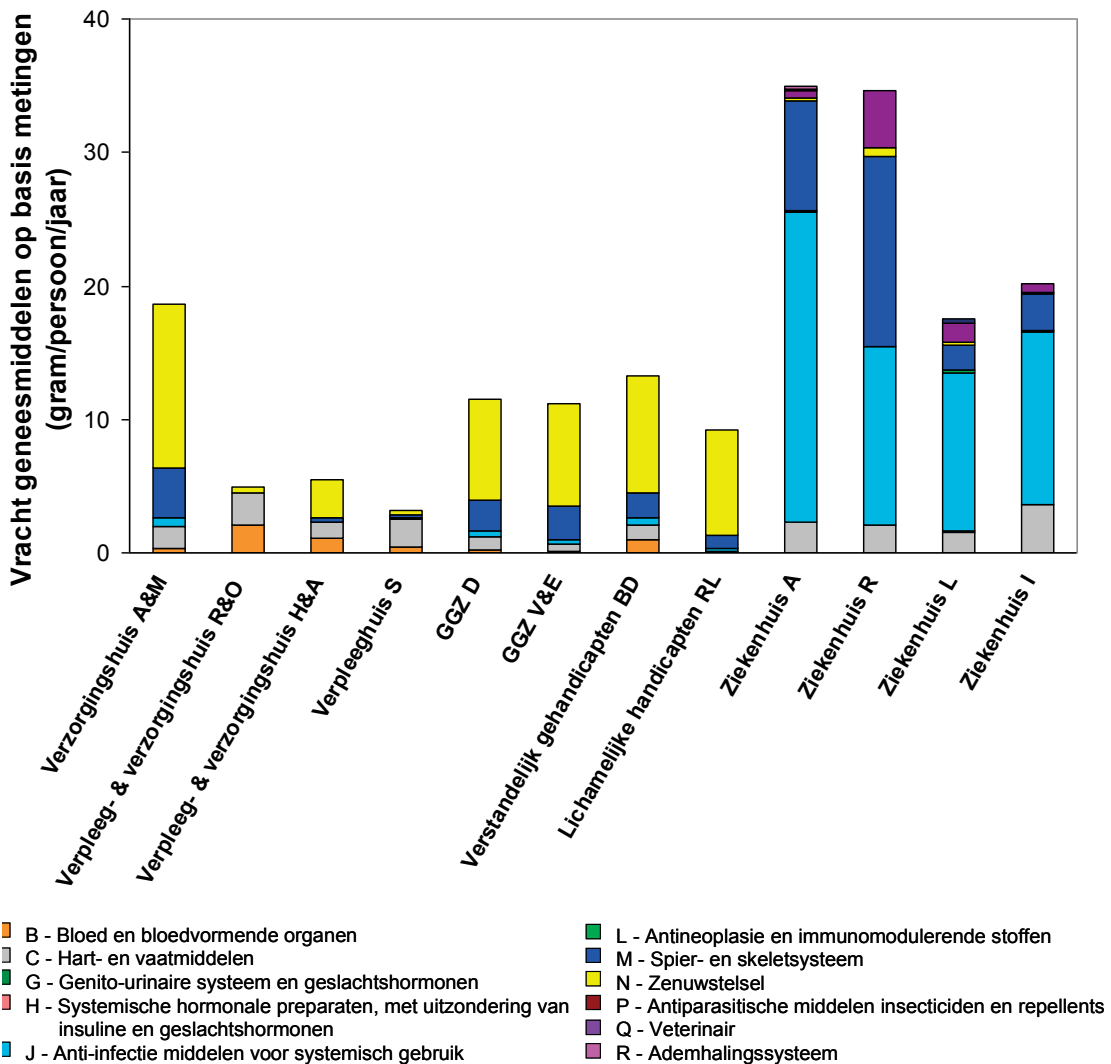
Figuur 4-2 laat de emissie uit de instellingen zien wanneer bij de ziekenhuizen de röntgencontrastmiddelen en bij de zorginstellingen metformine achterwege worden gelaten.

FIGUUR 4-2

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN UIT DE ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEP. IN VERGELIJKING MET FIGUUR 4-1 ZIJN BIJ DE ZIEKENHUIZEN ZIJN DE RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN ACHTERWEGE GELATEN EN BIJ DE ZORGINSTELLINGEN METFORMINE (ANTIDIABETESMIDDEL, A-GROEP). DE ANALYSEPAKKETTEN VAN DE ZIEKENHUIZEN EN DE ZORGINSTELLINGEN ZIJN NIET VOLLEDIG VERGELIJKBAAR

A & M: AA EN MAAS	D: DOMMEL	A: ANTONIUS ZIEKENHUIS NIEUWEGEIN
R & O: ROER EN OVERMAAS	V & E: VALLEI EN EEM	R. REFAJA ZIEKENHUIS STADSKANAAL
H & A: HUNZE EN AAS	BD: BRABANTSE DELTA	L: LUMC ZIEKENHUIS LEIDEN
S: SCHELDESTROMEN	RL: RIVIERENLAND	I: ISALA KLINIEKEN ZWOLLE

Vracht exclusief metformine en röntgencontrastmiddelen



Enkele conclusies:

- Bij de verpleeg- en verzorgingshuizen is de gemeten vracht hart- en vaatmiddelen en antithrombotica (B-groep) in het afvalwater over het algemeen hoger dan bij de GGZ-instellingen en de instellingen voor gehandicapten (voor het gewogen verschil, zie tabel 4-4);
- Bij de GGZ instellingen en de instellingen voor gehandicapten zijn de gemeten vrachten van de middelen voor het spier- en skeletstelsel (M-groep, o.a. diclofenac en ibuprofen) en de middelen voor het zenuwstelsel (N-groep) in het afvalwater wat hoger dan bij de verpleeg- en verzorgingshuizen gehandicapten (voor het gewogen verschil, zie tabel 4-4);

- Bij de zorginstellingen is in het afvalwater de gemeten vracht van de middelen voor het zenuwstelsel (N-groep) hoger dan in het afvalwater van de ziekenhuizen (vergelijk ook tabel 4-4 en tabel 4-5). Dit is slechts ten dele het gevolg van minder werkzame stoffen in het analysepakket van de ziekenhuizen, en is ook voor een deel toe te schrijven aan het hogere gebruik per persoon in de zorginstellingen;
- Bij de ziekenhuizen zijn de vrachten van de middelen voor het spier- en skeletstelsel (M-groep, o.a. ibuprofen en diclofenac) en de antibiotica hoger dan bij de zorginstellingen. Bij de zorginstellingen komen echter minder antibiotica in het analysepakket voor. Het daadwerkelijke verschil is daarom onduidelijk;
- Bij de zorginstellingen vertoont het verpleeg- en verzorgingshuis in het waterschap van Aa en Maas een ander patroon wat betreft dominantie van de typen werkzame stoffen dan de overige verpleeg- en verzorgingshuizen. De vracht hart- en vaatmiddelen is hier relatief laag en de vrachten antipsychotica en middelen voor het spier- en skeletstelsel zijn relatief hoog. Ook de totale gemeten vracht is duidelijk hoger dan bij de andere verpleeg- en verzorgingshuizen (ca 3x). Bij extrapolatie van de gegevens naar onbekende zorginstellingen moet met deze mogelijke spreiding rekening worden gehouden.

4.3 EMISSIE VAN WERKZAME STOFFEN UIT ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN: SUBGROEPNIVEAU

4.3.1 INLEIDING

ATC GROEP A

In het afvalwater van de zorginstellingen wordt de vracht van de gemeten werkzame stoffen voor het spijsverteringsstelsel volledig bepaald door metformine, een antidiabeticum. Dit is het enige middel uit de ATC hoofdgroep A dat in het analysepakket voorkomt. De vrachten metformine in het afvalwater zijn hoger dan de vrachten van de werkzame stoffen uit de andere groepen.

ATC GROEPEN C, M EN N

Van de overige groepen zijn de gemeten vrachten hart- en vaatmiddelen (C), middelen voor het spier- en skeletstelsel (M), en middelen voor het zenuwstelsel (N) het hoogst. In deze paragraaf wordt op deze groepen nader ingezoomd om na te gaan welke werkzame stoffen bij welk type instelling dominant zijn, alles uitgedrukt in gram/persoon/jaar om het vergelijkbaar te maken.

4.3.2 HART- EN VAATMIDDELEN (C-GROEP)

In tabel 4-1 is het verschil in analysepakket van de werkzame stoffen behorende tot de hart- en vaatmiddelen (C-groep) aangegeven.

TABEL 4-1 ANALYSEPAKKETTEN HART- EN VAATMIDDELEN ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN

ATC code hoofd-subgroep	ATC code	Werkzame stof	zorginstelling	Ziekenhuizen
C01- Cardiaca (hart versterkend middel)	C01BB01	Lidocaïne	x	
C04- perifere vasodiletantia (vaatverwijdend middel)	C04AD03	Pentoxifylline	x	x
C07- bètablokkers	C07AA05	Propranolol	x	x
	C07AA07	Sotalol	x	x
	C07AB02	Metoprolol	x	x
	C07AB03	Atenolol		x
C10- antilipaemica (cholesterolmiddelen)	C10AB01	Clofibrat	x	
	C10AB01	Clofibrinezuur	x	
	C10AB02	Bezafibrat	x	x
	C10AB04	Gemfibrozil	x	x
	C10AB05	Fenofibrat	x	

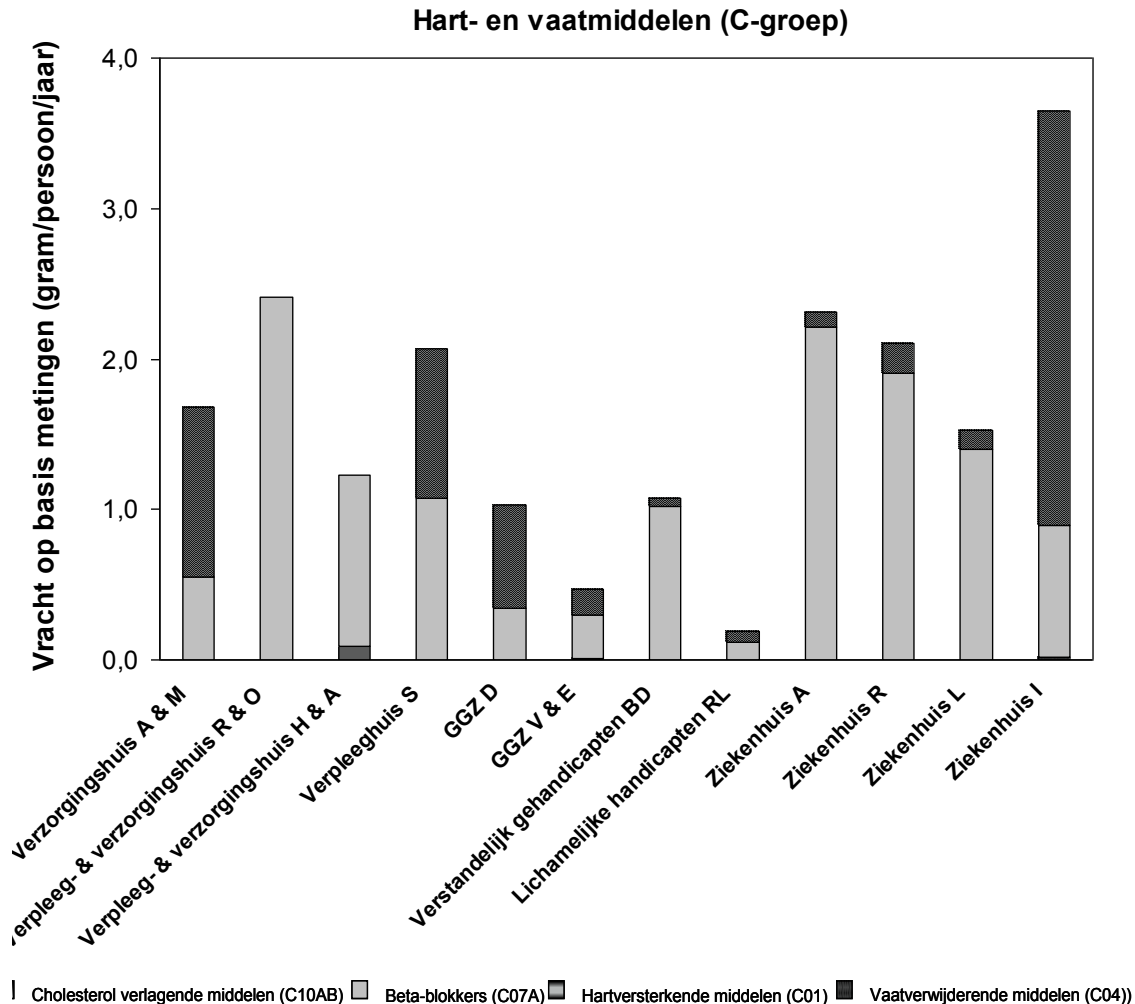
Binnen een subgroep kan een geneesmiddel vaak vervangen worden door een ander geneesmiddel van diezelfde groep, zodat de som van de vrachten van een sub-groep mogelijk een betere indicatie geeft van de emissie naar afvalwater dan de vrachten van individuele geneesmiddelen.

Figuur 4-3 laat de vracht hart- en vaatmiddelen zien in het afvalwater van de verschillende zorginstellingen en ziekenhuizen, gegroepeerd naar subgroepen. De verschillende subgroepen zijn uitgesplitst in vrachten individuele werkzame stoffen in bijlage 4.

FIGUUR 4-3

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN VAN DE C-GROEP (HART- EN VAATMIDDELEN) OP BASIS VAN METINGEN UIT DE ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR C SUBGROEP. HET HARTVERSTERKENDE MIDDEL LIDOCAÏNE (C01) KWAM NIET VOOR IN HET ANALYSEPAKKET VAN DE ZIEKENHUIZEN. OOK BIJ DE BËTABLOKKERS (C07) EN CHOLESTEROLMIDDELEN (C10) WAS ER VERSCHIL IN HET ANALYSEPAKKET

A & M: AA EN MAAS
 R & O: ROER EN OVERMAAS
 H & A: HUNZE EN AAS
 S: SCHELDSTROMEN
 D: DOMMEL
 V & E: VALLEI EN EEM
 BD: BRABANTSE DELTA
 RL: RIVIERENLAND
 A: ANTONIUS ZIEKENHUIS NIEUWEGEIN
 R :REFAJA ZIEKENHUIS STADSKANAAL
 L: LUMC ZIEKENHUIS LEIDEN
 I: ISALA KLINIEKEN ZWOLLE



Enkele conclusies:

- Zowel voor de zorginstellingen als voor de ziekenhuizen zijn de gemeten vrachten hart- en vaatmiddelen voor het grootste deel bepaald door de bètablokkers en cholesterol-regelende middelen;
- De gemeten vrachten bètablokkers in het afvalwater van de ziekenhuizen waren over het algemeen hoger dan in de zorginstellingen;
- De gemeten vrachten bètablokkers in de verpleeg- en verzorgingshuizen waren over het algemeen hoger dan in de GGZ instellingen en de instellingen voor gehandicapten

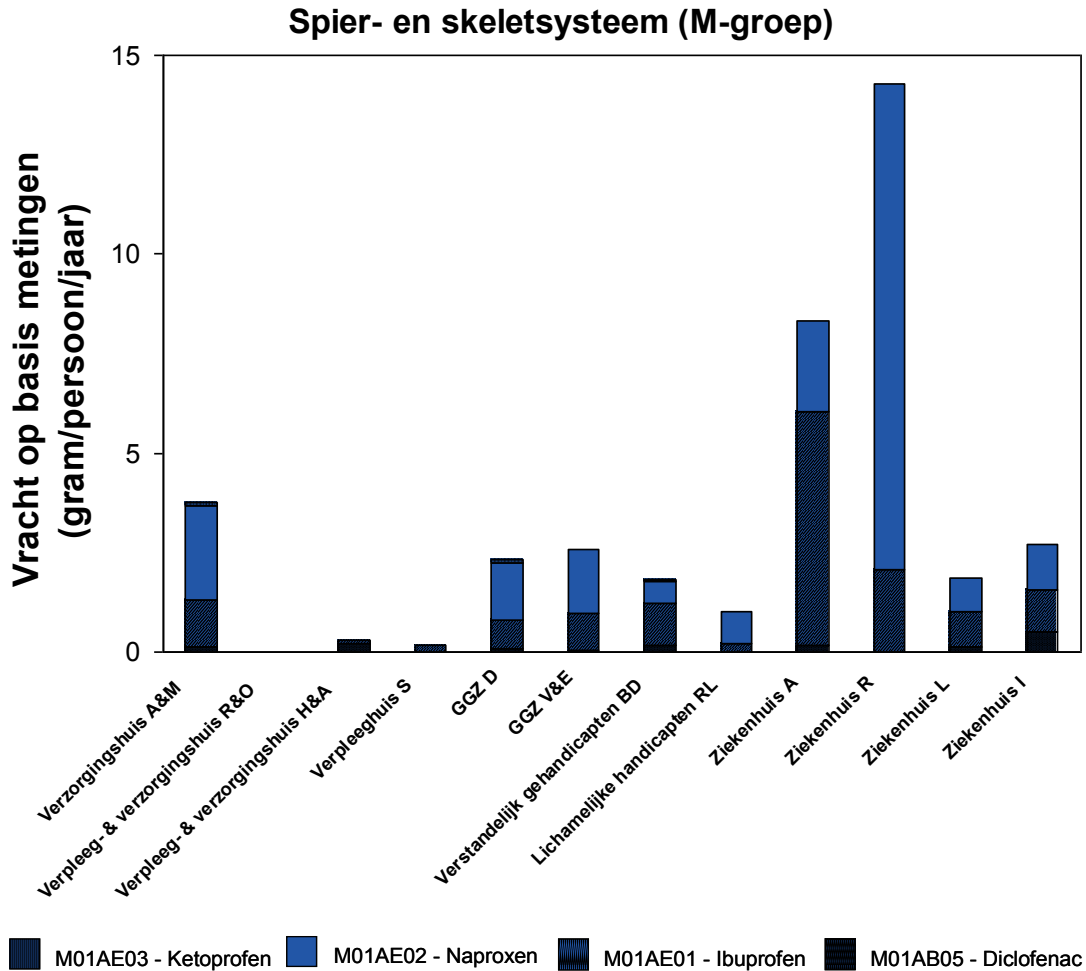
4.3.3 SPIER- EN SKELETSYSTEEM (M-GROEP)

In het analysepakket voor het spier- en skeletstelsel (M-groep) komen 5 werkzame stoffen voor. Vier van deze stoffen zijn gemeten in gehalten boven de rapportagegrens. De gemeten vrachten van deze 4 werkzame stoffen zijn allen weergegeven in figuur 4-4.

FIGUUR 4-4

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN VAN DE M-GROEP (SPIER- EN SKELETSYSTEEM) OP BASIS VAN METINGEN UIT DE ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN GRAM/PERSOON/JAAR. KETOPROFEN EN FENOPROFEN KWAMEN NIET VOOR IN HET ANALYSEPAKKET VAN DE ZIEKENHUIZEN

A & M: AA EN MAAS	D: DOMMEL	A: ANTONIUS ZIEKENHUIS NIEUWEGEIN
R & O: ROER EN OVERMAAS	V & E: VALLEI EN EEM	R.REFAJA ZIEKENHUIS STADSKANAAL
H & A: HUNZE EN AAS	BD: BRABANTSE DELTA	L: LUMC ZIEKENHUIS LEIDEN
S: SCHELDSTROMEN	RL: RIVIERENLAND	I: ISALA KLINIEKEN ZWOLLE



Enkele globale conclusies:

- Bij alle instellingen was de gemeten vracht ibuprofen en naproxen hoger dan de vracht van de andere werkzame stoffen uit de groep werkzame stoffen voor het spier- en skeletstelsel (M-groep, pijnstillers);
- De gemeten vracht van deze werkzame stoffen in het afvalwater van de ziekenhuizen was over het algemeen hoger dan in het afvalwater van de zorginstellingen;
- De gemeten vracht van deze werkzame stoffen bij de GGZ instellingen en de instellingen voor gehandicapten was hoger dan bij de verpleeg- en verzorgingshuizen (het verzorgingshuis in het waterschapsgebied van Aa en Maas was hierbij een uitzondering).

4.3.4 MIDDELEN VOOR HET ZENUWSTELSEL (N-GROEP)

In tabel 4-2 is het verschil in analysepakket van de werkzame stoffen behorende tot de middelen voor het zenuwstelsel (N-groep) aangegeven. In het kader van het ZORG-project zijn een aantal werkzame stoffen aan het analysepakket toegevoegd die in zorginstellingen veel

gebruikt worden. Het betreft met name werkzame stoffen uit de N-groep, vooral anti-epileptica. De verschillen in de analysepakketten van de zorginstellingen en ziekenhuizen zijn zodanig dat de gemeten vrachten in het afvalwater van de zorginstellingen en de ziekenhuizen niet vergelijkbaar zijn.

TABEL 4-2 ANALYSEPAKKETTEN MIDDELEN VOOR HET ZENUWSTELSEL ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN

ATC CODE HOOFDSUBGROEP	ATC CODE	WERKZAME STOF	ZORGINSTELLING	ZIEKENHUIZEN
N02-ANALGETICA (PIJNSTILLERS)	N02BB01	FENAZON	X	
	N02BE03	PHENACETIN		X
	N02BB04	PROPYPHENAZON		X
N03-ANTI-EPILEPTICA	N03AA03	PRIMIDON	X	
	N03AF01	CARBAMAZEPINE	X	X
	N03AG04	VIGABATRINE	X	
	N03AX12	GABAPENTINE	X	
	N03AX14	LEVETIRACETAM	X	
N05A- ANTIPSYCHOTICA	N05AD05	PIPAMPERON	X	
	N05AH02	CLOZAPINE	X	
	N05AH04	QUETIAPINE	X	
N05B- ANXIOLYTICA (TEGEN ANGSTEN)	N05BA04	OXAZEPAM	X	
	N05BA05	DIAZEPAM		X
N06A- ANTIDEPRESSIVA	N06AX16	VENLAFAXINE		X

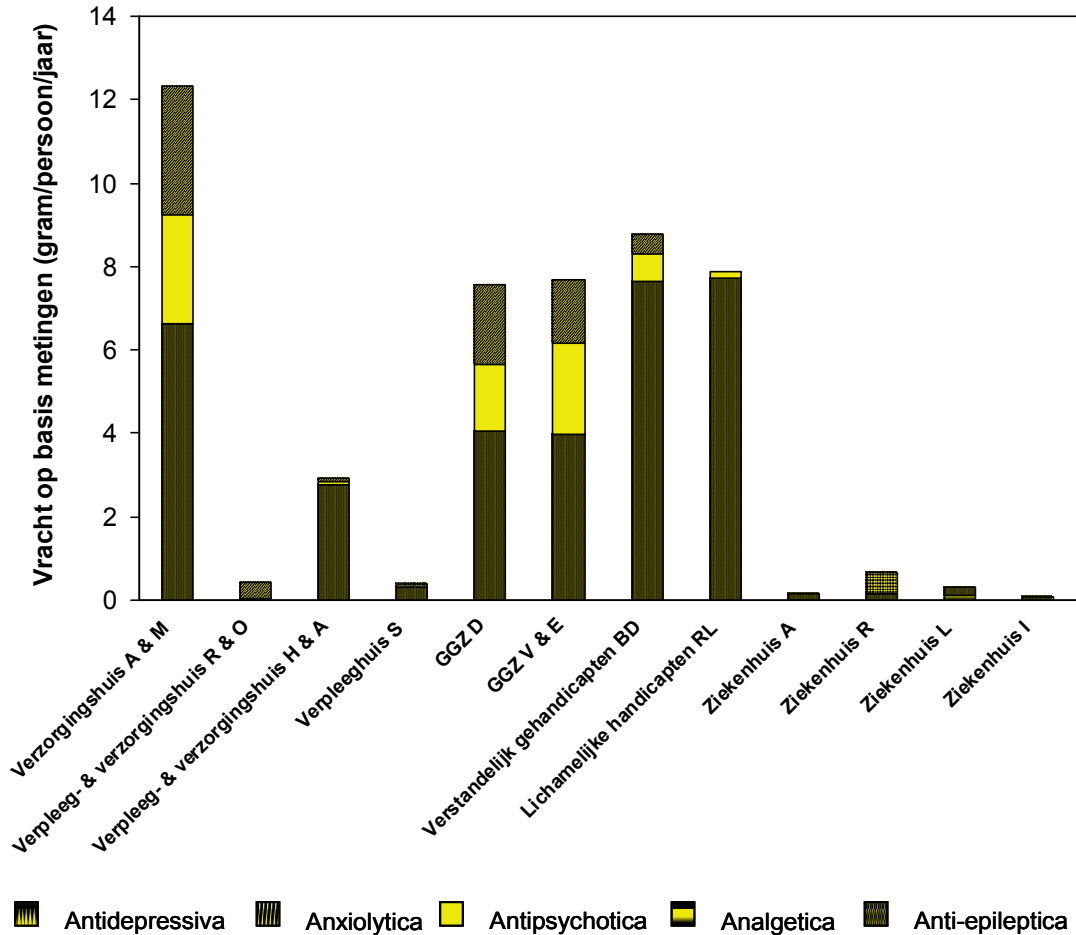
Enkele globale conclusies:

- Een vergelijking tussen de emissies uit de zorginstellingen en de ziekenhuizen is niet mogelijk vanwege het verschil in analysepakketten;
- De vracht middelen voor het zenuwstelsel in het afvalwater van verpleeghuis Aa en Maas. was beduidend hoger dan bij de overige verpleeg- en verzorgingshuizen;
- De vracht anti-epileptica in het afvalwater van de instellingen voor gehandicapten was hoger dan bij de GGZ instellingen en de verpleeg- en verzorgingshuizen;
- De vrachten antipsychotica en anxiolytica waren juist bij de GGZ instellingen het hoogst.

FIGUUR 4-5

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN VAN DE N-GROEP (ZENUWSTELSEL) OP BASIS VAN METINGEN UIT DE ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR N-SUBGROEP. DE ANALYSEPAKKETTEN VAN DE ZIEKENHUIZEN EN DE ZORGINSTELLINGEN WAREN ZODANIG VERSCHILLEND DAT EEN VERGELIJKING TUSSEN DE GEMETEN VRACHTEN IN HET AFVALWATER VAN DE ZIEKENHUIZEN EN DE ZORGINSTELLINGEN NIET MOGELIJK IS

A & M: AA EN MAAS	D: DOMMEL	A: ANTONIUS ZIEKENHUIS NIEUWEGEIN
R & O: ROER EN OVERMAAS	V & E: VALLEI EN EEM	R.REFAJA ZIEKENHUIS STADSKANAAL
H & A: HUNZE EN AAS	BD: BRABANTSE DELTA	L: LUMC ZIEKENHUIS LEIDEN
S: SCHELDSTROMEN	RL: RIVIERENLAND	I: ISALA KLINIEKEN ZWOLLE



4.4 KENTALLEN ZORGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN OP BASIS METINGEN

4.4.1 ALGEMEEN

In deze paragraaf zijn de kentallen gepresenteerd voor emissies van werkzame stoffen die afgeleid zijn uit de metingen van de concentraties werkzame stoffen in het afvalwater van de zorginstellingen en de ziekenhuizen. Deze kentallen kunnen worden gebruikt om emissies van andere zorginstellingen en ziekenhuizen in te schatten.

Het is belangrijk te realiseren dat deze kentallen alleen gaan over gemeten emissies en niet over de totale emissie van werkzame stoffen uit de instellingen en ziekenhuizen. De kentallen worden bepaald door de samenstelling van de analysepakketten. Wel is het zo dat deze pakketten zijn samengesteld op basis van de te verwachten hoge en meetbare concentraties.

De kentallen geven een beeld van de onderlinge verhoudingen van vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van de verschillende bronnen.

4.4.2 KENTALLEN ZORGINSTELLINGEN

Ook uit de metingen, evenals bij de geïnventariseerde gegevens over de inname en berekende uitscheiding (Hoofdstuk 3), blijkt dat de zorginstellingen wat betreft vrachten en soorten emissies kunnen worden ingedeeld in drie hoofdtypen, n.l.:

- Verpleeg- en verzorginstellingen;
- Zorginstellingen voor (verstandelijk en/of lichamelijk) gehandicapten;
- GGZ instellingen.

De kentallen zijn weergegeven in tabel 4-3. De kentallen van de hoofdgroepen zijn grafisch weergegeven in figuur 4-6.

Intermezzo 3: Afleiding kentallen op basis van gemeten vrachten in het afvalwater van zorginstellingen.

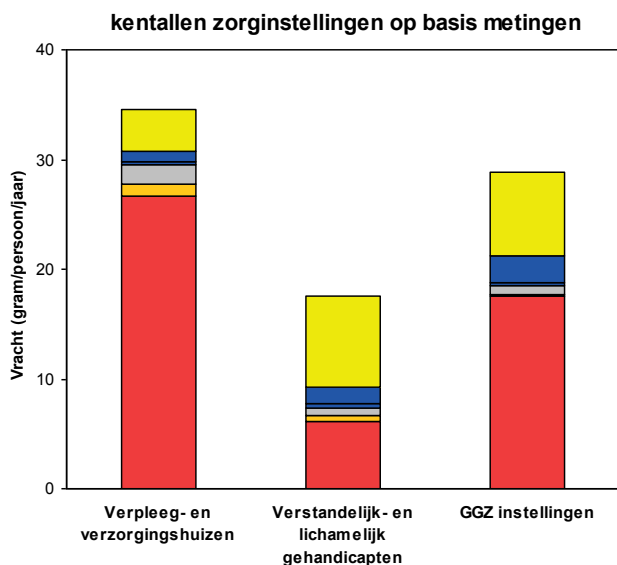
Bij het afleiden van de kentallen per hoofdtype instelling is de volgende procedure gevolgd. De vrachten in gram/persoon/jaar zijn per individuele instelling op basis van het aantal bewoners omgerekend naar vrachten/jaar. De vrachten per jaar van hetzelfde hoofdtype zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal bewoners van de instellingen van hetzelfde hoofdtype. Op deze wijze dragen de verschillende instellingen bij aan de kentallen in verhouding tot het aantal bewoners.

TABEL 4-3 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR PER TYPE ZORGINSTELLING VOOR DE VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET AFVALWATER VAN DE ZORGINSTELLINGEN OP BASIS VAN METINGEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROUPEN, NAAR ATC SUBGROUPEN EN NAAR DE INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN

Vracht gram/persoon/jaar	Verpleeg- en verzorgingshuizen			GGZ-instellingen			Verstandelijk- en lichamelijk gehandicapten		
	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof
A (spijsvertering)	26,63			17,56			6,08		
A10BA02-metformine			26,63			17,56			6,08
B (bloedvormend)	1,10			0,18			0,59		
B01AC07-dipyramidol			1,10			0,18			0,59
C (hart- en vaat)	1,83			0,74			0,67		
Hartversterkende middelen (C01)		0,03			0,01			0,00	
C01BB01-lidocaïne			0,03			0,01			0,00
Betablokkers (C07)		1,37			0,31			0,63	
C07AA07-sotalol			0,83			0,06			0,41
C07AB02-metoprolol			0,54			0,25			0,22
Colesterolemiddelen (C10AB)		0,44			0,43			0,04	
C10AB02-bezafibraat			0,17			0,32			0,01
C10AB04-gemfibrozil			0,27			0,11			0,03
J (antibiotica)	0,15			0,35			0,37		
J01EA01-trimethoprim			0,05			0,06			0,08
J01EC01-sulfamethoxazol			0,10			0,28			0,29
J01FA10-azitromycine						0,01			
M (spier en skeletstelsel)	0,95			2,45			1,47		
M01AB05- diclofenac			0,09			0,05			0,10
M01AE01-ibuprofen			0,31			0,84			0,68
M01AE02-naproxen			0,53			1,52			0,67
M01AE03ketoprofen			0,02			0,04			0,01
N (zenuwstelsel)	3,78			7,61			8,39		
Anti-epileptica (N03)		1,42			2,29			6,03	
N03AA03-primidon						0,92			0,26
N03AF01-carbamazepine			0,49			0,24			1,11
N03AX12- gabapentine			0,44			1,50			0,53
N03AX14- levetiracetam			1,42			1,37			5,77
Antipsychotica (N05A)		0,61			1,90			0,45	
N05AD05-pipamperon			0,09			0,29			0,33
N05AH02-clozapine			0,42			1,30			0,06
N05AH04-quetiapine			0,11			0,32			0,06
Anxiolytica (N05B)		0,81			1,68			0,26	
N05BA04-oxazepam			0,81			1,68			0,26
Totaal g/p/j)	34,4			28,9			17,6		
Totaal min metformine	7,8			11,3			11,5		

FIGUUR 4 6

KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR PER TYPE ZORGINSTELLING VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET AFVALWATER. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN A, B, C, J, M EN N. DIT ZIJN DE GROEPEN WAARVAN WERKZAME STOFFEN ZIJN AANGETROFFEN IN GEHALTEN BOVEN DE RAPPORTAGEGREN



TABEL 4 4

KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN AFVALWATER VAN ZORGINSTEL-LINGEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN

vracht g/p/j	Verpleeg- en verzorgings-huizen	Verstandelijk- en lichamelijk gehandicapten	GGZ instellingen
A (Spijvertering)	26,6	6,1	17,6
B (bloedvormend)	1,1	0,6	0,2
C (hart- en vaat)	1,8	0,7	0,7
J antibiotica	0,2	0,4	0,3
M (Spier- en skelet-systeem)	0,9	1,5	2,5
N (zenuwstelsel)	3,8	8,4	7,6
Totaal	34,5	17,6	28,9
Totaal min met-formine	7,9	11,5	11,3

4.4.3 KENTALLEN ZIEKENHUIZEN

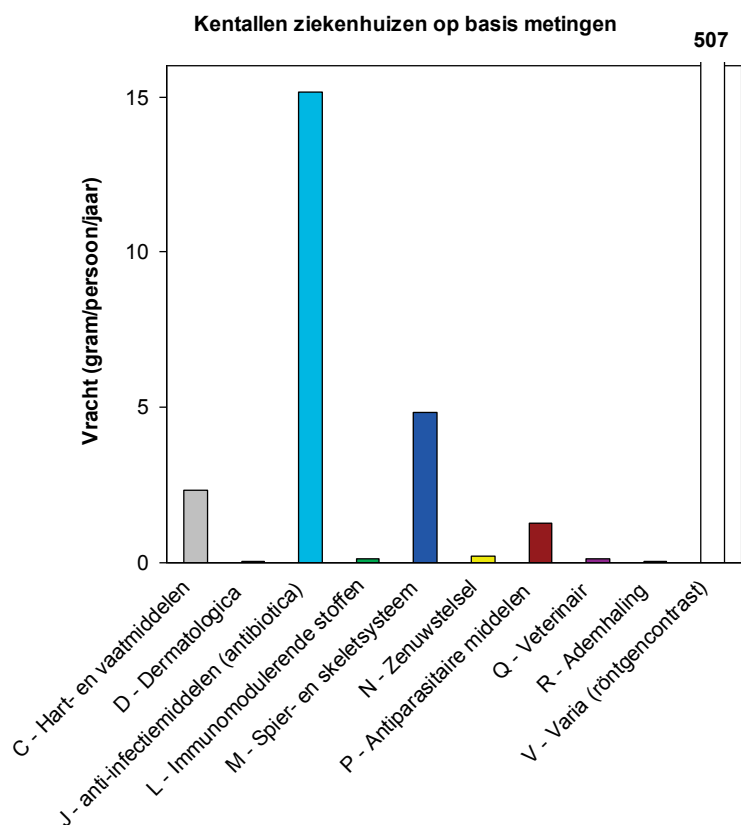
Op basis van metingen van vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van de ziekenhuizen in het kader van het project Verg(h)ulde pillen en het project SLIK zijn kentallen afgeleid die gebruikt kunnen worden om emissies van andere ziekenhuizen in te schatten.

De kentallen zijn weergegeven in tabel 4-5. De kentallen zijn grafisch weergegeven in figuur 4-7.

Intermezzo 4: Afleiding kentallen op basis van gemeten vrachten in het afvalwater van ziekenhuizen.

Bij het afleiden van de kentallen voor de ziekenhuizen is de volgende procedure gevolgd. De vrachten in gram/persoon/jaar zijn per ziekenhuis op basis van het aantal bedden omgerekend naar vrachten/jaar. De vrachten per jaar van de verschillende ziekenhuizen zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal bedden van de ziekenhuizen. Op deze wijze dragen de verschillende ziekenhuizen bij aan de kentallen in verhouding tot het aantal bedden.

FIGUUR 4-7 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET AFVALWATER VAN ZIEKENHUIZEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN



TABEL 4-5 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN AFVALWATER VAN ZIEKENHUIZEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFD-GROEPEN

Hoofdgroep ATC code	emissie zieken-huizen (gram/persoon/jaar)
C-hart- en vaat	2,3
D-dermatologica	0,05
J- anti infectiemiddelen (antibioti-ca)	15,2
L-immunomodulerende stoffen	0,1
M-spier- en skeletstelsel	4,8
N-zenuwstelsel	0,2
P-antiparasitaire middelen	1,3
Q-veterinair	0,1
R-ademhaling	0,05
V-varia (röntgencontrast)	507,0
Totaal	531,3
Totaal min röntgencontrastmiddelen	24,2

5

METINGEN WOONWIJKEN

5.1 INLEIDING

In dit hoofdstuk is de verwerking van de analyseresultaten gepresenteerd van de monsters die genomen zijn van het afvalwater van woonwijken.

De vracht werkzame stoffen is bepaald in het afvalwater van acht woonwijken. Een overzicht van de woonwijken en de aantallen inwoners is weergegeven in tabel 5-1.

TABEL 5-1 OVERZICHT WOONWIJKEN WAAR METINGEN T.B.V. BEPALING VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN AFVALWATER ZIJN UITGEVOERD

Woonwijk	Waterschap	Aantal inwoners
Haps	Aa en Maas	2.620
Bocholtz	Roer en Overmaas	5.440
Musselkanaal	Hunze en Aas	2.277
Mussel	Hunze en Aas	1.190
Oud Vossemeer	Scheldestromen	2.535
Borkel en Schaft	Dommel	700
Vathorst	Vallei en Eem	13.000
Jonkershof	Rivierenland	96

Allereerst is een vergelijking gemaakt van de vrachten werkzame stoffen op hoofdgroepniveau.

Daarna is gefocust op individuele werkzame stoffen.

Tot slot zijn kentallen gepresenteerd voor de emissie van de verschillende werkzame stoffen uit de woonwijken. Deze kentallen maken extrapolatie naar andere woonwijken mogelijk.

5.2 VERGELIJKING EMISSIE VAN WERKZAME STOFFEN UIT DE WOONWIJKEN GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEPCODE

In figuur 5-1 is de emissie weergegeven van alle werkzame stoffen die boven de rapportagegrens zijn aangetroffen, gegroepeerd naar ATC hoofdgroep. De stoffen die beneden de rapportagegrens voorkomen zijn bij de verwerking van de analyseresultaten buiten beschouwing gelaten.

Bij de woonwijken werd de groep A (spijsverteringsstelsel en metabolisme) volledig bepaald door metformine, een anti-diabetesmiddel.

Figuur 5-2 laat de emissie uit de woonwijken zien wanneer bij de woonwijken metformine achterwege wordt gelaten.

In bijlage 5 zijn de gemeten emissies van werkzame stoffen uit woonwijken weergegeven per werkzame stof.

RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN

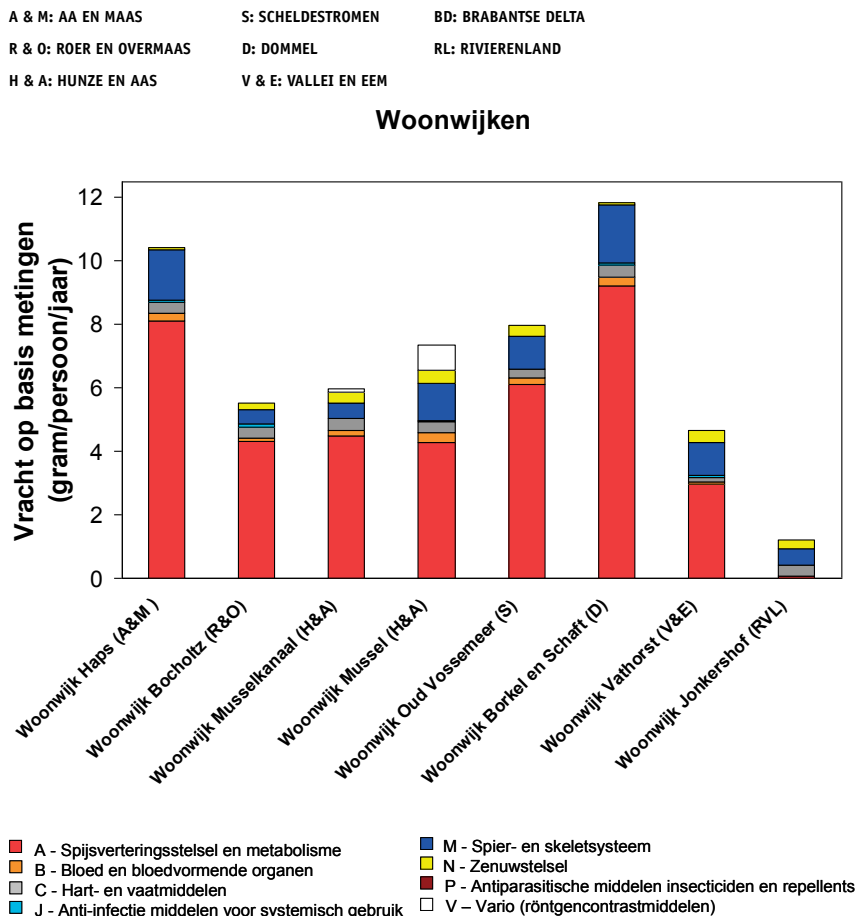
Röntgencontrastmiddelen worden in een ziekenhuis toegediend vanwege diagnostische redenen en dit gebeurt meestal poliklinisch. De grootste hoeveelheid wordt onveranderd uitgescheiden binnen 24 uur. Het kan dus zijn dat röntgencontrastmiddelen ook in het afvalwater van woonwijken terecht komen. In de studie Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009) is de vracht röntgencontrastmiddelen in het afvalwater van het Refaja ziekenhuis en in het influent van de RWZI Stadskanaal bepaald. Op basis van deze vrachten is berekend wat de vracht vanuit de woonwijken is. Dit was nog niet gemeten. Dit is de reden dat in deze studie ZORG in hetzelfde waterschapsgebied in het afvalwater van de woonwijken de joodhoudende röntgencontrastmiddelen meegenomen zijn in het analysepakket.

Figuren 5-1 en 5-2 laten zien dat in het afvalwater van beide woonwijken joodhoudende röntgencontrastmiddelen zijn aangetroffen in aanzienlijke vrachten. De vracht is natuurlijk sterk afhankelijk van het aantal inwoners die op het moment voorafgaande aan de monsternamen in het ziekenhuis de middelen toegediend hebben gekregen. Deze vrachten kunnen daarom niet beschouwd worden als kentallen, maar zeker is dat de röntgencontrastmiddelen niet alleen uit ziekenhuizen afkomstig zijn, maar dat de vrachten vanuit de woonwijken aanzienlijk kunnen zijn.

Conclusie:

- In het afvalwater van alle woonwijken kwamen de totaal vrachten en de vrachten van de hoofdgroepen globaal overeen (zeker wanneer metformine buiten beschouwing wordt gelaten) (binnen factor 2).

FIGUUR 5-1 OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN UIT DE WOONWIJKEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEP. HET BETREFT ALLEEN DE WERKZAME STOFFEN DIE BOVEN DE RAPPORTAGEGRENZ ZIJN AANGETROFFEN

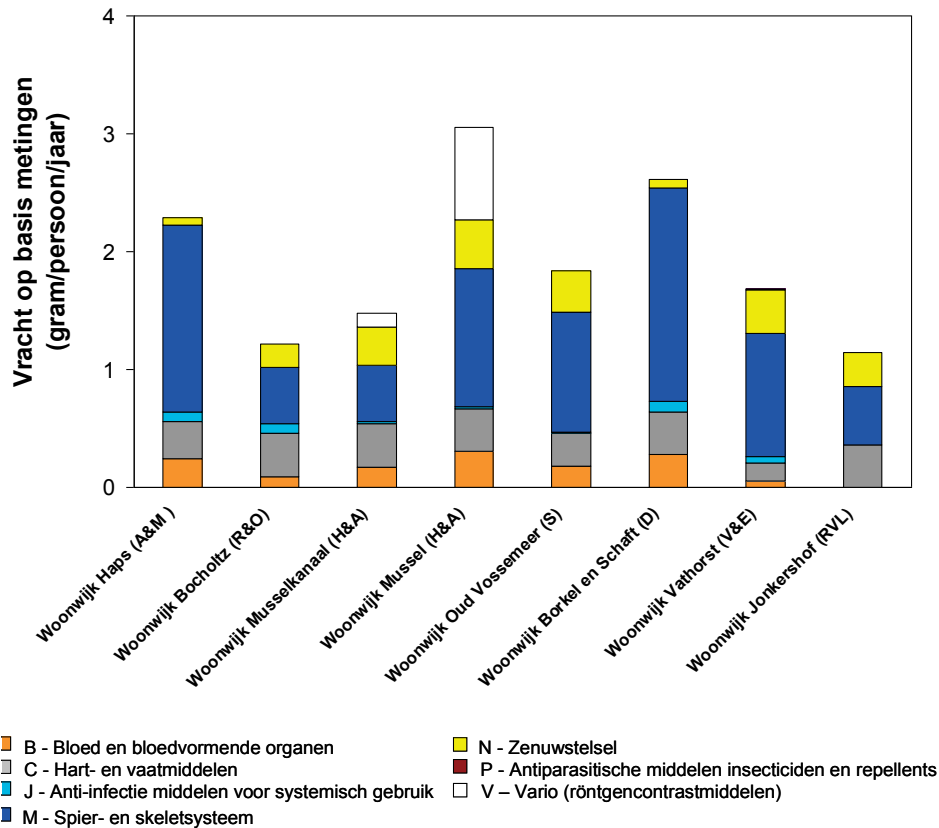


FIGUUR 5-2

OVERZICHT VAN DE EMISSIE WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN UIT DE WOONWIJKEN IN GRAM/PERSOON/JAAR, GEGROEPEERD NAAR ATC HOOFDGROEP. HET BETREFT ALLEEN DE WERKZAME STOFFEN DIE BOVEN DE RAPPORTAGEGRENZ ZIJN AANGETROFFEN. METFORMINE (A-GROEP) IS IN DEZE FIGUUR WEGGELATEN

A & M: AA EN MAAS S: SCHELDESTROMEN BD: BRABANTSE DELTA
 R & O: ROER EN OVERMAAS D: DOMMEL RL: RIVIERENLAND
 H & A: HUNZE EN AAS V & E: VALLEI EN EEM

Woonwijken (exclusief metformine)



5.3 KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN UIT WOONWIJKEN OP BASIS VAN METINGEN

5.3.1 INLEIDING

In deze paragraaf zijn de kentallen gepresenteerd voor emissies van werkzame stoffen die afgeleid zijn uit de metingen van de concentraties werkzame stoffen in het afvalwater van de woonwijken. Deze kentallen kunnen worden gebruikt om emissies van andere woonwijken in te schatten.

Het is belangrijk te realiseren dat deze kentallen alleen gaan over gemeten emissies en niet over de totale emissie van werkzame stoffen uit de woonwijken. De kentallen worden bepaald door de samenstelling van de analysepakketten. Wel is het zo dat deze pakketten zijn samengesteld op basis van de te verwachten hoge en meetbare concentraties.

Allereerst worden kentallen op hoofdgroepniveau gepresenteerd. Daarna wordt ingezoomd op de individuele werkzame stoffen.

5.3.2 KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN UIT WOONWIJKEN GEGROEPEERD OP ATC HOOFDGROEPNIVEAU

Op basis van metingen van vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van de woonwijken zijn kentallen afgeleid die gebruikt kunnen worden om emissies van andere woonwijken in te schatten.

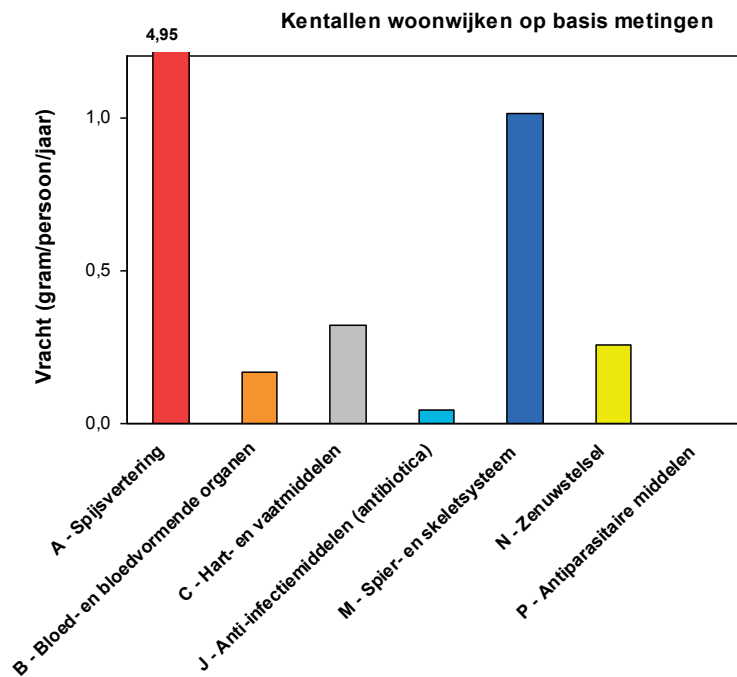
De kentallen zijn weergegeven in tabel 5-2. De kentallen zijn grafisch weergegeven in figuur 5-3.

Intermezzo 5: Afleiding kentallen op basis van gemeten vrachten in het afvalwater van woonwijken.

Bij het afleiden van de kentallen voor de woonwijken is niet dezelfde procedure (gewogen gemiddelde) gevolgd als bij de afleiding van de kentallen voor zorginstellingen en ziekenhuizen. Immers de woonwijk Vathorst, een nieuwe jonge forensische woonwijk met 13.000 bewoners, zou dan voor meer dan de helft meetellen. Bij het afleiden van de kentallen voor de vrachten werkzame stoffen op hoofdgroepniveau in het afvalwater van woonwijken is de volgende procedure gevolgd. De vrachten van de hoofdgroepen werkzame stoffen van de acht woonwijken (gram/persoon/jaar) zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal deelnemende woonwijken (8).

FIGUUR 5-3

KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET AFVALWATER VAN WOONWIJKEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN



TABEL 5-2

KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN AFVALWATER VAN WOONWIJKEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN

ATC code-geneesmiddel	vracht (gram/persoon/jaar)
A- spijsvertering	4,95
B- bloed- en bloedvormende organen	0,17
C- hart- en vaatmiddelen	0,32
M- spier- en skeletstelsel	1,01
N- zenuwstelsel	0,26
P-antiparasitaire middelen	0,002
Totaal	6,8
Totaal min metformine	1,8

Voor de röntgencontrastmiddelen zijn geen kentallen opgenomen omdat deze alleen bij de woonwijken in het gebied van waterschap Hunze en Aas zijn meegenomen in het analysepakket en omdat röntgencontrastmiddelen bij patiënten een eenmalige toediening kennen. De vrachten in het afvalwater zijn daarom sterk wisselend. De meetresultaten hebben in ieder geval vastgesteld dat deze stoffen niet alleen in ziekenhuizen, maar ook in woonwijken worden uitgescheiden.

5.3.3 KENTALLEN VRACHTEN INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN UIT WOONWIJKEN

In figuur 5-3 zijn de kentallen van de vrachten individuele werkzame stoffen die in het afvalwater van de woonwijken zijn aangetroffen in gehalten boven de rapportagegrens gepresenteerd. In de grafiek is de standaarddeviatie van de berekende vrachten weergegeven.

De kentallen zijn eveneens gepresenteerd in tabel 5-3. In deze tabel is tevens het aantal woonwijken aangegeven waar de werkzame stoffen zijn aangetroffen in gehalten boven de rapportagegrens.

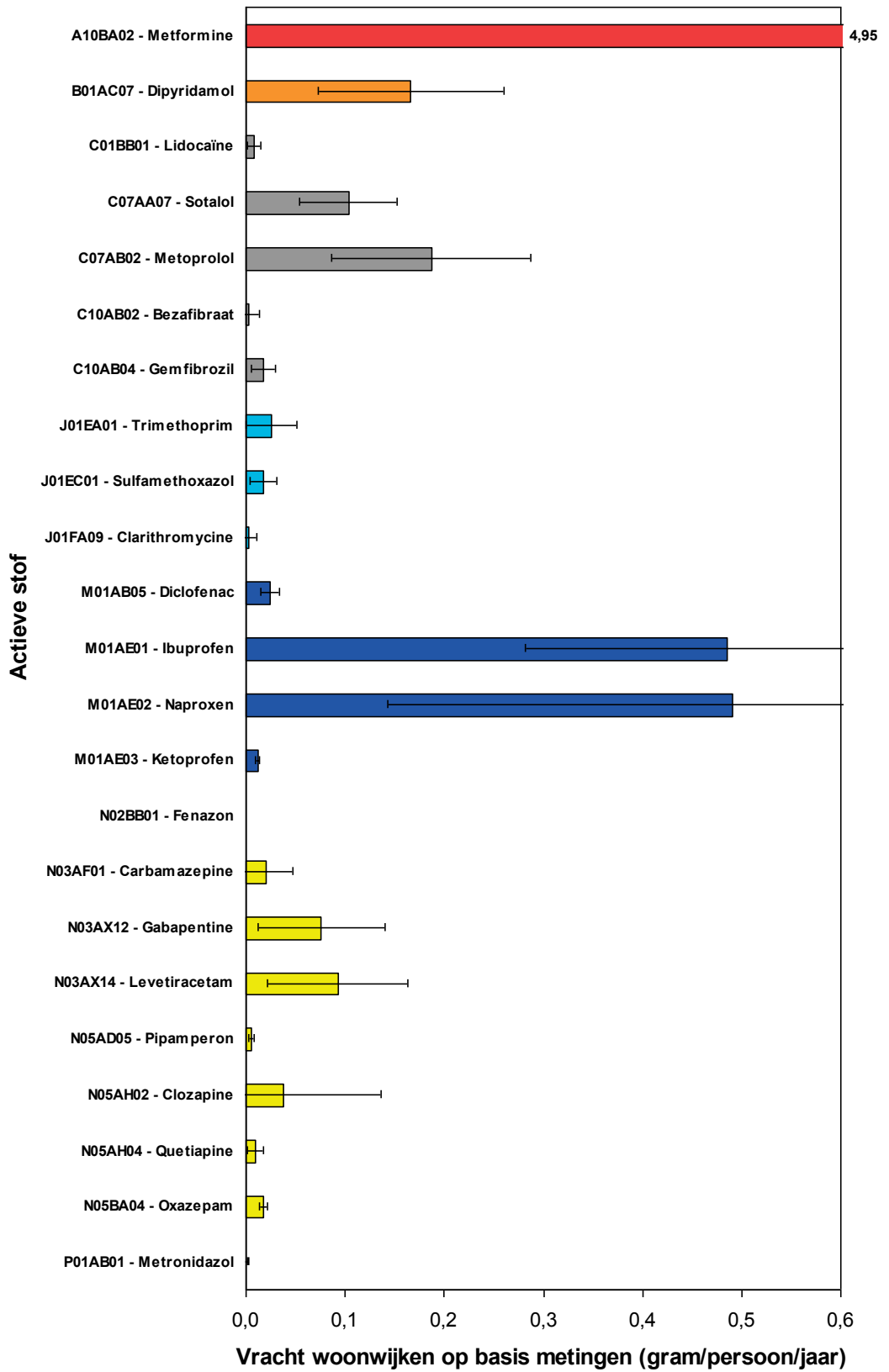
Intermezzo 6: Afleiding kentallen individuele werkzame stoffen op basis van gemeten vrachten in het afvalwater van woonwijken.

Bij het afleiden van de kentallen voor de vrachten individuele werkzame stoffen in het afvalwater van woonwijken is de volgende procedure gevolgd. De vrachten van de individuele werkzame stoffen in gram/persoon/jaar zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal deelnemende woonwijken (8). Dit betekent o.a. dat de vracht van een werkzame stof die slechts bij één woonwijk wordt aangetroffen door 8 gedeeld is. Op deze wijze kan wat betreft de woonwijken op een zo correct mogelijke statische wijze geëxtrapoleerd worden naar onbekende woonwijken. Wanneer bij de woonwijken dezelfde methode gehanteerd zou worden als bij de zorginstellingen (evenredige bijdrage afhankelijk van het aantal bedden) zou de woonwijk Vathorst volledig bepalend zijn voor de kentallen. De typen woonwijken zijn niet gelijk en de

Aantallen inwoners zijn sterk verschillend. Dit onderbouwt de afwijkende benadering van de afleiding van kentallen t.o.v. de zorginstellingen.

FIGUUR 5-4

KENTALLEN GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET AFVALWATER UIT WOONWIJKEN IN GRAM/PERSOON/JAAR. DE VRACHTEN ZIJN GEMIDDELDEN VAN DE GEMETEN VRACHTEN IN ACHT WOONWIJKEN. DE STANDAARDDEVIATIE IS WEERGEGEVEN MET BALKEN IN DE INDIVIDUELE KOLOMMEN



TABEL 5-3 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET AFVALWATER VAN WOONWIJKEN OP BASIS VAN METINGEN BIJ ACHT WOONWIJKEN. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROUPEN, NAAR ATC SUBGROUPEN EN NAAR DE INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN

ATC-code-stofnaam	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof	aantal malen aangetroffen
A (spijsvertering)	4,95			
○ A10BA02 - Metformine			4,95	8
B (bloedvormend)	0,17			
○ B01AC07 - Dipyridamol			0,17	7
C (hart- en vaat)	0,32			
• Hartversterkende middelen (C01)		0,01		
○ C01BB01 - Lidocaïne			0,01	6
• Betablokkers (C07)		0,29		
○ C07AA07 - Sotalol			0,10	8
○ C07AB02 - Metoprolol			0,19	8
• Colesterolmiddelen (C10AB)		0,02		
○ C10AB02 - Bezafibraat			0,003	2
○ C10AB04 - Gemfibrozil			0,02	8
J (antibiotica)	0,05			
○ J01EA01 - Trimethoprim			0,03	5
○ J01EC01 - Sulfamethoxazol			0,02	6
○ J01FA09 - Clarithromycine			0,003	2
M (spier en skeletstelsel)	1,01			
○ M01AB05 - Diclofenac			0,02	8
○ M01AE01 - Ibuprofen			0,48	8
○ M01AE02 - Naproxen			0,49	8
○ M01AE03 - Ketoprofen			0,01	3
N (zenuwstelsel)	0,26			
• Analgetica (N02)		0,0005		
○ N02BB01 - Fenazon			0,0005	1
• Anti-epileptica (N03)		0,19		
○ N03AF01 - Carbamazepine			0,02	5
○ N03AX12 - Gabapentine			0,08	5
○ N03AX14 - Levetiracetam			0,09	8
• Antipsychotica (N05A)		0,05		
○ N05AD05 - Pipamperon			0,01	5
○ N05AH02 - Clozapine			0,04	6
○ N05AH04 - Quetiapine			0,01	6
• Anxiolytica (N05B)		0,02		
○ N05BA04 - Oxazepam			0,02	5
P (antiparasitica)	0,002			
○ P01AB01 - Metronidazol			0,002	2
Totaal	6,76			
Totaal min metformine	1,80			

Enkele conclusies

- Metformine, een anti-diabeticum, is in het afvalwater van woonwijken in verreweg de hoogste vracht gemeten;
- Vervolgens zijn in relatief hoge vrachten gemeten de pijnstillers en ontstekingsremmers naproxen en ibuprofen, de bètablokkers metoprolol en sotalol, het antithromboticum dipyridamol en de anti-epileptica gabapentine en levetiracetam;
- De meeste werkzame stoffen zijn in het afvalwater van meer dan 5 van de 8 woonwijken aangetroffen;
- Röntgencontrastmiddelen zijn bij twee woonwijken in het analysepakket opgenomen en daar aangetroffen in vrachten van 0,13 en 0,78 gram/persoon/jaar.

TOT SLOT

De afleiding van de kentallen werkzame stoffen in het afvalwater van woonwijken is gebaseerd op de analyseresultaten van stoffen die in concentraties boven de rapportagegrens zijn aangetroffen. De meeste ingenomen werkzame stoffen komen niet in het analysepakket voor. De werkzame stoffen die wel in de analysepakketten voorkomen zijn gebaseerd op de hoogst verwachte berekende uitscheiding.

De werkzame stoffen die in het analysepakket voorkomen maar voorkomen in een concentratie beneden de rapportagegrens zijn ook niet meegenomen. De rapportagegrenzen verschillen sterk per werkzame stof en ook per geanalyseerd afvalwater. Matrixeffecten spelen hierbij een belangrijke rol. Zo heeft 17α -ethynylestradiol, een geslachtshormoon met een lage DDD en een sterk hormoonverstorende werking, een relatief hoge rapportagegrens. Wanneer de stof zou voorkomen in een gehalte gelijk aan de rapportagegrens zou het kental 0,21 g/p/j bedragen, een kental hoger dan dat van metoprolol (0,19 g/p/j).

6

METINGEN RWZI

6.1 INLEIDING

In dit hoofdstuk is de verwerking van de analyseresultaten gepresenteerd van de monsters die genomen zijn van het afvalwater van het influent en van het effluent van acht RWZI's.

Een overzicht van de RWZI's en de aantallen inwoners (niet i.e's, inwonerequivalenten, maar daadwerkelijke inwoners) die er op lozen is weergegeven in tabel 6-1.

TABEL 6-1 OVERZICHT RWZI'S WAAR METINGEN T.B.V. BEPALING VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENT EN EFFLUENT ZIJN UITGEVOERD

RWZI	Waterschap	Aantal inwoners
Land van Cuijk	Aa en Maas	85.607
Simpelveld	Roer en Overmaas	16.530
Stadskanaal	Hunze en Aas	33.701
Instelling	Brabantse delta	260 bewoners instelling
Tholen	Scheldestromen	10.121
Eindhoven	Dommel	431.000
Amersfoort	Vallei en Eem	192.500
Groesbeek Breedeweg	Rivierenland	17.409

De zuivering bij de zorginstelling voor verstandelijk gehandicapten in het gebied van waterschap Brabantse Delta neemt een aparte positie in. Dit is geen communale zuivering maar een zuivering specifiek voor de zorginstelling. Het zuiveringsprincipe komt wel overeen met een communale biologische zuivering (in dit geval een Pasveersloot).

In de instelling verblijven 260 bewoners. Daarnaast is er veel ambulante personeel aanwezig. De vracht werkzame stoffen in het influent komt overeen met de vracht werkzame stoffen die uit de zorginstelling komt. Bij de afleiding van kentallen van vrachten werkzame stoffen in influenten van zuiveringen zijn de influentgegevens van de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten niet meegenomen. Deze gegevens zijn wel reeds gepresenteerd bij vergelijking van de vrachten werkzame stoffen uit zorginstellingen (zie hoofdstuk 4).

Allereerst is een vergelijking gemaakt van de vrachten werkzame stoffen per zuivering op hoofdgroepniveau (inclusief AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten). Daarna is gefocust op individuele werkzame stoffen (exclusief AWZI instelling verstandelijk gehandicapten).

Tot slot zijn verwijderingspercentages van de verschillende werkzame stoffen gepresenteerd (inclusief AWZI instelling verstandelijk gehandicapten).

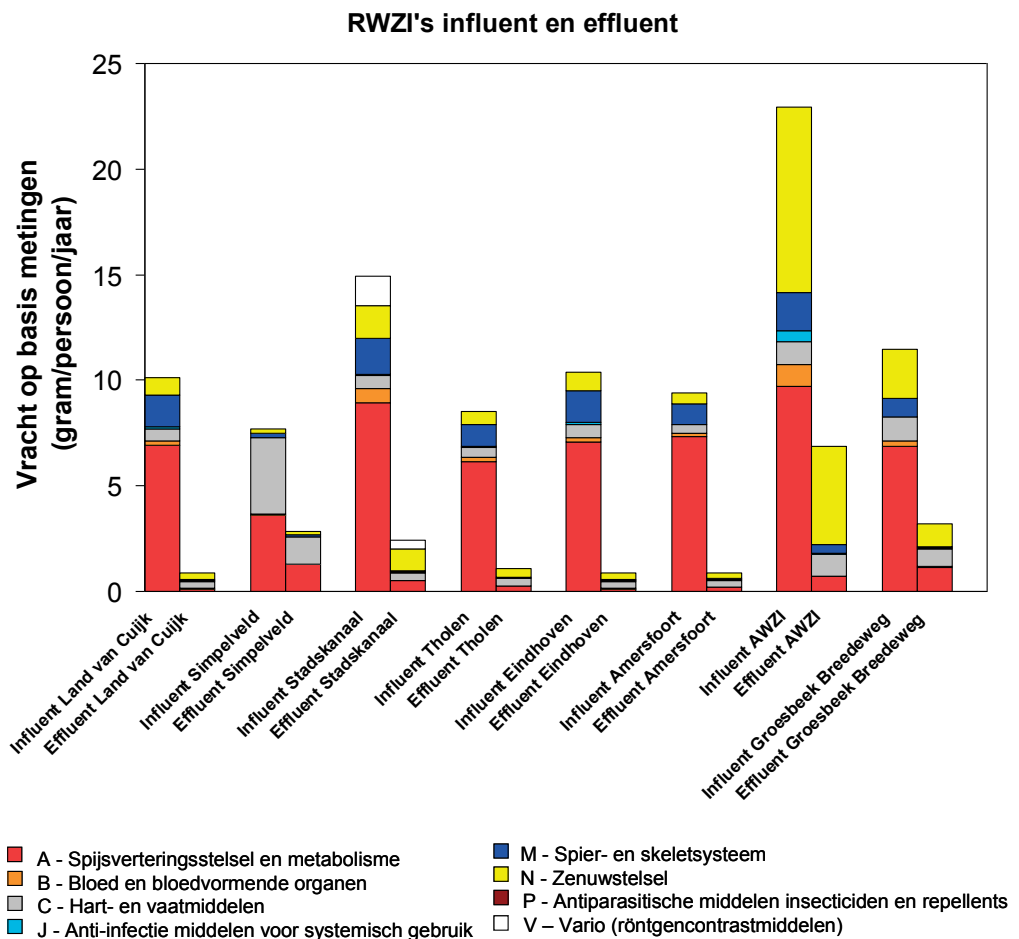
Bij de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten is niet alleen het influent en het effluent bemonsterd, maar ook het zuiveringsslib. Aan deze analyseresultaten is apart aandacht besteed (paragraaf 6.4.3).

6.2 VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENT EN EFFLUENT RWZI'S GEGROEPEERD OP ATC HOOFDGROEPNIVEAU

Bij acht zuiveringen zijn vrachten werkzame stoffen in het influent en effluent van de zuiveringen berekend op basis van gemeten concentraties en debieten. Om de resultaten van de verschillende zuiveringen vergelijkbaar te maken, zijn deze vrachten omgerekend naar vrachten/persoon/jaar. Het aantal inwoners dat op een zuivering loost is opgegeven door de waterschappen. Dit aantal komt niet altijd overeen met het aantal inwoner equivalenten en met name bij de grote zuiveringen, waar ook veel industrie op loost is dit aantal niet altijd even eenduidig.

In figuur 6-1 zijn de vrachten in het influent en het effluent van de zuiveringen weergegeven in gram/persoon/jaar gegroepeerd naar ATC hoofdcodes. In bijlage 6 zijn de gemeten vrachten in de influenten en effluenten per zuivering opgenomen.

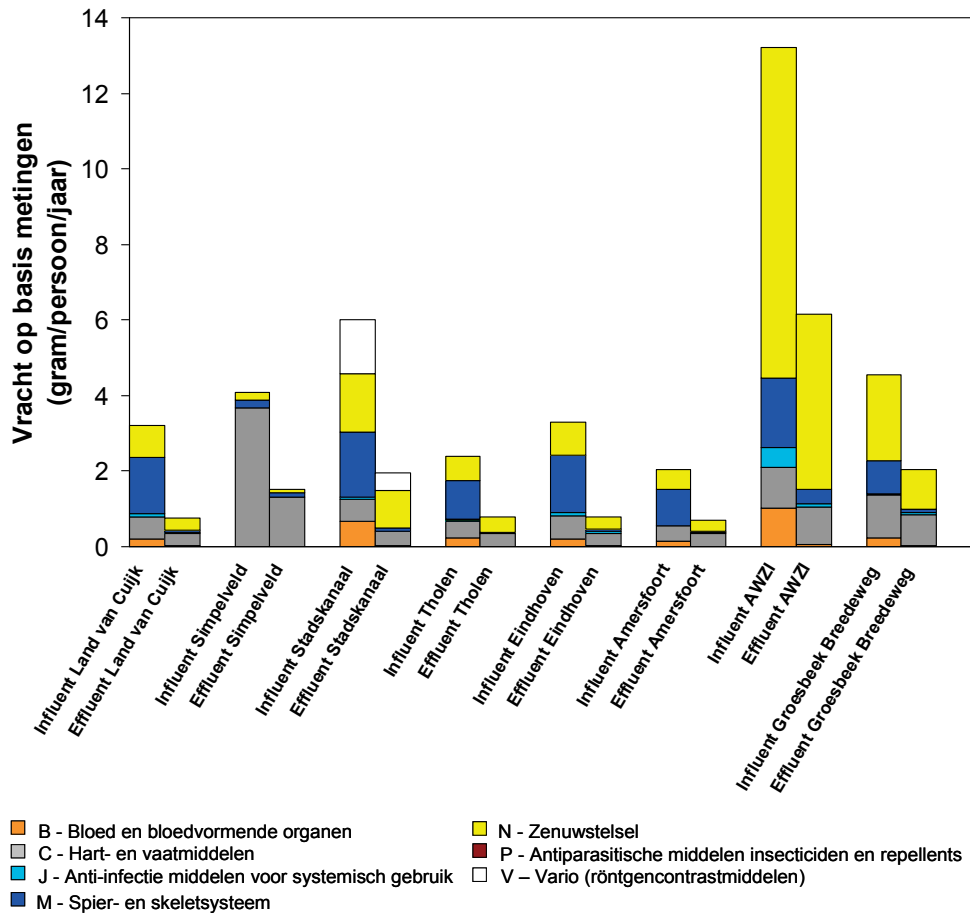
FIGUUR 6-1 VRACHTEN WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN IN HET INFLUENT EN HET EFFLUENT VAN ZEVEN RWZI'S EN EEN AWZI BIJ EEN INSTELLING VOOR VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN, UITGEDRUKT IN GRAM/PEROON/JAAR, GEGROEPEERD OP ATC HOOFDGROEPNIVEAU



De vrachten van de werkzame stoffen uit de A-groep (spijsverteringsstelsel) waren in de influenten het hoogst. Deze vrachten zijn volledig bepaald door het anti-diabeticum metformine. In figuur 6-2 is metformine weggelaten. Deze figuur geeft daarom een beter beeld van de onderlinge verhoudingen van de overige groepen.

FIGUUR 6-2

VRACHTEN WERKZAME STOFFEN OP BASIS VAN METINGEN IN HET INFLUENT EN HET EFFLUENT VAN ZEVEN RWZI'S EN EEN AWZI BIJ EEN INSTELLING VOOR VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN, UITGEDRUKT IN GRAM/PEROON/JAAR, GEGROEPEERD OP ATC HOOFDGROEPNIVEAU. DEZE FIGUUR KOMT OVEREEN MET FIGUUR 6-1, MAAR ZONDER METFORMINE (A-GROEP)



Enkele conclusies:

- De vrachten in het influent zijn veel hoger dan in het effluent. Dit komt omdat werkzame stoffen door een RWZI voor een deel verwijderd worden (zie ook paragraaf 6-4);
- de totale vrachten werkzame stoffen, uitgedrukt in gram/persoon/jaar, zowel in het influent als in het effluent van de communale zuiveringen (niet de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten) komen voor de verschillende zuiveringen globaal overeen;
- Over het algemeen zijn in het influent de vrachten van de stoffen voor het spier- en skeletstelsel (M) het hoogst, gevolgd door de stoffen voor het zenuwstelsel (N). Het influent van de zuivering Simpelveld in het waterschap Roer en Overmaas is hierop een duidelijke uitzondering (overwegend hart- en vaatmiddelen (C));
- In het effluent van de zuiveringen zijn de vrachten van de stoffen voor het zenuwstelsel (N) en de hart- en vaatmiddelen (C) juist beduidend hoger dan de stoffen voor het spier- en skeletstelsel (M). Deze laatste komen in het effluent nauwelijks meer voor, evenals de stoffen voor de bloedvormende organen.
- In het influent van de RWZI zijn joodhoudende röntgencontrastmiddelen opgenomen in het analysepakket (bij de overige RWZI's is dit achterwege gelaten). De vrachten röntgencontrastmiddelen komen globaal overeen met die van de middelen voor het zenuwstelsel (N) en zijn derhalve niet te verwaarlozen.

6.3 KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN INFLUENT EN EFFLUENT RWZI'S

6.3.1 INLEIDING

In deze paragraaf zijn de kentallen gepresenteerd voor vrachten werkzame stoffen in het influent en effluent van RWZI's die afgeleid zijn uit de metingen van de concentraties werkzame stoffen en de debieten van het influent en effluent van 7 RWZI's. Deze kentallen kunnen worden gebruikt om vrachten in influent en effluent van andere RWZI's in te schatten.

Het is belangrijk te realiseren dat deze kentallen alleen gaan over gemeten vrachten en niet over de totale vrachten van werkzame stoffen in het influent en effluent van RWZI's. De kentallen worden bepaald door de samenstelling van de analysepakketten. Wel is het zo dat deze pakketten zijn samengesteld op basis van de te verwachten hoge en meetbare concentraties.

Allereerst worden kentallen op hoofdgroepniveau gepresenteerd. Daarna wordt ingezoomd op de individuele werkzame stoffen.

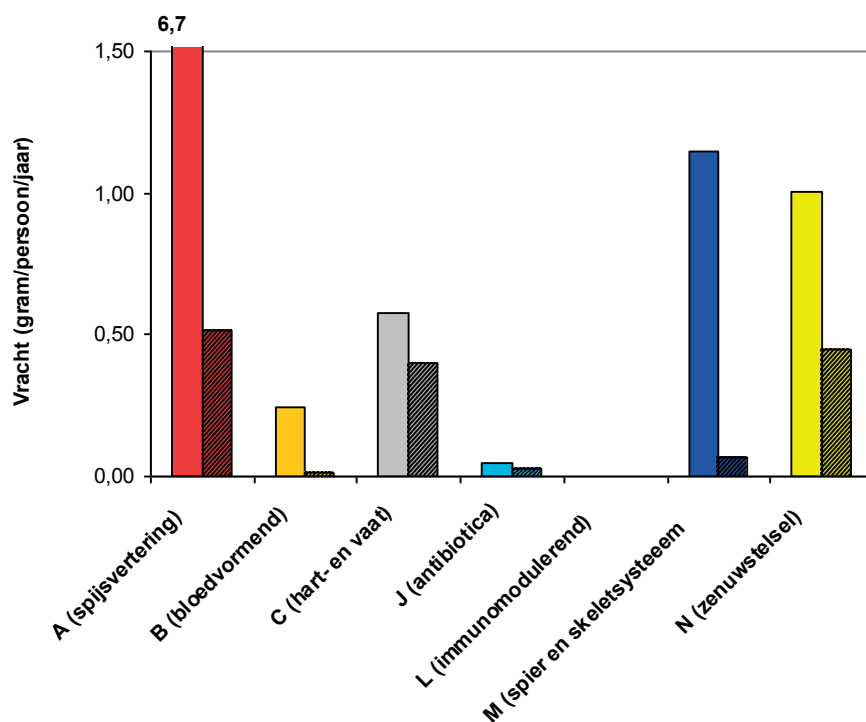
6.3.2 KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENT EN EFFLUENT RWZI'S OP ATC HOOFDGROEPNIVEAU

De kentallen zijn weergegeven in tabel 6-2. De kentallen zijn grafisch weergegeven in figuur 6-3.

Intermezzo 6: Afleiding kentallen op basis van gemeten vrachten in het influent en effluent van RWZI's.

Bij het afleiden van de kentallen voor de vrachten werkzame stoffen op hoofdgroepniveau in het influent en effluent van RWZI's is de volgende procedure gevolgd. De vrachten van de hoofdgroepen werkzame stoffen van het influent van de zeven RWZI's (gram/persoon/jaar) zijn opgeteld en gedeeld door het totaal aantal deelnemende RWZI's (7) (gemiddelden). Hetzelfde is gedaan voor het effluent.

FIGUUR 6-3 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI'S. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN



TABEL 6-2 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI'S. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN

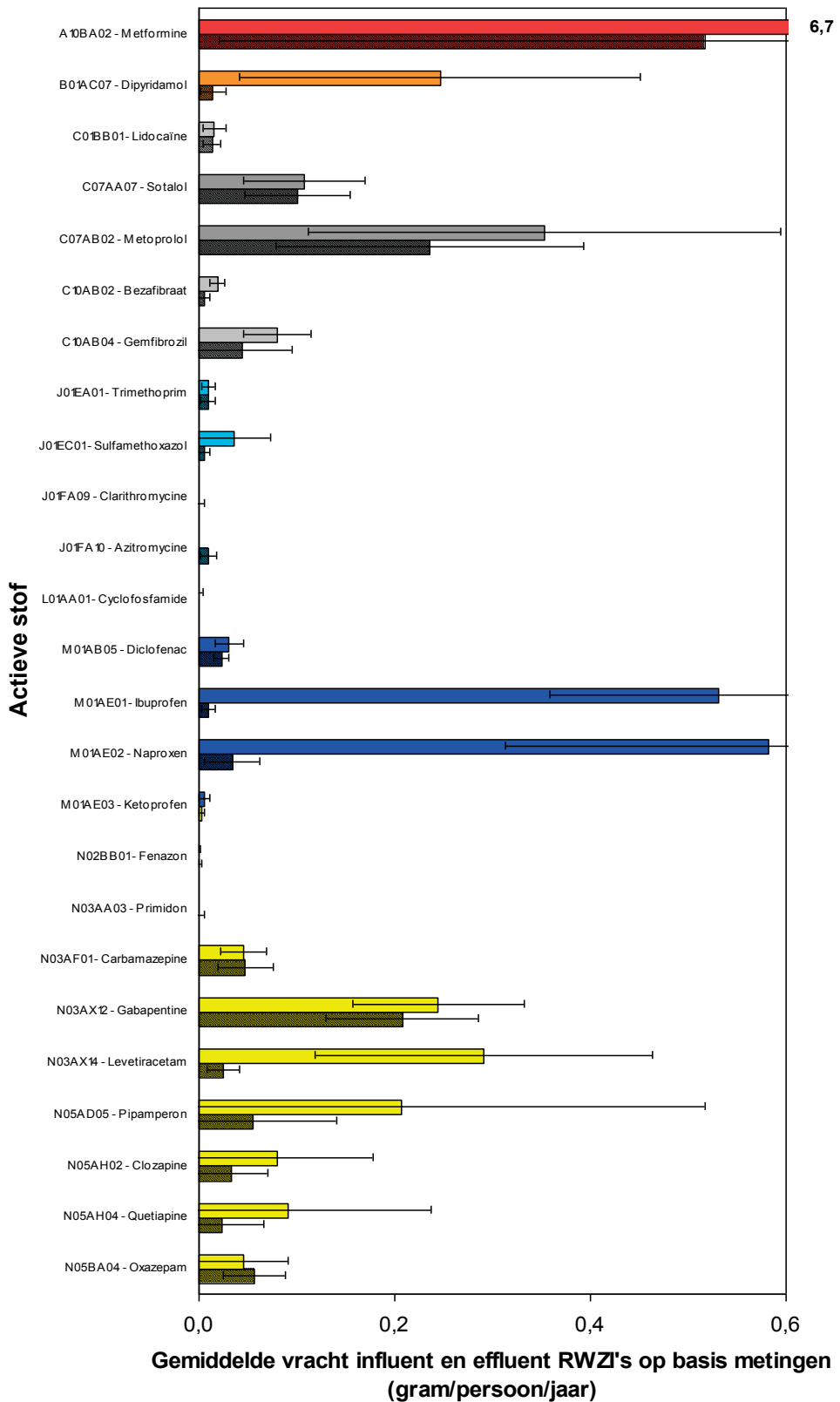
ATC code-geneesmiddel	vracht influent g/p/j	vracht effluent g/p/j
A (spijsvertering)	6,71	0,52
B (bloedvormend)	0,25	0,01
C (hart- en vaat)	0,57	0,40
J (antibiotica)	0,05	0,03
L (immunomodulerend)	0,001	
M (spier en skeletstelsel)	1,15	0,07
N (zenuwstelsel)	1,01	0,45
Totaal	9,73	1,48
Totaal min metformine	3,02	0,96

6.3.3 KENTALLEN INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN IN INFLUENT EN EFFLUENT RWZI'S

In figuur 6-4 zijn de kentallen voor de vrachten werkzame stoffen in het influent en effluent van de RWZI's in gram/persoon/jaar weergegeven (uitgezonderd de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten). De standaarddeviatie (balken in de individuele kolommen) is eveneens aangegeven in de figuur. De kentallen zijn getalsmatig weergegeven in tabel 6-3.

FIGUUR 6-4

KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET INFLUENT (OPEN KOLOMMEN) EN EFFLUENT (GEARCEERDE KOLOMMEN) VAN RWZI'S
UITGEDRUKT IN GRAM/PERSOON/JAAR. DE STANDAARDDEVIATIE IS WEERGEGEVEN MET BALKEN IN DE INDIVIDUELE KOLOMMEN



- A - Spijsverteringsstelsel en metabolisme
 - B - Bloed en bloedvormende organen
 - C - Hart- en vaatmiddelen
 - J - Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
- M - Spier- en skeletstelsel
 - N - Zenuwstelsel
 - P - Antiparasitische middelen insecticiden en repellents

TABEL 6-3 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI'S OP BASIS VAN METINGEN BIJ ZEVEN RWZI'S. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROUPEN, NAAR ATC SUBGROUPEN EN NAAR DE INDIVIDUELE WERKZAME STOFFEN

ATC-code-stofnaam	Influent vracht gram/persoon/jaar				Effluent vracht gram/persoon/jaar			
	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof	aantal malen aangetroffen	hoofdgroep	subgroep	werkzame stof	aantal malen aangetroffen
A (spijsvertering)	6,71				0,52			
A10BA02 - Metformine			6,71	7			0,52	7
B (bloedvormend)	0,25				0,01			
B01AC07 - Dipyridamol			0,25	7			0,01	4
C (hart- en vaat)	0,57				0,40			
Hartversterkende middelen (C01)								
C01BB01 - Lidocaïne			0,02	6			0,01	6
Betablokkers (C07)		0,46				0,34		
C07AA07 - Sotalol			0,11	6			0,10	7
C07AB02 - Metoprolol			0,35	7			0,24	7
Colesterolmiddelen (C10AB)		0,10				0,05		
C10AB02 - Bezafibraat			0,02	7			0,01	6
C10AB04 - Gemfibrozil			0,08	7			0,04	7
J (antibiotica)	0,05				0,03			
J01EA01 - Trimethoprim			0,01	5			0,01	5
J01EC01 - Sulfamethoxazol			0,04	5			0,01	3
J01FA09 - Clarithromycine							0,002	1
J01FA10 - Azitromycine							0,01	5
L (immunomodulerend)	0,001							
L01AA01 - Cyclofosfamide			0,001	1				
M (spier en skeletsteeem)	1,15				0,07			
M01AB05 - Diclofenac			0,03	7			0,02	7
M01AE01 - Ibuprofen			0,53	7			0,01	7
M01AE02 - Naproxen			0,58	7			0,03	7
M01AE03 - Ketoprofen			0,01	4			0,003	4
N (zenuwstelsel)	1,01				0,45			
Analgetica (N02)		0,0004				0,0008		
N02BB01 - Fenazon			0,0004	1			0,0008	2
Anti-epileptica (N03)		0,58				0,28		
N03AA03 - Primidon							0,001	1
N03AF01 - Carbamazepine			0,05	7			0,05	7
N03AX12 - Gabapentine			0,24	7			0,21	7
N03AX14 - Levetiracetam			0,29	7			0,02	7
Antipsychotica (N05A)		0,38				0,11		
N05AD05 - Pipamperon			0,21	5			0,05	4
N05AH02 - Clozapine			0,08	7			0,03	7
N05AH04 - Quetiapiene			0,09	7			0,02	4
Anxiolytica (N05B)		0,05				0,06		
N05BA04 - Oxazepam			0,05	5			0,06	7

Enkele conclusies:

- De hoogste vrachten in het effluent van de RWZI zijn het anti-diabeticum metformine, de bètablokkers sotalol en metoprolol en het ant-cholesterolmiddel gemfibrozil, het anti-epilepticum gabapentine, het anti-psychoticum pipamperon en het anxiolyticum oxazepam;
- De middelen voor het spier- en skeletstelsel die in het influent in relatief hoge vrachten voorkomen, komen in het effluent in lage vrachten voor. Deze middelen worden door de RWZI goed verwijderd.
- Vrijwel alle aangetroffen werkzame stoffen komen bij vijf of meer RWZI's voor. Een uitzondering hierop zijn cyclofosfamide (chemokuur), Clarithromycine (antibioticum) en fenazon (analgeticum).

TOT SLOT

Ook voor de RWZI's geldt (evenals voor de zorginstellingen en de woonwijken) dat de afleiding van de kentallen werkzame stoffen in het influent en effluent van de RWZI's gebaseerd is op de analyseresultaten van stoffen die in concentraties boven de rapportagegrens zijn aangetroffen. De meeste ingenomen werkzame stoffen komen niet in het analysepakket voor. Wel is het zo dat de werkzame stoffen die wel in de analysepakketten voorkomen zijn gebaseerd op de hoogst verwachte vrachten.

De werkzame stoffen die in het analysepakket voorkomen maar voorkomen in een concentratie beneden de rapportagegrens zijn ook niet meegenomen. De rapportagegrenzen verschillen sterk per werkzame stof en ook per geanalyseerd afvalwater.

6.4 VERWIJDERINGSPERCENTAGES

6.4.1 VERWIJDERINGSPERCENTAGES INDIVIDUELE STOFFEN

Bij de 7 communale RWZI's en de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten zijn op basis van de gemeten vrachten in de influenten en de effluenten verwijderingspercentages van de individuele werkzame stoffen bepaald. In figuur 6-5 is het gemiddelde van de verwijderingspercentages van de individuele werkzame stoffen weergegeven.

Intermezzo 8: Afleiding gemiddelde verwijderingspercentages op basis van gemeten vrachten in het influent en effluent van RWZI's.

Bij het bepalen van het gemiddelde verwijderingspercentage per individuele werkzame stof zijn alleen de verwijderingspercentages van de individuele RWZI's meegenomen waar verwijderingspercentages van die stof daadwerkelijk bepaald konden worden. Dit betekent dat het gemiddelde per werkzame stof verschilt wat betreft het aantal metingen waarop het gemiddelde gebaseerd is.

Bij de afzonderlijke RWZI's was er soms sprake van een hogere vracht in het effluent dan in het influent van de zuivering. Volgens berekeningen leidt dit dan tot negatieve verwijderingspercentages. In principe is dit onmogelijk. Dit zou dan n.l. betekenen dat er stof wordt toegevoegd door een zuivering. Redenen voor deze negatieve verwijderingspercentages kunnen zijn 'vertraging door verblijftijd in een zuivering', 'beperking van de analysemogelijkheden, o.a. door wisselende matrixeffecten' of 'als geneesmiddelen in geconjugeerde vorm worden uitgescheiden en deze koppeling in de RWZI weer ongedaan wordt gemaakt', etc.

Bij het bepalen van de gemiddelde verwijderingspercentages zijn de geconstateerde negatieve verwijderingspercentages van de afzonderlijke RWZI's op 0 gezet.

De verwijderingspercentages van de individuele RWZI's en de gemiddelde verwijderingspercentages inclusief standaarddeviaties zijn opgenomen in bijlage 7.

T.a.v. de verwijderingspercentages kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- de verwijderingspercentages van de individuele werkzame stoffen vertonen een zeer wisselende standaarddeviatie.
- vanwege de grote spreiding van verwijderingspercentages binnen een hoofdgroep geeft een verwijderingspercentage op hoofdgroepniveau een te ongenueanceerd beeld geeft van de verwijderingspercentages van individuele werkzame stoffen binnen die hoofdgroep.

6.4.2 VERWIJDERINGSPERCENTAGE RWZI TOTALE HOEVEELHEID GEMETEN WERKZAME STOFFEN

Bij de 7 communale RWZI's en de AWZI bij de instelling voor verstandelijk gehandicapten zijn op basis van de gemeten vrachten werkzame stoffen in de influenten en de effluënten de verwijderingspercentages bepaald van de totale hoeveelheid gemeten werkzame stoffen.

- Het gemiddelde verwijderingspercentage van de vrachten gemeten stoffen die aangetroffen zijn in gehalten boven de rapportagegrens bedraagt 81%.

Metformine bepaalt voor een groot deel de vracht werkzame stoffen in het influent en ook in het effluent (zie tabel 6-2 en figuur 6-4).

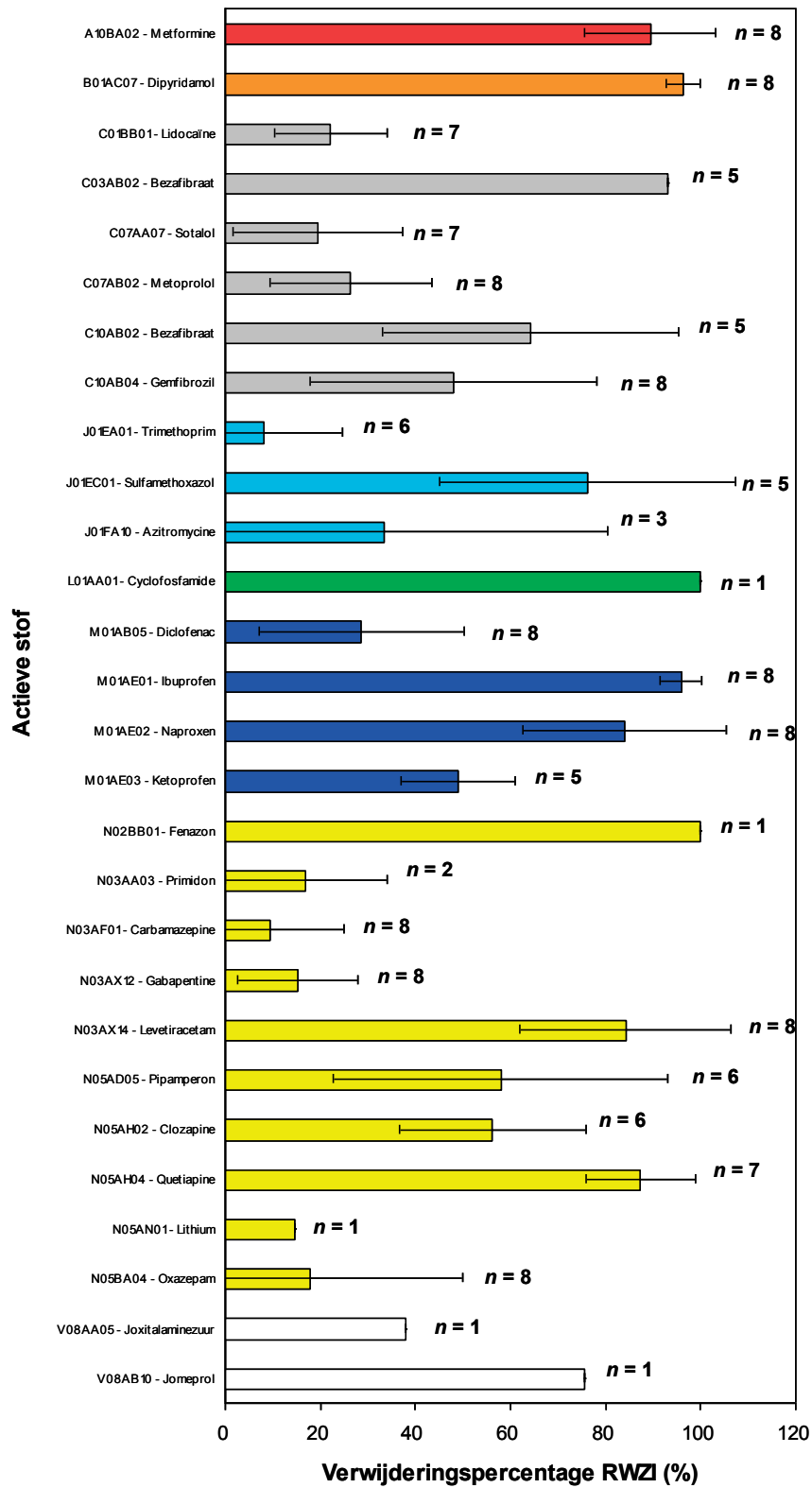
- Het gemiddelde verwijderingspercentage van de vrachten van alle gemeten stoffen die aangetroffen zijn in gehalten boven de rapportagegrens exclusief metformine bedraagt 65%.

Slechts bij één RWZI (Stadskanaal) zijn de röntgencontrastmiddelen in het analysepakket meegenomen. Bij de bovengenoemde verwijderingspercentages voor de totale hoeveelheid geneesmiddelen zijn de röntgencontrastmiddelen niet meegenomen.

Röntgencontrastmiddelen nemen een bijzondere positie in. Ze zijn voornamelijk afkomstig van ziekenhuizen en de vracht uit ziekenhuizen is zodanig hoog en bij de overige bronnen relatief tot ziekenhuizen zodanig laag dat deze groep stoffen als een aparte groep beschouwd moet worden en niet meegenomen moet worden in de kentallen voor totale hoeveelheden.

FIGUUR 6-5

GEMIDDELDE VERWIJDERINGSPERCENTAGES OP BASIS VAN METINGEN BIJ 7 RWZI'S EN DE AWZI BIJ DE INSTELLING VOOR VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN. HET AANTAL BEPALINGEN (N) DIE PER WERKZAME STOF HEBBEN BIJGEDRAGEN AAN HET GEMIDDELDE IS PER WERKZAME STOF AANGEGEVEN EVENALS DE STANDAARDDEVIATIE (BALKEN IN DE INDIVIDUELE KOLOMMEN). LITHIUM EN DE JOODHOUDENDE RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN KWAMEN MAAR 1 KEER IN HET ANALYSEPAKKET VOOR



6.4.3 VERWIJDERINGS WERKZAME STOFFEN BIJ DE AFVOER VAN SLIB

Eén van de zorginstellingen waarbij de geneesmiddelenconcentraties in het afvalwater gemeenten zijn, is niet aangesloten op een communale zuivering. Deze instelling beschikt over een eigen biologische zuivering, die werkt volgens dezelfde principes als een communale zuivering. Deze zuivering was zeer geschikt om een balans te kunnen maken waar de geneesmiddelen blijven in een zuivering. Bij deze zuivering wordt het zuiveringsslib afgevoerd naar een naburige grote communale zuivering. Daar wordt het slib ontwaterd en het ontwaterd slib wordt afgevoerd. De geneesmiddelenconcentraties in het slib dat van de lokatie van de zorginstelling afgevoerd wordt zijn bepaald.

Per werkzame stof is in tabel 6-4 aangegeven welk percentage van het influent afgevoerd wordt met het zuiveringsslib. Dit verschil sterk per geneesmiddel. Metformine wordt bijvoorbeeld vrijwel niet afgevoerd met het zuiveringsslib (0,01 %) maar wordt door de zuivering als geheel wel goed verwijderd (93%). De meeste psychopharmaca worden in aanzienlijke percentages met het zuiveringsslib afgevoerd, met name pipamperon en clozapine.

Nog niet eerder was door het laboratorium van Omegam slib geanalyseerd op geneesmiddelen. Dit uit zich o.a. in het kleine aantal geneesmiddelen dat in de slibfase voldoende betrouwbaar geanalyseerd kon worden.

TABEL 6-4 GEMIDDELDE (OP BASIS VAN TWEE METINGEN) VRACHTEN IN INFLUENT EN EFFLUENT PER JAAR PER GEMETEN WERKZAME STOF EN GEMIDDELD VERWIJDERINGSPERCENTAGE VAN DE AWZI BIJ DE INSTELLING VOOR VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN

ATC Code	Actieve stof	Vracht slibfractie gram/jaar	Vracht waterfractie slib gram/jaar	Vracht slibfractie + waterfractie gram/jaar	verwijderings % slib t.o.v. influent	Vracht AWZI influent (gram/jaar)	Vracht AWZI effluent (gram/jaar)	verwijderingspercentage
A10BA02	Metformine		0,18	0,18	0,01	2526,5	181,6	93
B01AC07	Dipyridamol	4,87	1,10	5,97	2,25	265,3	12,5	96
C01BB01	Lidocaïne		0,02	0,02	1,70	1,0	1,2	17
C07AA07	Sotalol		1,14	1,14	0,63	181,2	179,4	15
C07AB02	Metoprolol	1,66	0,57	2,23	2,69	82,9	71,0	19
C10AB04	Gemfibrozil		0,03	0,03	0,22	13,5	9,3	26
	Trimethoprim					10,6	14,8	-41
J01EA01	Sulfamethoxazol		0,03	0,03	0,02	131,0	5,4	96
M01AB05	Diclofenac	0,59	0,20	0,80	1,91	41,8	11,7	71
M01AE01	Ibuprofen	0,48	0,25	0,73	0,27	274,0	25,8	91
M01AE02	Naproxen		0,19	0,19	0,13	150,8	56,3	62
M01AE03	Ketoprofen					5,9	4,7	28
N03AA03	Primidon		0,34	0,34	0,28	119,6	80,0	34
N03AF01	Carbamazepine	11,88	7,71	19,59	4,48	437,4	662,4	-68
N03AX12	Gabapentine		2,24	2,24	9,69	23,1	128,1	-434
N03AX14	Levetiracetam					1404,4	33,1	98
N05AD05	Pipamperon	13,42	5,07	18,49	14,63	126,4	138,3	-11
N05AH02	Clozapine	5,58	4,18	9,76	38,96	25,1	9,5	56
N05AH04	Quetiapine		1,72	1,72	8,14	21,1		100
N05BA04	Oxazepam	5,82	1,95	7,77	6,49	119,9	156,4	-31
	Totaal	44,31	26,91	71,22		5961,3	1781,6	

- 1) een negatief verwijderingsrendement is niet mogelijk (zou n.l. betekenen toevoegen). De negatieve getallen moeten beschouwd worden als 0. De oorzaak kan zijn langere verblijftijd in de zuivering, matrixeffecten bij de analyses etc. De verwijderingsrendementen zijn gebaseerd op het gemiddelde van twee individuele sets en niet op de gemiddelde totaalvrachten, zie ook tabel 5.1.

7

WERKZAME STOFFEN EN MILIEURISICO

7.1 INLEIDING

De metingen uitgevoerd binnen deze studie omvatten een groot aantal werkzame stoffen. De fysisch-chemische eigenschappen en werkingsmechanismen van stoffen verschillen echter zeer, vaak ook binnen dezelfde ATC-hoofdgroep. In dit hoofdstuk wordt de gemeten emissie van de werkzame stoffen verder uitgewerkt door te beoordelen welke stoffen extra aandacht verdienen op basis van hun (potentieel) milieurisico. Van een tweetal groepen stoffen (hormoonverstorende stoffen en corticosteroiden) is reeds bekend dat deze aandacht behoeven. Daarom zijn effectmetingen uitgevoerd in aanvulling op de chemische analyses. De effectmetingen van het afvalwater van zorginstellingen, woonwijken en in- en effluent van de RWZI's worden besproken en met elkaar vergeleken. Voor individuele stoffen is een maatlat geïntroduceerd, de milieurisico-index, die bij ontbreken van (genoeg) ecotoxicologische gegevens een indicatie geeft van de potentiële ecotoxiciteit van stoffen. Van de aangetoonde stoffen in de effluënten van RWZI's is vervolgens met de beschikbare ecotoxicologische gegevens een standaard ecotoxicologische risicobeoordeling uitgevoerd. Deze risicobeoordeling is gebaseerd op de PEC/PNEC methodiek. Tot slot wordt op een aantal relevante stoffen die zijn aangetoond dieper ingegaan en beschreven wat wel bekend is over de effecten op organismen in het milieu.

7.2 MILIEURISICO EN EFFECTMETINGEN

Een nadeel van chemische analyses van de afvalwatermonsters is dat de analysepakketten voor werkzame stoffen een selectie bevatten van de doelstoffen. Ten behoeve van het ZORG project is weliswaar het aantal doelstoffen op basis van inventarisaties van innamegegevens uitgebreid, maar kunnen nog steeds stoffen die waarschijnlijk aanwezig zijn in het afvalwater niet worden aangetoond. Daarnaast worden beperkingen opgelegd door de soms relatief hoge rapportagegrenzen van de stoffen die wel voorkomen in de analysepakketten. De rapportagegrenzen worden ook regelmatig verhoogd gerapporteerd door storingen in de matrix wat kenmerkend is voor afvalwater. Een bijkomend probleem van chemische analyses is dat er geen inzicht in de effecten op organismen verkregen kan worden. Het gebruik van effectmetingen ('bioassays') kan de bovengenoemde problemen oplossen. Een effectmeting geeft namelijk inzicht in het potentiële effect op organismen na blootstelling van *alle* bekende en onbekende stoffen. In het huidige onderzoek zijn daarom met de afvalwatermonsters zowel analyses met de ER- als GR-Calux assay uitgevoerd. De aandacht gaat vooral uit naar de activiteit in het effluent, aangezien deze stroom de daadwerkelijke milieuemissie weergeeft. De relatieve bijdrage van de instellingen en woonwijken aan het influent is daarnaast ook onderzocht.

In bijlage 8 zijn de ER-Calux en GR-Calux waarden uit de onderzoeken bij de acht waterschappen gepresenteerd. In bijlage 9 zijn resultaten eerdere onderzoeken betreffende Calux-waarden van in- en effluënten van RWZI's opgenomen. In bijlage 10 is de methodiek van ER- en GR-Calux assays weergegeven.

7.3 ER-CALUX

7.3.1 METHODIEK

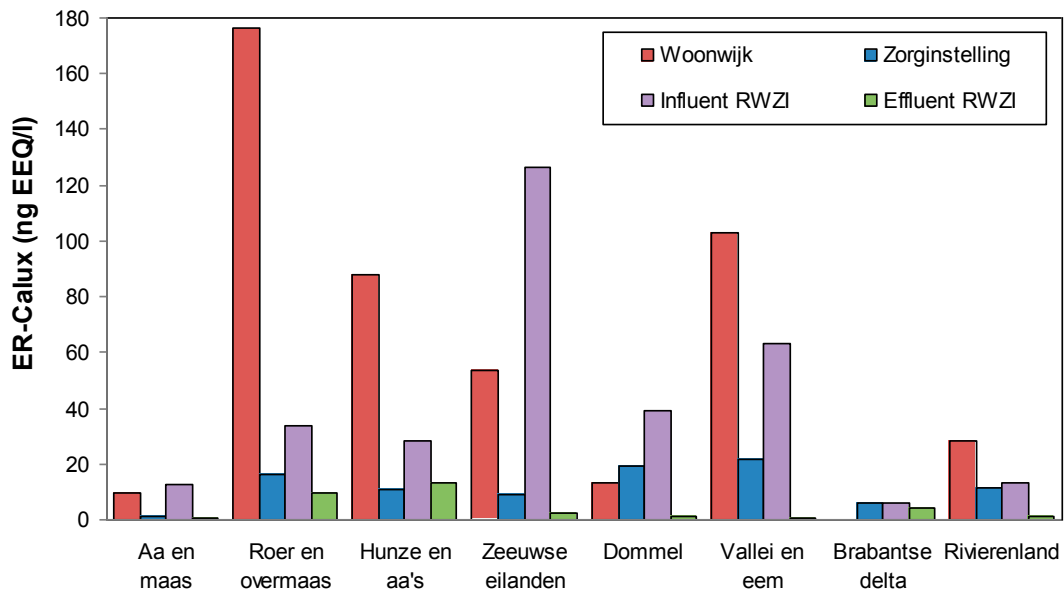
Oestrogeen speelt een rol bij de ontwikkeling van vrouwelijke kenmerken in mensen en dieren (vissen). Het hormoonstelsel blijkt echter niet selectief te zijn. Het systeem kan door verschillende natuurlijke en niet-natuurlijke stoffen door zeer lage concentraties worden beïnvloed. Deze groep van stoffen worden dan hormoonverstorende stoffen genoemd, en kunnen vrouwelijkende effecten bij organismen veroorzaken. Een voorbeeld van de effecten zijn mannelijke vissen die vrouwelijke geslachtskenmerken krijgen. Vaak zijn de hormoonverstorende stoffen in zulke lage concentraties aanwezig in het water, dat ze met chemische analyses niet aangetoond kunnen worden. Echter, al deze stoffen werken op dezelfde manier en kunnen in theorie gezamenlijk ook al in lage concentraties hormoonverstoring veroorzaken. Zo is bekend dat vooral de vrouwelijke hormonen al bij zeer lage concentraties effecten veroorzaken bij waterorganismen (STOWA, 2003). Uit onderzoek van de STOWA is gebleken dat de bioassay ER-Calux een goede indicatie geeft van het voorkomen van verschillende hormoonverstorende stoffen met een vrouwelijke werking. Stofgroepen die hormoonverstorende activiteit kunnen veroorzaken zijn onder andere weekmakers (ftalaten), brandvertragende stoffen (PBDE's), nonylfenolen en natuurlijke en synthetische hormonen zoals de 'pil'. In het analysepakket van Omegam zijn twee natuurlijke hormonen opgenomen: oestron en progesteron. Daarnaast is het synthetische hormoon 17α -ethynylestradiol opgenomen in het stoffenpakket. De activiteit in de assay wordt uitgedrukt als equivalenten van het natuurlijke vrouwelijke hormoon 17β -oestradiol (ng EEQ/l).

7.3.2 RESULTATEN ER-CALUX

Uit figuur 7-1 blijkt dat de ER-Calux activiteit van het effluent in de RWZI's lager is dan de activiteit in het influent. De mate van verwijdering van ER-CALUX activiteit in de zuivering is wisselend. De zuiveringen van Brabantse Delta, Hunze en Aa's en Roer en Overmaas laten een verwijdering van 30 tot 70% zien, terwijl de andere zuiveringen een bijna volledige verwijdering tonen van 95 tot 99% verwijdering. Verder wordt duidelijk dat de relatieve bijdrage aan de ER-Calux activiteit van de instellingen relatief laag is, in vergelijking met de bijdrage uit de woonwijken, met als uitzondering waterschap de Dommel waar de activiteit in beide stromen relatief laag is.

Op basis van de emissieschattingen zijn vooraf de instellingen met verstandelijk gehandicapten aangewezen als mogelijk belangrijke bron van de stoffen uit stofgroepen met ATC code G (geslachtshormonen) en H (hormonale preparaten uitgezonderd geslachtshormonen). Dit zijn over het algemeen stoffen met weliswaar een lage DDD, maar een hoge ER-Calux activiteit. De ER-Calux activiteit in het afvalwater van een dergelijke instelling (Brabantse Delta) blijkt echter niet hoger te zijn dan de activiteit in het afvalwater van de overige instellingen.

FIGUUR 7-1 ER CALUX ACTIVITEIT (NG EEQ/L) IN AFVALWATERSTROMEN VAN WOONWIJKEN, INSTELLINGEN, RWZI-INFLUENT EN RWZI-EFFLUENT IN ACHT VERSCHILLENDE WATERSCHAPPEN. (N.B. BIJ BRABANTSE DELTA IS EEN APARTE ZUIVERING VOOR DE ZORGINSTELLING; HIER LOOST GEEN WOONWIJK OP. DE WOONWIJK HUNZE EN AA'S IS EEN SOM VAN TWEE APARTE DEELSTROMEN)



7.3.3 VERGELIJKING EERDER ONDERZOEK RWZI'S

In bijlage 9 is een overzicht gegeven waar eerder hormoonverstorende activiteit in in- en effluenten van RWZI's is aangetroffen. In eerder onderzoek aan effluent van conventionele zuiveringen blijkt de hormoonverstorende activiteit van het effluent meestal lager dan 2 ng EEQ/l te zijn. Van der Linden et al. (2008) heeft bijvoorbeeld ER-Calux waarden in het effluent van twee RWZI's gerapporteerd tussen 0,39 en 1,0 ng EEQ/l. In eerder onderzoek zijn ook uitschieters van 8,7 ng EEQ/l (Grontmij|AquaSense, 2008) tot wel 26,1 ng EEQ/l (Grontmij|AquaSense, 2009) gemeten in effluenten van RWZI's.

De woonwijken en influent uit onderhavig onderzoek kennen ook hoge waarden (van 63 tot 177 ng/l). ER-Calux waarden in deze orde grootte worden meestal alleen gemeten in ongezuiverd afvalwater van ziekenhuizen. In het afvalwater van het Refaja ziekenhuis in Stadskanaal zijn bijvoorbeeld ER-Calux waarden gemeten van 11 tot 190 ng EEQ/l (STOWA, 2008).

7.3.4 VERGELIJKING OPPERVLAKTEWATER

Wat betreft oppervlaktewateren heeft het RIWA onderzoek verricht naar de hormoonverstorende activiteit in de Rijn bij Lobith en Nieuwegein (RIWA, 2009). De hormoonverstorende activiteit in de onderzochte monsters was tussen 0,02 en 0,73 ng EEQ/l bij Lobith en tussen 0,025 en 0,4 ng EEQ/l bij Nieuwegein. De ER-Calux waarden zoals aangetroffen in het effluent van RWZI Stadskanaal (9,3 - 17 ng EEQ/l) zijn vergeleken met de RIWA studie (2009) dus een stuk hoger. Een verdunningsfactor is in de huidige studie echter niet toegepast omdat de hydrologie van het ontvangende oppervlaktewater niet onderzocht is. Een één op één vergelijking waaraan conclusies verbonden zijn mag daarom niet gedaan worden.

7.3.5 VERGELIJKING ECOLOGISCHE DREMPELWAARDEN

Voor de activiteit van vervrouweljkende stoffen, gemeten met de ER-calux assay, is een indicatieve ecologische drempelwaarde afgeleid van 1 ng EEQ/l. Deze waarde is afgeleid van de zogenaamde PNEC (Predicted No Effect Concentration) voor 17 β -oestradiol in water (STOWA-rapport 2003-15); ER-Calux assays worden al uitgedrukt in equivalenten van dit

hormoon). Deze concentratie is de indicatieve ‘veilige’ concentratie van het hormoon 17 β -oestradiol en van onderzoek in het laboratorium afgeleid. Beneden deze concentratie worden geen effecten verwacht. Bij een vertaling van de resultaten van de ER-Calux assay naar effecten in het veld dient wel de nodige voorzichtigheid betracht te worden. Zo verschilt de opname van hormonen in een organisme van de opname van hormonen in de ER-Calux assay. Daarnaast is de activiteit van hormonen in cellen (zoals in de ER-Calux assay) vaak anders dan de activiteit in organismen zoals bijvoorbeeld vissen.

Uit de resultaten komt duidelijk naar voren dat in de drie RWZI's met een mindere mate van zuivering in de effluenten (Brabantse Delta, Hunze en Aa's en Roer en Overmaas) ook de drempelwaarde van 1 ng EEQ/L ruim wordt overschreden met gemeten gemiddelde activiteiten tussen 4,2 tot 13,2 ng EEQ/L. De andere effluenten liggen ofwel lager, ofwel net daarboven (Scheldestromen met een gemiddelde van 2,3 ng EEQ/L).

Specifiek voor het synthetische hormoon 17 α -ethynylestradiol is een ecologische drempelwaarde (PNEC) gegeven in oppervlaktewater van 0,35 ng/l. (Caldwell et al., 2008). Deze PNEC is afgeleid volgens een Species Sensitivity Distribution (SSD) dat gebaseerd is op ecotoxicologische gegevens van vissen met als eindpunt reproductie. Deze stof is in geen van de monsters aangetoond in gehalten boven de rapportagegrens, maar dit kan deels veroorzaakt zijn door het feit dat de rapportagegrens van deze stof relatief hoog is. Aangenomen dat concentraties in afvalwater gelijk zijn aan de rapportagegrens, zou de ecologische drempelwaarde voor 17 α -ethynylestradiol mogelijk overschreden kunnen zijn.

7.3.6 VERGELIJKING HUMANE DREMPELWAARDEN

Voor de activiteit van vrouwelijke stoffen zoals gemeten met de ER-Calux assay is ook een indicatieve humane drempelwaarde afgeleid van 7 ng EEQ/l volgens de PNEC methodiek (STOWA-rapport 2003-15). Alleen de activiteit van vrouwelijke stoffen in het effluent van de RWZI van Hunze en Aa's blijkt de humane drempelwaarde te overschrijden (13,2 ng EEQ/L).

7.4 GR-CALUX

Deze assay meet de activiteit van stoffen die werken als een corticosteroid. Voorbeelden van stoffen met een glucocorticoïde activiteit zijn betamethason, prednison, prednisolon, cortisol, cortison, dexamethason en triamcinolon acetonide. Glucocorticoïden zijn steroïde hormonen die in de bijnierschors worden geproduceerd. Deze corticosteroiden induceren en stimuleren enzymsystemen die bij de glucogenese zijn betrokken; vandaar de term glucocorticoïden. Daarnaast hebben deze hormonen een ontstekingsremmende en anti-allergische werking. Om deze redenen worden het natuurlijke hormoon cortisol en vele synthetische glucocorticoïden (o.a. hydrocortison, cortisol, cortison, prednison, dexamethason) veelvuldig toegepast. Glucocorticoïden behoren tot de meest gebruikte medicijnen wereldwijd.

Deze stoffen komen niet voor in de gebruikte analysepakketten. Daarnaast zijn de steroïden als cortison en prednisolon in het huidige onderzoek door de apothekers wel voorgeschreven, maar merendeels uit de berekeningen voor inname en uitscheiding verwijderd omdat de toepassing vaak als zalf of crème is waardoor geen goede inname en uitscheiding te berekenen is.

7.4.1 METHODIEK GR-CALUX

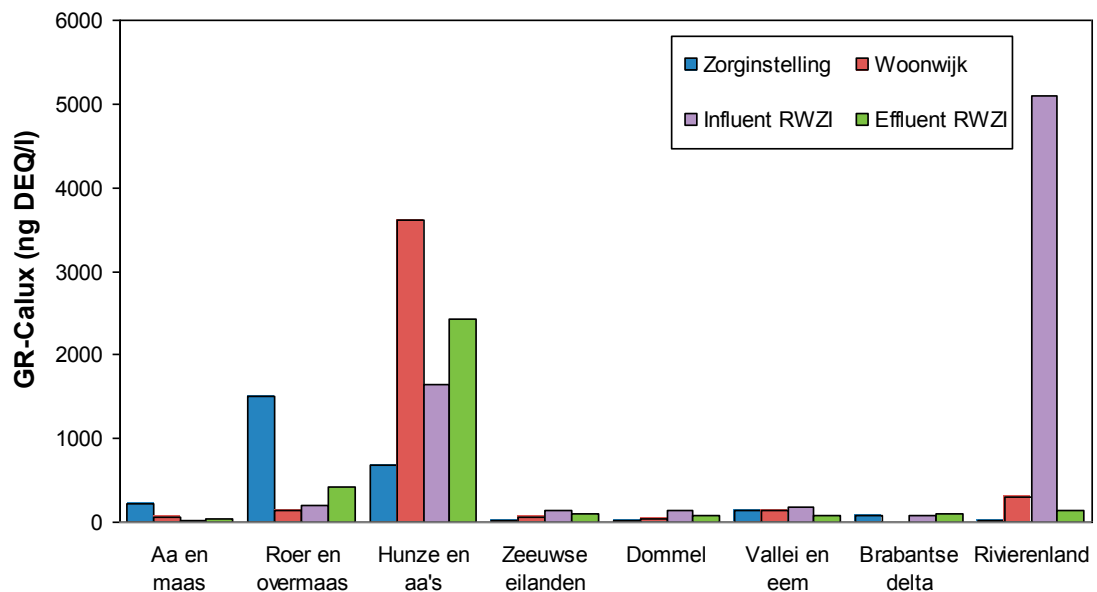
De GR-Calux is een maat voor de totale glucocorticoïde activiteit van het (afval)water.

De GR-Calux assay is nog weinig toegepast op afvalwatermonsters en nog vrij weinig van bekend. De hoeveelheid glucocorticoïde activiteit wordt gekwantificeerd door de activiteit te bepalen ten opzichte van een referentiestof, in het geval van de GR-Calux het synthetische glucocorticoïd dexamethasone.

7.4.2 RESULTATEN GR-CALUX

De vergelijking van de GR-Calux activiteit in het effluent van de zuiveringen met de activiteit in het influent laat de mate van verwijdering zien (zie figuur 7-2). De verwijdering is zeer wisselend; slechts bij de zuivering van waterschap Rivierenland is sprake van een substantiële afname na de zuivering. Bij verschillende waterschappen liggen de gevonden waarden in het effluent vaak hoger dan het influent. Dit kan verklaard worden door verschillende factoren, zoals minder storing in de matrix zodat detectie beter is, het vormen van werkzame metabolieten van moederstoffen in de zuivering, het vrijmaken van aan zwevend stof gebonden stoffen of uitscheiding van een stof in geconjugeerde vorm dat in de RWZI weer vrijkomt als uitgangsstof.

FIGUUR 7-2 GR-CALUX ACTIVITEIT (NG DEQ/L) IN AFVALWATERSTROMEN VAN WOONWIJKEN, INSTELLINGEN, RWZI-INFLUENT EN RWZI-EFFLUENT IN ACHT VERSCHILLENDE WATERSCHAPPEN. (N.B. BIJ BRABANTSE DELTA IS EEN APARTE ZUIVERING VOOR DE ZORGINSTELLING; HIER LOOST GEEN WOONWIJK OP. DE WOONWIJK HUNZE EN AA'S IS EEN SOM VAN TWEE APARTE DEELSTROMEN)



De hoogste waarden in het effluent worden gevonden in de effluents van Hunze en Aa's en Roer en Overmaas, in dezelfde zuiveringen die de hoogste ER-CALUX waarden lieten zien. De relatieve bijdrage van de zorginstellingen is het hoogste bij Roer en Overmaas, Aa en Maas en Vallei en Eem. Dit zijn de verpleeghuizen en GGZ instellingen.

Opvallend is de zeer hoge glucocorticoïde activiteit van meer dan 5000 DEQ/l in het influent van de RWZI van Rivierenland. De bemonsterde woonwijk en instelling kunnen niet alleen verantwoordelijk zijn voor deze hoge glucocorticoïde activiteit in het influent. Een goede verklaring ligt in het gegeven dat de bemonsterde woonwijk zeer klein is ten opzichte van de gehele gemeente dat zijn afvalwater loost op de RWZI.

7.4.3 VERGELIJKING EERDER ONDERZOEK RWZI'S

In de literatuur is nog weinig bekend over glucocorticoïde activiteit in de afvalwaterketen of het oppervlaktewater. Chang et al. (2007) heeft een omvangrijke studie verricht naar het voorkomen van glucocorticoïden in RWZI's en ontvangende oppervlaktewateren. De identificatie van de stoffen liet zien dat stoffen met een glucocorticoïde activiteit in effluenten van RWZI's de volgende stoffen betreffen: cortisol, cortison, prednison, prednisolon, en triamcinolone acetonide. De gevonden totale gesommeerde concentraties bleken tot maximaal 390 ng/l in RWZI's en tot maximaal 52 ng/l in ontvangende oppervlaktewateren te zijn. In het huidige onderzoek zijn geen glucocorticoïden in het stoffenpakket van de chemische analyse opgenomen zodat een vergelijking met Chang et al. (2007) niet mogelijk is.

Eén studie heeft daadwerkelijk GR-Calux metingen uitgevoerd in het afvalwater van een ziekenhuis en in influenten en effluenten van twee RWZI's (Grontmij|AquaSense, 2009). Het afvalwater van het ziekenhuis liet een glucocorticoïde activiteit van 260 DEQ/l zien. De glucocorticoïde activiteit van influenten van RWZI's lag tussen 31 – 116 DEQ/l. De glucocorticoïde activiteit van effluenten van RWZI's lag tussen 8,5 – 41 DEQ/l.

7.4.4 VERGELIJKING OPPERVLAKTEWATER

Een studie die de glucocorticoïde activiteit in oppervlaktewater heeft bepaald is door het RIWA uitgevoerd (RIWA, 2009). De resultaten geven een glucocorticoïde activiteit aan tussen 0,75 en 2,7 ng DEQ/l bij Lobith en tussen 0,41 en 2,5 ng DEQ/l bij Nieuwegein. RWZI Stadskanaal laat met waarden tussen 2302 - 2555 ng DEQ/l een hoge glucocorticoïde activiteit in het effluent zien, maar het is onbekend wat de consequenties in het ontvangend oppervlaktewater kan zijn. Een verdunningsfactor is in de huidige studie niet toegepast op het effluent van de RWZI.

7.4.5 VERGELIJKING DREMPELWAARDEN

Een ecologische danwel humane PNEC waarde voor glucocorticoïde activiteit is nog niet afgeleid. De gehele glucocorticoïde stofgroep is nauwelijks in ogenschouw genomen in risicobeoordeling.

7.5 POTENTIEEL MILIEURISICO WERKZAME STOFFEN (OP STOFNIVEAU): MILIEURISICO-INDEX

7.5.1 INLEIDING

De milieueffecten van stoffen in het algemeen worden bepaald in het laboratorium met een vastomlijnde manier van testen, hetgeen uiteindelijk de basis is voor normstelling. Deze manier is redelijk geaccepteerd voor metalen en bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen. In de afgelopen jaren zijn van werkzame stoffen steeds meer van dit soort gegevens bekend geworden, maar nog steeds maar van een klein aantal. Daarnaast is het onduidelijk of deze manier van risicoschatting wel goed werkt voor stoffen met een specifiek werkingsmechanisme zoals geneesmiddelen en hormonen. Daarom zijn er de laatste jaren meerdere onderzoeken geweest die aangepaste benaderingen hebben gebruikt voor de risicobeoordeling van geneesmiddelen: werkingsmechanisme concept (Christen et al., 2010), vissen plasma model (Huggett et al., 2003) en een Quantitative Structure Activity Response (QSAR) model (Virtual-Tox Lab, www.biograf.ch). Een alternatieve rekenmethode toegepast in de EU voor prioritering van een breed spectrum aan stoffen in oppervlaktewater is COMMPS waarmee een prioriteitindex van een stof bepaald kan worden. Dit gebeurt met behulp van gegevens over blootstelling (concentratie) en effecten (opsomming van eco- en humane toxiciteit, bioaccumulatie). Bovengenoemde benaderingen hebben bij hun toepassing ten opzichte van elkaar verschillende voor- en nadelen en niet altijd voor alle werkzame stoffen tezamen gebruikt worden.

De risico's in het milieu kunnen op basis van de gemeten concentraties in het effluent van de RWZI niet eenvoudig bepaald worden omdat veel basisgegevens en vooral normstelling mist. Anders dan de reguliere stoffen kunnen de gemeten emissies en concentraties niet eenvoudig getoetst worden. Van de werkzame stoffen in geneesmiddelen is echter relatief veel bekend over de werkingsmechanismen en de sterkte die nodig is om bij de mens een therapeutisch effect te bereiken. Deze informatie kan gebruikt worden om de *relatieve* sterkte van een stof te vergelijken met de andere stoffen uit geneesmiddelen. Deze alternatieve methode is ook gehanteerd in de studie Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009) en zal in dit rapport voor ecologische prioritering van geneesmiddelen gebruikt worden.

7.5.2 METHODIEK RISICO-RANKING

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 en paragraaf 2.3). 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 bèta receptoren 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 individuele RWZI's is bepaald volgens onderstaande formule (zie STOWA rapporten van deel B):

$$\text{Milieurisico - index (persoon)} = \frac{\text{Vracht (g / jaar)}}{\text{DDD (g / persoon / dag)} \times 365 \text{ (dgn / jaar)}}$$

Daarmee geeft deze methode een indicatie over het potentieel milieurisico van verschillende middelen ten opzichte van elkaar. De uitkomst geeft aan welke stoffen die daadwerkelijk zijn aangetroffen na de zuivering eerder aandacht behoeven dan andere. Of deze stoffen afkomstig zijn uit de zorginstelling 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. Anders gezegd komt de milieurisico index per geneesmiddel overeen met het aantal dagdoses.

Op basis van de milieurisicoindex kan derhalve een ranking gemaakt worden van stoffen die in het effluent van een specifieke RWZI het meeste aandacht verdienen.

7.5.3 GEUNIFORMEERDE MILIEURISICO-INDEX VAN STOFFEN IN HET EFFLUENT VAN DE RWZI

Van de geneesmiddelen is het interessant welke stoffen extra aandacht verdienen in relatie tot vrachten en hun potentiële effecten in het milieu. In deze paragraaf wordt de ranking uitgewerkt voor de stoffen die chemisch-analytisch daadwerkelijk zijn aangetoond in het effluent van de zeven communale zuiveringen in deze studie.

Bij de geüniformeerde milieurisico-index van deze stoffen is rekening gehouden met het jaardebiet van de RWZI's. Op die manier zijn de verschillende waterschappen onderling te vergelijken. De gemiddelde geüniformeerde milieurisico-index is samengevat in tabel 7-1. De tabel laat ook zien hoeveel keer de stof is aangetoond, waarbij het maximaal zeven is, namelijk eenmaal per waterschap. De stoffen zijn gerangschikt naar afnemend milieurisico. De kleuren in de tabel zijn overeenkomstig de kleuren die ook in de afzonderlijke grafieken in voorgaande hoofdstukken voor stoffen uit de verschillende ATC hoofdgroepen zijn gehanteerd.

Intermezzo 9. Afleiding gemiddelde geüniformeerde milieurisico-index.

In deze studie willen we graag de milieurisicoindex van de effluenten van de verschillende zuiveringen met elkaar vergelijken. Daartoe hebben we de milieurisico-indices van de effluenten van de verschillende zuiveringen gedeeld door het jaardebiet van de zuivering. Het resultaat is een geüniformeerde milieurisico-index voor de verschillende werkzame stoffen per zuivering. Om een hanteerbaar getal te verkrijgen zijn de uitkomsten vermenigvuldigd met 10^6 . Immers het gaat niet om de eenheid, maar om de ranking.

Wanneer bij boven beschreven formule de milieurisico-index gedeeld wordt door het jaardebiet is er sprake van een concentratie/DDD (jaarvracht/jaardebiet = concentratie). De geüniformeerde milieurisico-index is derhalve een gewogen concentratie waarbij de wegingsfactor wordt bepaald door de DDD.

Bij het vaststellen van het gemiddelde per werkzame stof zijn alleen de geüniformeerde milieurisico-indices van de effluenten waar de stoffen in gehalten boven de rapportagegrens zijn aangetroffen gemiddeld. De aantallen waarop het gemiddelde is gebaseerd is aangegeven in tabel 7-1.

Met klem wordt opgemerkt dat de (geüniformeerde) milieurisico-index niets zegt over de daadwerkelijke milieurisico's. Mocht er sprake zijn van ecologische 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 ten aanzien van die stoffen dan ook het meest effectief.

Het is opvallend dat niet één bepaalde stofgroep hoog scoort in de ranking.

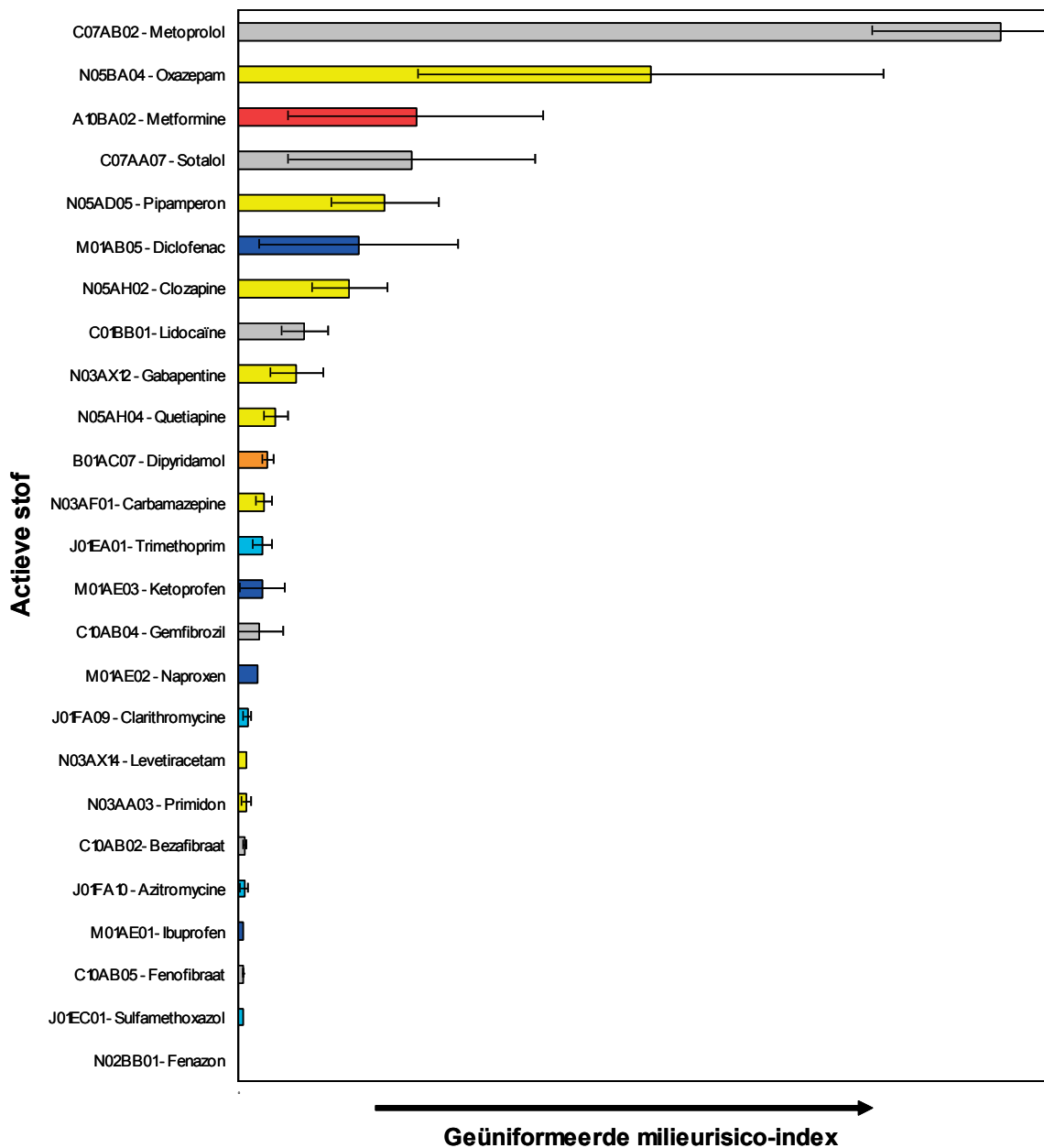
De bètablokker metropolol en het anxiolyticum oxazepam scoren wat betreft hun milieurisico-index relatief hoog. Opvallend is ook de relatief hoge milieurisico-index van metformine. Deze heeft een hoge DDD, maar vanwege de enorm hoge hoeveelheden uitgescheiden stof per persoon was de vracht in het effluent van de RWZI ook relatief hoog. Van de anti-epileptica was de milieurisico-index van gabapentine het hoogst.

Grafisch is de ranking weergegeven in figuur 7-3. De waarden op de x-as hebben op zichzelf geen betekenis. Het gaat om de onderlinge volgorde

TABEL 7-1 GEMIDDELDE GEÛNIFORMEERDE MILIEURISICO-INDEX VAN DE AANGETROFFEN GENEESMIDDELEN IN HET EFFLUENT VAN COMMUNALE RWZI'S VAN ZEVEN WATERSCHAPPEN. GWRC KLASSE: PRIORITERING GLOBAL WATER RESEARCH CENTRE (GWRC, 2008). RIVM: KOMT VOOR OP DE RIVM LIJST RELEVANTE WERKZAME STOFFEN (RIVM, 2008)

ATCcode- geneesmiddel	Gemiddelde geüniformeerde milieurisico-index	Aantal waterschappen met stof in effluent	GWRC Klasse	RIVM 2008
C07AB02 - Metoprolol	37,5	7	II	
N05BA04 - Oxazepam	20,3	7	III	
A10BA02 - Metformine	8,8	7	III	x
C07AA07 - Sotalol	8,5	7	II	x
N05AD05 - Pipamperon	7,2	5		
M01AB05 - Diclofenac	5,9	7	I	
N05AH02 - Clozapine	5,5	7		
C01BB01 - Lidocaïne	3,3	6		
N03AX12 - Gabapentine	2,9	7		x
N05AH04 - Quetiapine	1,8	5		
B01AC07 - Dipyridamol	1,5	4		
N03AF01 - Carbamazepine	1,3	7	I	
J01EA01 - Trimethoprim	1,2	5	II	
M01AE03 - Ketoprofen	1,2	4		
C10AB04 - Gemfibrozil	1,0	7	I	
M01AE02 - Naproxen	0,9	7	I	x
J01FA09 - Clarithromycine	0,5	1	II	x
N03AX14 - Levetiracetam	0,4	7		x
N03AA03 - Primidon	0,4	1		
C10AB02- Bezafibraat	0,3	6	I	
J01FA10 - Azitromycine	0,3	5		
M01AE01 - Ibuprofen	0,2	7	I	
C10AB05 - Fenofibraat	0,2	1		
J01EC01 - Sulfamethoxazol	0,2	3	I	x
N02BB01 - Fenazon	0,0	1		

FIGUUR 7-3 GEMIDDELDE GEÛNIFORMEERDE MILIEURISICO-INDEXT. DE MILIEURISICO-INDEXT KAN BESCHOUWD WORDEN ALS EEN GEWOGEN CONCENTRATIE WAARBIJ HET GEWICHT WORDT BEPAALD DOOR 1/DDD. DE CONCENTRATIES VAN STOFFEN MET EEN LAGE DDD KRIJGEN EEN HOOG GEWICHT EN CONCENTRATIES VAN STOFFEN MET EEN HOGE DDD ZOALS METFORMINE KRIJGEN EEN LAAG GEWICHT. DIT LEVERT EEN ONDERLINGE RANKING VAN POTENTIEEL MILIEURISICO



7.5.4 VERGELIJKING MET OVERIGE PRIORITERINGEN

STUDIES

In andere overzichten van geneesmiddelen in publicaties waarvan de milieurisico's zijn gerangschikt scoren stoffen als carbamazepine en diclofenac ook hoog (o.a. Lienert et al., 2007; Kostich & Lazorchak, 2007). Bezafibraat, ibuprofen en fenofibraat scoorden vergelijkbaar met andere studies relatief laag (o.a. Lienert et al., 2007).

GWRC

Carbamazepine en diclofenac worden in de prioriteringslijst van het Global Water Research Coalition (GWRC, 2008) met hoge prioriteit aangegeven (klasse I). Metoprolol wordt echter juist in klasse II ingedeeld (gewone prioriteit). Vergeleken met de prioritering van werkzame stoffen in deze studie komt de prioritering dus niet precies overeen met de GWRC prioritering. Klasse III is op basis van een aantal criteria (zie intermezzo) een klasse die de laagste prioriteit krijgt van de GWRC. De GWRC indeling is desondanks interessant omdat deze een groot aantal studies samenvat en hieruit een milieurisico destilleert. Ter illustratie is de GWRC lijst opgenomen de tabel 7.1.

Intermezzo 10. GWRC geneesmiddelenlijst

De Global Water Research Coalition (GWRC) heeft in 2008 een geneesmiddelenlijst gepubliceerd waar relevante geneesmiddelen in oppervlaktewater zijn opgesomd en ingedeeld in prioriteit klassen. Deze geneesmiddelenlijst is het resultaat van een studie (de Voogt et al., 2009) waar een grote set geneesmiddelen zijn gescoord op zeven criteria met expert judgement: beleid, drinkwater, stofeigenschappen, eco- en humane toxiciteit, voorkomen, persistentie en weerbaarheid tegen behandeling. Van relatief weinig geneesmiddelen is echter voldoende informatie aanwezig om te kunnen scoren op alle 7 bovengenoemde criteria. Omdat van *alle* aangetroffen stoffen in effluenten van RWZI's in de onderhavige rapportage een beoordeling gemaakt moet worden is daarom (ten dele) de geüniformeerde milieurisico-index geïntroduceerd.

RIVM

Vanuit het oogpunt van *humane* risico's van werkzame stoffen in bronnen voor drinkwater heeft het RIVM in 2008 een rapport gepubliceerd (Van der Aa et al., 2008) waar vijftien werkzame stoffen als relevant zijn geïdentificeerd. Onder andere de stoffen metformine, sotalol en gabapentine komen voor op de RIVM lijst en scoren hoog op de prioritering in de huidige studie. Ter illustratie is de RIVM lijst opgenomen tabel 7-1. De RIVM prioriteringslijst is niet dezelfde als de GWRC lijst.

7.6 STANDAARD ECOLOGISCHE RISICOBEOORDELING

7.6.1 ACHTERGROND PEC/PNEC BENADERING

Voor werkzame stoffen bestaan op dit moment (nog) geen rechtsgeldige ecologische drempelwaarden in oppervlaktewater. Een lijst met relevante werkzame stoffen is echter wel ter goedkeuring aan de EU voorgedragen (waaronder carbamezapine, diclofenac en bezafibraat) om opgenomen te worden als (kandidaat) prioritaire stoffen. Mochten bovengenoemde geneesmiddelen toegevoegd worden, dan zal de afleiding waarschijnlijk plaatsvinden volgens KRW-methodiek (bijlage 11).

Een vergelijking van meetresultaten van geneesmiddelen in effluenten van RWZI's met rechtsgeldige drempelwaarden in oppervlaktewater is dus in de huidige rapportage niet mogelijk. Toch is een eenvoudige ecologische risicobeoordeling mogelijk van geneesmiddelen door beschikbare ecotoxicologische gegevens te vergelijken met de concentraties van werkzame stoffen in effluenten van RWZI's.

Voor de werkzame stoffen die zijn aangetoond in de effluënten van RWZI's (tabel 7-1) is een risicobeoordeling uitgevoerd die gebaseerd is op het PEC⁸ /PNEC⁹ principe. De PEC is gebaseerd op de hoogst gemeten concentratie van werkzame stoffen in de twee monitoringsdagen. Een worst-case benadering is gebruikt met de aanname dat de concentraties in het ontvangende oppervlaktewater gelijk zijn aan de concentraties in het effluent van RWZI's. De PNEC is bepaald door het gebruik van ecotoxicologische gegevens van aquatische organismen en werkzame stoffen die verkregen zijn uit een database van Mistrapharma (<http://www.wikipharma.org/welcome.asp>). De database verschaft gegevens over LC50¹⁰, EC50¹¹, LOEC¹² en NOEC¹³ waarden (in totaal 2215). Wanneer de ratio PEC/PNEC ≥ 1 is geeft dat aan dat de aangetoonde concentratie in effluent hoger ligt dan de grens-effectconcentratie en een risico voor het betreffende organisme niet uitgesloten kan worden. Normaal gesproken zouden er bij de afleiding van PEC/PNEC indexen verschillende correctiefactoren toegepast moeten worden als gevolg van onzekerheden (factor 10 -1000). Deze correctiefactoren zijn in de PEC/PNEC afleiding in dit rapport niet toegepast omdat er zeer weinig ecotoxicologische gegevens beschikbaar zijn van geneesmiddelen. Dit zou veelvuldig zou leiden tot toepassing van zeer hoge correctiefactoren.

7.6.2 RESULTATEN PEC/PNEC

Tabel 7-2 geeft een overzicht van de resultaten van alle PEC/PNEC berekeningen waarvoor een waarde berekend kon worden (≥ 0.1). Duidelijk wordt dat slechts van 6 verschillende geneesmiddelen een PEC/PNEC waarde berekend kan worden. Verder blijkt dat PEC/PNEC waarden vrijwel niet op acuut/lethaal (L/EC50), maar merendeels op chronisch/sub-lethaal (LOEC) ecotoxiciteitsgegevens zijn gebaseerd. Mogelijke ecologische risico's voor organismen (lees PEC/PNEC ≥ 1) zijn geconstateerd voor diclofenac (zalm, Roer en Overmaas), metoprolol (forel, alle waterschappen) en carbamezapine (biofilm levensgemeenschap, Brabantse Delta).

7.7 VERGELIJKING LITERAATUUR EFFECTEN VAN WERKZAME STOFFEN

In Tabel 7-1 is aangegeven wat de relatieve positie is van de gemeten stoffen ten opzichte van elkaar, om zo een indicatie te krijgen van de milieurisico's. In Tabel 7-2 zijn met behulp van een PEC/PNEC benadering de ecologische risico's van geneesmiddelen weergegeven. Van een aantal stoffen zijn echter meer literatuurgegevens over de werkingsmechanismen en effecten bekend. Het is voor deze studie interessant om dieper in te gaan op een selectie van geneesmiddelen om beter idee te krijgen van de milieurisico's.

METOPROLOL, OXAZEPAM EN METFORMINE

De geneesmiddelen die geen hormonen zijn en die relatief 'hoog' scoren in Tabel 7-1 (geüniformeerde milieurisico-index, GWRC) ten opzichte van de andere stoffen zijn metoprolol (C), oxazepam (N) en metformine (A). Metoprolol en oxazepam komen wel vaker hoog uit dergelijke risicoschattingen. Van deze stoffen is bekend dat metoprolol effecten heeft op de hartslag van vissen (Fent et al., 2006). Van oxazepam is de toxiciteit niet goed bekend, maar van vergelijkbare stoffen als diazepam en carbamazepine is bekend dat deze op relatief lage concentraties acute effecten veroorzaken op watervlooiën en muggen. Metformine is een anti-diabetisch middel waarvan de werking niet precies bekend is (Fent et al., 2006). Waarschijnlijk

8 PEC, Predicted Environmental Concentration

9 PNEC, Predicted No Effect Concentration

10 LC50, 50% Lethal Concentration

11 EC50, 50% Effect Concentration

12 LOEC, Lowest Observed Effect Concentration

13 NOEC, No Observed Effect Concentration

lijk verhoogt metformine het gebruik van glucose in de cel en vermindert de gluconeogenese. Metformine grijpt aan op de insuline receptor door directe stimulatie van de insuline receptor of indirect door inhibitie van de tyrosine fosfatase (Holland et al., 2004). Metformine heeft een hoge DDD waarde en wordt goed door RWZI's verwijderd. Toch scoort metformine in de milieu-risicoindex hoog door de relatief grote vrachten in effluenten. Effecten van metformine in het aquatisch milieu zijn echter niet te verwachten omdat de laagst gerapporteerde EC50 64 mg/l is voor watervlooien (Cleuvers, 2003). De lagere prioriteit van metformine in de GWRC lijst geeft dat ook duidelijk aan.

Een ander overzicht van effecten van geneesmiddelen in het milieu is uitgevoerd in opdracht van Stichting Huize Aarde. Hier is met een literatuurstudie onderzocht wat de milieu-effecten van chronische (langdurige) blootstelling aan werkzame stoffen kunnen zijn (Rademaker & de Lange, 2009). Onder andere waren hier geselecteerd: het antiepilepticum carbamazepine, de pijnstillers diclofenac, de bètablokker metoprolol. Van deze werkzame stoffen zijn in verschillende ecotoxicologische studies (semi-)chronische effecten aangetoond bij milieu-relevante concentraties. De vergelijking tussen gepubliceerde laagste effectconcentraties en gemeten concentraties in Nederlands oppervlaktewater liet zien dat voor alle onderzochte werkzame stoffen de hoogst gemeten concentratie in Nederlands oppervlaktewater dicht bij de laagst gemeten effectconcentratie ligt. De effectconcentraties van carbamazepine en diclofenac liggen tevens dicht bij de gemiddelde waterconcentraties, waardoor de kans op milieuschade bij deze middelen het grootst is.

Zoals in bijlage 11 uiteengezet is, worden volgens KRW-methodiek normen afgeleid voor stoffen op basis van acute (overleving) en chronische (groei of reproductie) ecotoxicologische gegevens. Vaak zijn deze eindpunten niet gevoelig genoeg voor geneesmiddelen door hun specifieke werkingsmechanismen. Het gebruik van onconventionele eindpunten in ecotoxicologische studies kan uitkomst bieden. Een goed voorbeeld is een recent onderzoek naar de effecten van geneesmiddelen op het gedrag ('phototaxis') van macro-invertebraten na chronische blootstelling dat is uitgevoerd door Guler en Ford (2010). Een mariene amphipode werd blootgesteld aan milieurelevante concentraties van 100 ng/l van het antidepressivum fluoxetine. Na blootstelling werden de amphipoda minder schuw voor licht en daardoor mogelijk meer kwetsbaar voor predatoren. Op populatie of ecosysteemniveau kan deze verandering in het gedrag grote consequenties hebben.

TABEL 7-2 OVERZICHT VAN PEC/PNEC INDEXEN GEBASEERD OP ECOTOXICITEITSGEGEVENS UIT MISTRAPHARMA DATABASE EN METINGEN VAN WERKZAME STOFFEN IN EFFLUENTEN VAN RWZ'IS. DE ROOD GEMARKEERDE PEC/PNEC INDEXEN GEVEN DE WAARDEN AAN ≥ 1 WAARBIJ VOOR HET BETREFFENDE ORGANISME, GENEESMIDDEL EN LOCATIE RISICO'S NIET UITGESLOTEN KUNNEN WORDEN

Actieve stof	ATC-Code	Soort	Eindpunt	Blootstellingstijd	Leeftijd	Referentie	PEC / PNEC				Rivierentia ind	
							Aa en Maas	Roer en Overmaas	Hunze en Aa's	Scheldestr omen		Vallien Eem
Carbamazepine Clarithromycine	N03AF01 J01FA09	Gibomus intraradices (Mycorrhizal fungus) Pseudokirchneriella subcapitata (Greenalgae)	Spore production growth inhibition	21 days 72 h		Hillis et al. 2008 Isilon et al. 2005b	43,6 2,0	0,1			0,3	
	M07AB05 M07AB05 M07AE01 N03AF01 N03AF01	Oncorhynchus mykiss (rainbow trout) Salmo trutta f. fario (Fish) Selenastrum capricornutum (Freshwater green algae) Ceriodaphnia dubia (Crustacean diatocera) Ceriodaphnia dubia (Crustacean diatocera)	renal lesions and alterations of the gill monocyte infiltration/accumulation in liver growth inhibition reproduction reproduction inhibition	28 days 21 days 3 days 7 days 7 days	1,8 years 18 months	Schwaiger et al. 2004 Hoeger et al. 2005 Brun et al. 2006 Ferrari et al. 2004 Ferrari et al. 2003	1,0 0,5 10,0 25,0 25,0	0,4 1,0 0,8	0,4 0,8 0,4 0,4	0,4 0,8 0,4 0,8	0,3 0,6 0,1 0,6 0,6	0,1 0,1 0,1 0,1 0,1
Metoprolol Gemfibrozil Diclofenac Diclofenac Diclofenac Diclofenac Diclofenac Diclofenac	C07AB02 C07AB02 C10AB04 M07AB05 M07AB05 M07AB05 M07AB05 M07AB05 M07AB05 M07AB05	Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout) Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout) Carassius auratus (Goldfish) Oncorhynchus mykiss (rainbow trout) Oncorhynchus mykiss (rainbow trout) Oryzias latipes (Japanese medaka) Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout) Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout) Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout) Oncorhynchus mykiss (Rainbow trout)	liver, ultrastructural effects gills, ultrastructural effects decrease in plasma testosterone renal lesions and alterations of the gill cytological alterations in liver, kidney and gills induction of CYP1A, p53 gene and VTG gills, ultrastructural effects liver, ultrastructural effects kidney, ultrastructural effects	28 days 28 days 14 days 28 days 28 days 4 days 28 days 28 days 28 days	1,5-1,8 year-old 1,5-1,8 year-old 1,8 years about 2 years old 5-6 months old 1,5-1,8 year-old 1,5-1,8 year-old 1,5-1,8 year-old Culture in late-logarithmic growth-phase	Triebskorn et al. 2007 Triebskorn et al. 2007 Mimeault et al. 2005 Schwaiger et al. 2004 Triebskorn et al. 2004 Hong et al. 2007 Triebskorn et al. 2007 Triebskorn et al. 2007 Triebskorn et al. 2007	1,0 20,0 1,5 5,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0	2,8 0,1 0,1 0,1 0,4 0,5 0,4 0,5 0,4	1,7 0,1 0,2 1,2 0,1 0,1 0,2 0,2 0,2	2,8 0,1 0,1 0,1 0,4 0,4 0,4 0,4 0,4	1,6 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1	2,5 0,1 0,2 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Synechocystis sp. PCC6803 (Cyanobacteria)	growth inhibition	0-5 days	Pomati et al. 2004	1,0	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	decrease in cyanobacterial biomass	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	carbohydrate utility spectra	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increased bacterial counts (R2A media)	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in actinomycete populations	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in fungal populations	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in beta proteobacteria and decrease in gamma proteobacteria	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in cytophaga-flavobacteria probe positive cells	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in alpha proteobacteria	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ibuprofen	M07AE01	Rivierne biofilm community	increase in SRG 385 probe positive cells	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Ibuprofen	M07AE01	Hydra vulgaris (Cnidarian)	partially contracted polyp, slow reactions	7 days	Pascoe et al. 2003	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Ibuprofen	M07AE01	Hydra vulgaris (Cnidarian)	mean number of Artemia ingested	7 days	Pascoe et al. 2003	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Ibuprofen	M07AE01	Oryzias latipes (Japanese medaka)	reproduction (no of eggs and no of days for reproduction)	8 weeks	Flippin et al. 2007	1,0	0,6	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	decrease in bacterial biomass	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	increase in cyanobacterial biomass	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	carbohydrate utility spectra	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	increased bacterial counts (R2A media)	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	increase in fungal populations	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	increase in beta proteobacteria and decrease in gamma proteobacteria	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Rivierne biofilm community	increase in LGC354c and HGC68a probe positive cells	8 weeks	Lawrence et al. 2005	10,0	0,1	0,1	0,1	0,1	1,5	0,1
Carbamazepine	N03AF01	Cyprinus carpio (Common carp)	kidney, ultrastructural effects	28 days	Triebskorn et al. 2007	1,0	0,4	0,4	0,6	0,6	15,0	0,5
Carbamazepine	N03AF01	Ceriodaphnia dubia (Crustacean diatocera)	reproduction inhibition	7 days	Ferrari et al. 2003	100,0	0,6	0,6	0,6	0,7	0,2	0,2

7.8 AANBEVELINGEN VERDERE RISICOBEOORDELING GENEESMIDDELEN

CONCENTRATIEAFHANKELIJKHEID ECOLOGISCHE RISICO'S

Het is aan te bevelen om de ecologische risico's van de aangetroffen concentraties in de effluënten van de RWZI's verder te onderzoeken als gevolg van beperkingen in de toegepaste ecologische risicobeoordelingen in de onderhavige rapportage. Zo zijn de berekende milieurisico-indexen in het onderhavige rapport, in tegenstelling tot de PEC/PNEC berekeningen, niet gebaseerd op de hoogst gemeten piek-concentraties van twee monitoringsdagen als een 'worst case' scenario. Daarnaast zijn voor de effectmetingen, milieurisico-index en PEC-PNEC methode geen verdunningen in ontvangend oppervlaktewater toegepast. Stoffen die nu worden geclassificeerd als een potentieel risico voor het organismen in het ontvangende oppervlaktewater kunnen dan mogelijk minder relevant blijken.

ANDERE EFFECTMETINGEN

Om de ecologische risico's van de aangetoonde werkzame stoffen in het effluent van de RWZI's goed te kunnen schatten wordt ook aanbevolen om meer soorten effectmetingen te gebruiken die specifiek zijn voor het werkingsmechanisme van (groepen van) werkzame stoffen. Het voordeel van effectmetingen is dat deze de effecten meenemen van *alle* werkzame stoffen *samen*, inclusief mengseltoxiciteit en metaboliëten/afbraakproducten. Daarnaast worden effecten meegenomen van onbekende werkzame stoffen die niet in het analytische stoffenpakket zitten. Een voorbeeld van een selectieve effectmeting is de antibiotica screening assay die de activiteit (niet resistentie) van 5 groepen van antibiotica in afval- of oppervlaktewater kan weergeven. In deze assay worden bacteriën als testorganisme gebruikt.

OVERIG

Verder verdient het de aanbeveling dat voor een betere risicobeoordeling van geneesmiddelen op basis van ecotoxicologische gegevens:

1. niet naar standaard maar meer gevoeligere eindpunten (b.v gedrag) in ecotoxiciteitstesten gekeken moet worden;
2. er moet rekening gehouden moet worden met mengseltoxiciteit;
3. metaboliëten en afbraakproducten ook beschouwd moeten worden omdat deze ook actief en soms juist toxischer kunnen zijn dan de uitgangstof.

7.9 SAMENVATTING EN CONCLUSIES MILIEURISICOBEOORDELING

Methoden die precieze ecologische risicobeoordelingen maken van individuele stoffen zullen steeds meer aandacht krijgen en zo de basis zijn voor het afleiden van veilige waarden in oppervlaktewater. In dit hoofdstuk is een begin gemaakt om dit aspect verder uit te werken voor de groep van geneesmiddelen die aangetoond zijn in effluënten van RWZI's. De ecologische risicobeoordeling en daaruit volgende prioritering van relevante geneesmiddelen is uitgevoerd aan de hand van effectmetingen, milieurisico-index en een PEC/PNEC benadering.

7.9.1 EFFECTMETINGEN

De gebruikte effectmetingen in deze studie beschrijven de hormoonverstorende (ER-Calux assay) en glucocorticoïde activiteit (GR-Calux assay) in het afvalwater. Een effectmeting geeft inzicht in het potentiële effect op organismen na blootstelling van *alle* bekende maar ook onbekende stoffen. Dit is een voordeel omdat in deze studie slechts een klein deel van de aanwezige geneesmiddelen in afvalwater analytisch gemeten is en dus chemische analyses op

zich geen volledig beeld geven. Een nadeel van effectmetingen is dat in de meeste gevallen niet duidelijk één stof aangewezen kan worden als de oorzaak van de geobserveerde effecten.

ER-CALUX

Uit de resultaten blijkt dat de hormoonverstorende activiteit van het effluent in de RWZI's lager is dan de activiteit in het influent. De mate van verwijdering van hormoonverstorende activiteit in de RWZI's is wisselend. De hoogste hormoonverstorende activiteit in de effluenten worden gevonden bij Hunze en Aa's en Roer en Overmaas. Verder blijkt de relatieve bijdrage aan hormoonverstorende activiteit van de instellingen relatief laag te zijn in vergelijking met de woonwijken, met als uitzondering de Dommel. Vooraf is aangenomen op basis van geneesmiddelen voorschriften dat de instellingen met verstandelijk gehandicapten mogelijk een relevantere bron zouden zijn voor geslachtshormonen en hormonale preparaten in vergelijking met de overige typen zorginstellingen. Uit de resultaten van de hormoonverstorende activiteit in het afvalwater van de Brabantse Delta blijkt deze hypothese echter niet te kloppen. Vergelijkingen van de gemeten hormoonverstorende activiteit in de afvalwaterketen in de huidige studie met overige studies zijn moeilijk te maken als gevolg van het dynamische karakter van afvalwaterstromen. Een realistische vergelijking van de gemeten hormoonverstorende activiteit in het effluent van de RWZI's met gerapporteerde hormoonverstorende activiteit in oppervlaktewater uit literatuur is niet goed mogelijk door het ontbreken van verdunningsfactoren. Voor de hormoonverstorende activiteit is een indicatieve ecologische drempelwaarde (PNEC) afgeleid van 1ng EEQ/l in oppervlaktewater. Uitgaande van een worst-case scenario dat er geen verdunning in het oppervlaktewater plaatsvindt zijn er ruime overschrijdingen geconstateerd in de effluenten van drie RWZI's. In dit geval kunnen ecologische risico's niet uitgesloten worden en verdient het de aanbeveling de bronnen te vinden van stoffen die verantwoordelijk zijn voor de hormoonverstorende activiteit.

GR-CALUX

De resultaten van effectmetingen van glucocorticoïde activiteit in het afvalwater lieten zien dat in navolging van de hormoonverstorende activiteit de hoogste waarden in effluenten werden gemeten bij Hunze en Aa's en Roer en Overmaas. De mate van verwijdering in RWZI's blijken zeer wisselend te zijn. Alleen bij Rivierenland is sprake van een substantiële afname na de zuivering. Bij verschillende waterschappen liggen de gevonden waarden in het effluent zelfs hoger dan het influent. De relatieve bijdrage van de zorginstellingen is het hoogste bij Roer en Overmaas, Aa en Maas en Vallei en Eem. Dit zijn de verpleeghuizen en GGZ instellingen. In de literatuur is nog weinig bekend over glucocorticoïde activiteit zoals gemeten in de GR-Calux in de afvalwaterketen of het oppervlaktewater. Een ecologische drempelwaarde voor glucocorticoïde activiteit in oppervlaktewater is nog niet afgeleid. De gehele glucocorticoïde stofgroep is nauwelijks in ogenschouw genomen in risicobeoordeling.

7.9.2 MILIEURISICO-INDEX

De risico's in het milieu kunnen op basis van de gemeten concentraties van individuele geneesmiddelen in het effluent van RWZI's niet eenvoudig bepaald worden omdat veel basisgegevens en vooral normstelling mist. In de huidige studie is gebruik gemaakt van de therapeutische sterkte van een geneesmiddel (uitgedrukt als Defined Daily Dosis (DDD)) als indicator voor de potentiële toxiciteit van een stof. Dit is de hoeveelheid van een geneesmiddel die door volwassenen per dag voor de hoofdindicatie wordt gebruikt. Door de vracht in het effluent te delen door de DDD kan een index berekend worden voor de ecologische prioritering van stoffen.

Na prioritering blijkt dat niet één bepaalde stofgroep hoog scoort in de ranking. De bètablokker metropolol en het anxiolyticum oxazepam scoren wat betreft hun milieurisico-index relatief hoog. Opvallend is ook de relatief hoge milieurisico-index van metformine. Deze heeft een hoge DDD, maar vanwege de enorm hoge hoeveelheden uitgescheiden stof per persoon was de vracht in het effluent van de RWZI ook relatief hoog. Echter, op basis van ecotoxicologische gegevens blijken de gemeten concentraties van metformine in effluenten voor het milieu geen risico te zijn. Van de anti-epileptica was de milieurisico-index van gabapentine het hoogst.

7.9.3 STANDAARD ECOLOGISCHE RISICOBEOORDELING

Voor de werkzame stoffen die zijn aangetoond in de effluenten van RWZI's is een risicobeoordeling uitgevoerd die gebaseerd is op het PEC / PNEC principe. De PEC is gebaseerd op de hoogst gemeten concentratie van werkzame stoffen in de twee monitoringsdagen. Een worst-case benadering is gebruikt door de aanname dat de concentraties in het ontvangende oppervlaktewater gelijk zijn aan de concentraties in het effluent van RWZI's. De PNEC is bepaald door het gebruik van ecotoxicologische gegevens van aquatische organismen en werkzame stoffen die verkregen zijn uit een database van Mistrapharma. Wanneer de ratio PEC/PNEC ≥ 1 is geeft dat aan dat de aangetoonde concentratie in effluent hoger ligt dan de grens-effectconcentratie en een risico voor het betreffende organisme niet uitgesloten kan worden.

Van slechts 6 verschillende geneesmiddelen kan een PEC/PNEC waarde berekend worden. Verder blijkt dat PEC/PNEC waarden vrijwel niet op acute (L/EC50) maar merendeels op chronische (LOEC) ecotoxiciteitsgegevens zijn gebaseerd. Uit de PEC-PNEC berekeningen blijkt dat mogelijke ecologische risico's voor organismen bestaan voor diclofenac, metoprolol en carbamezapine.

CONCLUSIES

- de hormoonverstorende en glucocorticoïde activiteit in effluenten is het hoogst bij Hunze en Aa's en Roer en Overmaas. Met betrekking tot milieueffecten kunnen bij een worst-case benadering ecologische risico's niet uitgesloten worden bij de Brabantse Delta, Hunze en Aa's en Roer en Overmaas met betrekking tot hormoonverstorende activiteit. De milieueffecten van de hoge glucocorticoïde activiteit bij Hunze en Aa's en Roer en Overmaas kunnen niet goed beoordeeld worden als gevolg van ontbrekende ecotoxicologische gegevens.
- op basis van de milieurisico-index zijn metropolol, oxazepam en gabapentine de meest relevante stoffen.
- op basis van een PEC/PNEC risicobeoordeling met een worst-case benadering zijn er mogelijk ecologische risico's voor organismen voor diclofenac (Roer en Overmaas), metoprolol (alle waterschappen) en carbamezapine (Brabantse Delta).

AANBEVELINGEN

- de *combinatie* van het daadwerkelijk meten van stoffen in de gehele (afval)waterketen en het beoordelen van effecten op aquatische organismen is van groot belang om een volledig beeld te krijgen. Zodoende kunnen de te nemen maatregelen het meest kosteneffectief zijn.
- er is een groot tekort aan chemische monitorings- en ecotoxicologische gegevens voor een accurate ecologische risicobeoordeling. Aanbevolen wordt om bestaande databases uit te breiden.
- voor een betere risicobeoordeling van geneesmiddelen op basis van ecotoxicologische gegevens moet:
 - niet alleen naar standaard eindpunten gekeken worden.
 - rekening gehouden worden met mengseltoxiciteit.
 - metaboliëten en afbraakproducten beschouwd worden omdat deze ook actief en soms juist toxischer kunnen zijn dan de uitgangstof.

8

EVALUATIE, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

8.1 INLEIDING

In het kader van het project ZORG deel B zijn chemische analyses en effectmetingen verricht bij het afvalwater van verschillende zorginstellingen, woonwijken en RWZI's in het beheersgebied van acht waterschappen. Een antwoord op de onderzoeksvragen die in paragraaf 1.3 voor de individuele zorginstellingen, woonwijken en RWZI's geformuleerd zijn, is te vinden in de acht STOWA-rapporten betreffende de rapportages van de metingen bij ieder waterschap.

In onderhavige rapportage (deel C van het ZORG project) zijn de resultaten geïntegreerd.

In dit hoofdstuk worden eerst de geïntegreerde antwoorden op dezelfde onderzoeksvragen gepresenteerd.

De resultaten van de verschillende onderdelen zijn vervolgens naast elkaar gelegd en met elkaar vergeleken. Hierbij is nagegaan in hoeverre de berekende emissies uit zorginstellingen op basis van innamegegevens overeenkomen met de gemeten emissies. Dit is van belang om te beoordelen of op basis van inventarisaties van inname van werkzame stoffen de emissie geschat kan worden.

Daarna is de emissie vanuit de zorginstellingen vergeleken met de emissie vanuit de woonwijk. Tot slot wordt geanalyseerd welke werkzame stoffen in de grootste vrachten via het effluent van de RWZI's in het milieu terecht komen en wat de belangrijkste aandachtstoffen zijn.

Rekening moet worden gehouden met onzekerheden in de gegevens die de basis vormen van de conclusies. Mogelijke onzekerheden in de basisgegevens zijn geformuleerd in paragraaf 2.2.3.

De waarden die gepresenteerd zijn, zijn vaak gemiddelden. De standaarddeviaties van deze gemiddelden zijn terug te vinden bij de afzonderlijke hoofdstukken waaruit deze waarden afkomstig zijn.

De waarden, die gebaseerd zijn op metingen, betreffen alleen de stoffen die aangetroffen zijn in gehalten boven de rapportagegrens. Stoffen beneden de rapportagegrens zijn bij de beschouwingen weggelaten.

8.2 SAMENVATTING: ANTWOORDEN OP ONDERZOEKSVRAGEN

8.2.1 ALGEMENE CONCLUSIE

Alle vrachten van werkzame stoffen in deze studie zijn uitgedrukt in gram/persoon/jaar, om de resultaten van verschillende monsterlocaties vergelijkbaar te maken en om de vrachten extrapolbaar te maken naar onbekende situaties.

Uit alle grafieken¹⁴ waarbij de gegevens van inventarisaties en metingen bij de verschillende onderdelen, n.l. zorginstellingen, woonwijken en RWZI's, naast elkaar zijn gezet, blijkt dat de vrachten binnen de onderdelen die met elkaar vergeleken worden, goed overeenkomen. Dit rechtvaardigt het afleiden van kentallen voor de verschillende vrachten per onderdeel.

8.2.2 VRAGEN 1 T/M 4

1. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid ingenomen werkzame stoffen in de zorginstellingen (gemiddeld per persoon);*
2. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid uitgescheiden werkzame stoffen uit de zorginstelling op basis van berekeningen (gemiddeld per persoon)?*
3. *wat is de jaarlijkse vracht uitgescheiden werkzame stoffen uit de zorginstelling op basis van metingen (gemiddeld per persoon)?*
4. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid uitgescheiden werkzame stoffen uit een woonwijk op basis van metingen (gemiddeld per persoon)?*

De verschillende afzonderlijke zorginstellingen, die in het onderzoek zijn beschouwd, zijn gegroepeerd naar drie hoofdtypen zorginstellingen, n.l. verpleeg- en verzorgingshuizen, GGZ instellingen en instellingen voor gehandicapten. Voor deze drie hoofdgroepen zorginstellingen en voor de woonwijken zijn voor de beantwoording van de vragen kentallen afgeleid. Daarnaast zijn op basis van de gegevens uit het onderzoek Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009) kentallen afgeleid voor de ziekenhuizen.

De antwoorden op bovenstaande vragen zijn samengevat in onderstaande tabel 8-1.

Bij de metingen bleek dat een groot deel van de vracht aan gemeten werkzame stoffen in het afvalwater van de zorginstellingen en de woonwijken bepaald wordt door het antidiabeticum metformine. Bij de ziekenhuizen zijn de röntgencontrastmiddelen de dominante groep van geneesmiddelen. Zowel metformine als röntgencontrastmiddelen zijn weliswaar ongewenst in het aquatisch milieu, maar niet erg toxisch (zie 7.7). In de tabel zijn daarom ook de vrachten gemeten emissies zonder metformine en röntgencontrastmiddelen opgenomen om een vergelijking van de vrachten van de overige groepen beter mogelijk te maken.

¹⁴ Fig. 3-1, 4-1, 5-1, 6-1

TABEL 8-1 KENTALLEN BEREKENDE EN GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN UIT ZORGINSTELLINGEN, ZIEKENHUIZEN EN WOONWIJKEN IN GRAM/PERSOON/JAAR

Gram/persoon/jaar	Verpleeg en verzorgingshuizen	Verstandelijk en lichamelijk gehandicapten	GGZ-instellingen	Ziekenhuizen	woonwijken
Vracht ingenomen werkzame stoffen instelling	144	217	146		
Vracht uitgescheiden werkzame stoffen berekend (inname*excretiefactor)	74	64	55		
Gemeten vracht	34,5	17,6	28,9	531	6,8
Gemeten vracht zonder metformine en röntgencontrastmiddelen	7,9	11,5	11,3	24	1,8

Vanwege de verschillen in stoffen in de analysepakketten die gehanteerd zijn bij de zorginstellingen en de woonwijken enerzijds (Omegam) en de ziekenhuizen anderzijds (TZW), zijn de emissiecijfers niet volledig vergelijkbaar.

8.2.3 VRAGEN 5 T/M 7

5. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid werkzame stoffen in het influent van de RWZI (gemiddeld per persoon);*
6. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid werkzame stoffen in het effluent van de RWZI (gemiddeld per persoon);*
7. *wat is het verwijderingspercentage van de zuivering voor de verschillende werkzame stoffen (%).*

Bij zeven RWZI's zijn op basis van metingen van concentraties en debieten jaarlijkse vrachten werkzame stoffen in het influent en het effluent van RWZI's bepaald. Op basis van het aantal inwoners (niet i.e. maar daadwerkelijke inwoners) die lozen op de RWZI's zijn deze vrachten omgerekend naar vrachten/persoon/jaar om de gegevens van de RWZI's vergelijkbaar te maken. Uit deze vrachten/persoon/jaar zijn kentallen voor het influent en effluent afgeleid.

De antwoorden op de vragen 5 en 6 zijn in tabel 8-2 samengevat. Ook voor de vrachten geneesmiddelen in de influenten en effluenten geldt dat het antidiabeticum metformine (A-groep) een groot deel van de vracht bepaalt. In tabel 8-2 zijn daarom ook de kentallen voor de vrachten zonder metformine opgenomen.

TABEL 8-2 KENTALLEN IN GRAM/PERSOON/JAAR VOOR DE GEMETEN VRACHTEN IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI'S. ONDERVERDELING NAAR DE ATC HOOFDGROEPEN

ATC code-geneesmiddel	vracht influent g/p/j	vracht effluent g/p/j
A (spijsvertering)	6,71	0,52
B (bloedvormend)	0,25	0,01
C (hart- en vaat)	0,57	0,40
J (antibiotica)	0,05	0,03
L (immunomodulerend)	0,001	
M (spier en skeletstelsel)	1,15	0,07
N (zenuwstelsel)	1,01	0,45
Totaal	9,73	1,48
Totaal min metformine	3,02	0,96

Verschillende werkzame stoffen worden in verschillende mate verwijderd door RWZI's. De wijze van verwijdering (afbraak, omzetting, adsorptie aan slib) en de mate van verwijdering verschilt sterk per werkzame stof en is onafhankelijk van de ATC hoofdgroep waartoe deze behoort. Binnen de ATC hoofdgroepen is er een grote spreiding in de verwijderingspercentages van de geneesmiddelen (voorbeeld: het antiëpilepticum levetiracetam wordt voor 84 % verwijderd en het antiëpilepticum carbamazepine voor 9%). Daarom is het niet verantwoord verwijderingspercentages voor de hoofdgroepen te presenteren om te vermijden dat verwijderingspercentages voor hoofdgroepen toegepast gaan worden op specifieke geneesmiddelen.

Op basis van de vrachten aan werkzame stoffen in het influent en in het effluent is voor iedere RWZI per individuele stof een verwijderingspercentage bepaald. Deze verwijderingspercentages zijn gemiddeld. Tabel 8-3 geeft antwoord op vraag 7.

TABEL 8-3 GEMIDDELD VERWIJDERINGSPERCENTAGES PER WERKZAME STOF. DE KLEURCODE GEEFT AAN TOT WELKE ATC HOOFDGROEP DE STOF BEHOORT

ATC-code	Stofnaam	Gemiddelde verwijderingspercentages 1)
A10BA02	Metformine	89
B01AC07	Dipyridamol	96
C01BB01	Lidocaïne	22
C03AB02	Bezafibraat	93
C07AA07	Sotalol	19
C07AB02	Metoprolol	26
C10AB02	Bezafibraat	64
C10AB04	Gemfibrozil	48
J01EA01	Trimethoprim	8
J01EC01	Sulfamethoxazol	76
J01FA10	Azitromycine	33
L01AA01	Cyclofosfamide	100
M01AB05	Diclofenac	29
M01AE01	Ibuprofen	96
M01AE02	Naproxen	84
M01AE03	Ketoprofen	49
N02BB01	Fenazon	100
N03AA03	Primidon	17
N03AF01	Carbamazepine	9
N03AX12	Gabapentine	15
N03AX14	Levetiracetam	84
N05AD05	Pipamperon	58
N05AH02	Clozapine	56
N05AH04	Quetiapine	87
N05AN01	Lithium	15
N05BA04	Oxazepam	18
V08AA05	Joxitalaminezuur	38
V08AB10	Jomeprol	75

- A - Spijsverteringsstelsel en metabolisme
- B - Bloed en bloedvormende organen
- C - Hart- en vaatmiddelen
- J - Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
- L - Antineoplasie en immunomodulerende stoffen
- M - Spier- en skeletstelsel
- N - Zenuwstelsel
- V - Varia

Op basis van de totale vrachten aan werkzame stoffen in het influent en effluent van de RWZI's zijn voor de individuele RWZI's verwijderingspercentages berekend voor verwijdering van de totale hoeveelheid gemeten werkzame stoffen:

- Het gemiddelde verwijderingspercentage van de vrachten van alle gemeten stoffen die aangetroffen zijn in gehalten boven de rapportagegrens bedraagt 81%.
- Het gemiddelde verwijderingspercentage van de vrachten van alle gemeten stoffen die aangetroffen zijn in gehalten boven de rapportagegrens exclusief metformine bedraagt 65%.

Slechts bij één RWZI zijn de röntgencontrastmiddelen in het analysepakket meegenomen. Bij de bovengenoemde verwijderingspercentages voor de totale hoeveelheid geneesmiddelen zijn de röntgencontrastmiddelen niet meegenomen.

ZUIVERINGSSLIB

Eén van de zorginstellingen waarbij de geneesmiddelenconcentraties in het afvalwater gemeten zijn, is niet aangesloten op een communale zuivering. Deze instelling beschikt over een eigen biologische zuivering, die werkt volgens dezelfde principes als een communale zuivering. Deze zuivering was zeer geschikt om een balans te kunnen maken waar de geneesmiddelen blijven in een zuivering. Bij deze zuivering wordt het zuiveringsslib afgevoerd naar een naburige grote communale zuivering. Daar wordt het ontwaterd en het ontwaterd slib wordt afgevoerd. De geneesmiddelenconcentraties in het slib dat van de lokatie van de zorginstelling afgevoerd wordt zijn bepaald.

Berekend is dat met name enkele middelen voor het zenuwstelsel (N-groep) voor een aanzienlijk percentage afgevoerd worden met zuiveringsslib (carbamazepine (4,5 %), gabapentine (9,7 %), pipamperon, clozapine (39%), quetiapine (8,1%) en oxazepam (6,5%)). Deze stoffen zitten voornamelijk gehecht aan de slibfractie en in mindere mate aan de waterfractie.

Verwijderen uit de zuivering betekent dus niet altijd verwijderen uit het milieu, maar kan ook betekenen afvoeren via een andere route. Het hangt van de route van het zuiveringsslib af waar de geneesmiddelen vervolgens terecht komen. Bij verbranding van het zuiveringsslib zullen deze geneesmiddelen afbreken.

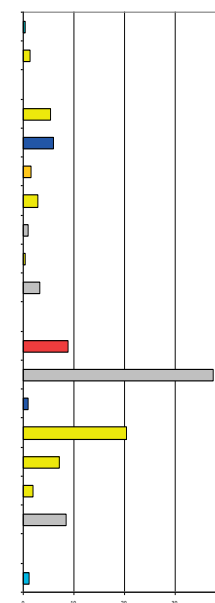
8.2.4 VRAAG 8

8. *wat is de bijdrage werkzame stoffen vanuit de woonwijk en de zorginstelling aan het influent van de RWZI (%)*.

Bij iedere instelling is op basis van de vrachten in het afvalwater van de instelling en de vrachten in het influent van de RWZI bepaald wat de procentuele bijdrage is van de werkzame stoffen uit de zorginstelling aan het influent van de RWZI (zie tabel 8-4). Deze procentuele bijdrage hangt natuurlijk sterk af van de lokale situatie (aantal bedden instelling, type instelling, inwoneraantal RWZI).

TABEL 8-4 PROCENTUELE BIJDAGEN (%) VRACHT WERKZAME STOFFEN IN HET AFVALWATER VAN ZORGINSTELLINGEN AAN HET INFLUENT VAN DE RWZI WAAR DE ZORGINSTELLING OP LOOST . ALLEEN BIJDAGEN > 1% ZIJN WEERGEGEVEN. BIJDAGEN > 5% ZIJN GEEL GEMARKEERD. DE GEUNIFORMEERDE MILIEURISICOINDEX VAN DE WERKZAME STOFFEN IS IN DE RECHTERKOLOM WEERGEGEVEN

werkzame stof	verpleeg- en verzorgings- huis	verpleeg- en verzorgings- huis	Verpleeg- huis	Verpleeg- huis	GGZ	GGZ	inst lichamelijk gehandi- capten
	RWZI Stadskanaal	RWZI Simpelveld	RWZI Land van Cuijk	RWZI Tholen	RWZI Amersfoort	RWZI Eindhoven	RWZI Groesbeek Breedeweg
Bezafibraat			3,3		3,1		
Carbamazepine			1,1		1,3		4,5
Clofibraat							2,6
Clozapine			19,6		36	19,5	
Diclofenac	1,4						1,5
Dipyridamol		93		1,2			
Gabapentine					4		4,5
Gemfibrozil				8,8		6,6	
Levetiracetam	1,7					7,5	14,8
Lidocaïne	2,7						
Lithium					2,1		
Metformine	1,1	6,2			1,2		
Metoprolol		2,6					
Naproxen					1,3		1,9
Oxazepam		12,1		1,8	7,4		
Pipamperon					12		
Quetiapine			2,1		12	5	
Sotalol		10,6		3			
Sulfamethoxazol					7,4	1,7	
Trimethoprim				5,2	1,6		7,7



Geüniformeerde
milieurisicoindex

In deze tabel is eveneens de geüniformeerde milieurisico-index weergegeven per stof (voor toelichting, zie paragraaf 7.5), een maatlat voor het potentiële milieurisico van de verschillende werkzame stoffen in het effluent ten opzichte van elkaar (ranking).

Vanuit de verschillende typen instellingen leveren de hieronder opgesomde stoffen een relevante bijdrage aan het potentiële milieurisico. Deze stoffen hebben een relatief hoge bijdrage aan de vracht in het influent van deze stoffen, gecombineerd met een relatief hoge milieurisico-index. Reductie van het gebruik in de instellingen van met name deze stoffen levert naar verwachting een relatief grote bijdrage aan de vermindering van het milieurisico.

- Verpleeg- en verzorginstellingen: clozapine, metoprolol, oxazepam, sotalol;
- GGZ-instellingen : clozapine, oxazepam, pipamperon, quetiapine;
- Instellingen voor gehandicapten: gabapentine.

8.3 VERGELIJKING KENTALLEN BEREKENINGEN EN METINGEN

In deze paragraaf is een vergelijking gemaakt van de vracht werkzame stoffen die berekend is op basis van inname en excretiefactoren (emissie = inname*excretiefactor) uit zorginstellingen en de gemeten vrachten. We vergelijken hiertoe de onderstaande kentallen.

KENTALLEN BEREKENDE EMISSIE ZORGINSTELLINGEN OP BASIS VAN INNAME

Op basis van de geïnventariseerde gegevens over de inname van werkzame stoffen bij zorginstellingen zijn, door gebruik te maken van excretiefactoren uit de literatuur, kentallen voor de vrachten uitgescheiden werkzame stoffen berekend voor de drie hoofdgroepen instellingen, n.l. verpleeg- en verzorgingstehuizen, instellingen voor gehandicapten en GGZ-instellingen.

KENTALLEN METINGEN

Op basis van metingen die verricht zijn bij 8 zorginstellingen zijn kentallen voor de vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van zorginstellingen afgeleid voor de drie hoofdgroepen instellingen (verpleeg- en verzorgingstehuizen, instellingen voor gehandicapten en GGZ-instellingen).

KENTALLEN BEREKENING EMISSIE ZORGINSTELLINGEN OP BASIS VAN INNAME, ALLEEN VOOR AANGETOONDE STOFFEN

Uit de innamegegevens zijn die stoffen geselecteerd die daadwerkelijk aangetroffen zijn bij de metingen in gehalten boven de rapportagegrens. Voor die selectie van stoffen zijn de vrachten uitgescheiden werkzame stoffen berekend voor de drie hoofdgroepen.

In figuur 8-1 zijn deze kentallen met elkaar vergeleken.

Het is belangrijk in het achterhoofd te houden dat de kentallen die afgeleid zijn uit metingen gebaseerd zijn op alleen die werkzame stoffen die in de analysepakketten voorkomen én die in gehalten boven de rapportagegrens zijn aangetroffen.

De werkzame stoffen die in het analysepakket voorkomen maar voorkomen in een concentratie beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen. De rapportagegrenzen verschillen sterk per werkzame stof en ook per geanalyseerd afvalwater. Matrixeffecten spelen hierbij een belangrijke rol. Zo heeft 17α -ethynylestradiol, een geslachtshormoon met een lage DDD en een sterk hormoonverstorende werking, een relatief hoge rapportagegrens. Wanneer de stof zou voorkomen in een gehalte gelijk aan de rapportagegrens zou het kental 0,21 g/pj bedragen, een kental hoger dan dat van metoprolol (0,19 g/pj).

Uit deze figuur 8-1 worden de volgende conclusies getrokken:

- Vergelijking eerste en tweede kolom.

Deze vergelijking geeft een indicatie van de hoeveelheid vracht die je 'mist' omdat niet alle stoffen in het analysepakket voorkomen.

- De ATC-hoofdgroep A (maag-darmmiddelen) wordt bij de vrachtberekeningen van alleen aangetoonde stoffen (middelste kolom) de vracht volledig bepaald door metformine (anti-diabeticum). In deze hoofdgroep wordt bij alle drie typen instellingen niet veel vracht gemist wanneer alleen metformine meegenomen wordt;
- Van de hart- en vaatmiddelen wordt bij de verpleeg- en verzorgingshuizen een aanzienlijke vracht gemist door beperkingen van het analysepakket. Bij de overige instellingen is dit minder het geval omdat deze stoffen daar minder worden ingenomen.

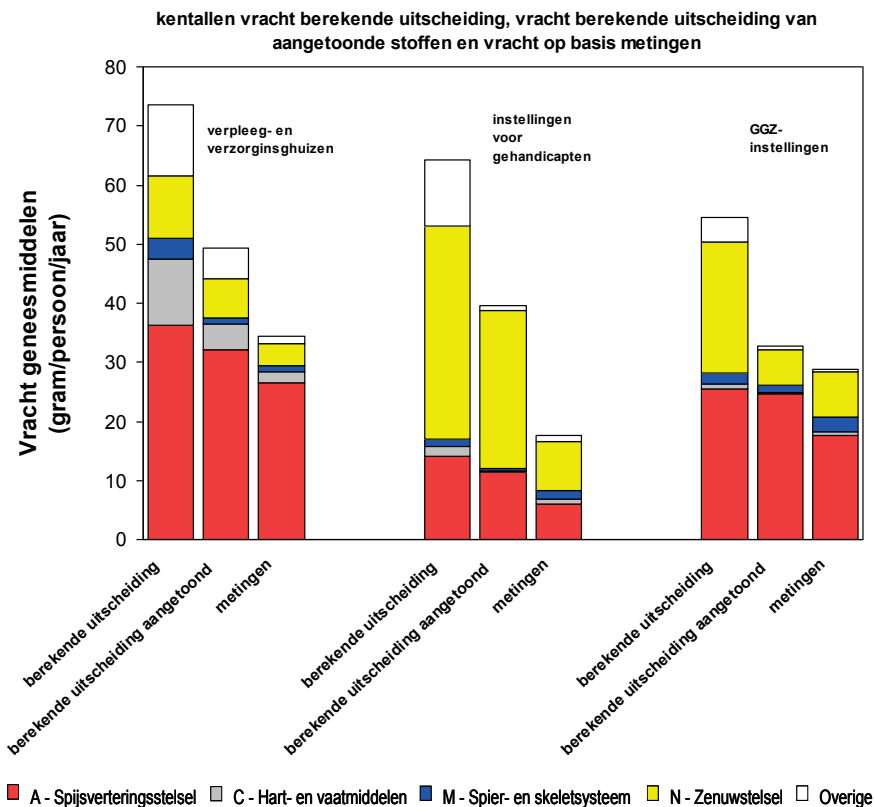
- Van de middelen voor het zenuwstelsel wordt met name bij de GGZ instellingen een aanzienlijke vracht 'gemist'.
- Vergelijking tweede en derde kolom. Deze kolommen gaan over dezelfde stoffen, waarbij de middelste kolom gebaseerd is op berekeningen en de rechter kolom op metingen.
 - Metingen lager dan berekeningen:
 - Bij de verpleeg- en verzorgingshuizen wordt met name voor de hart- en vaatmiddelen veel minder vracht gemeten dan voor dezelfde stoffen berekend is op basis van innamegegevens;
 - Bij de instellingen voor gehandicapten wordt met name voor de middelen voor het zenuwstelsel veel minder vracht gemeten dan voor dezelfde stoffen berekend is op basis van innamegegevens;
 - Metingen hoger dan berekeningen:
 - Bij de GGZ instellingen wordt voor alle hoofdgroepen (met uitzondering van de A-groep (rood) juist meer gemeten dan verwacht werd op basis van berekeningen.

Redenen voor de lagere gemeten gehalten dan verwacht zouden kunnen zijn dat de hoeveelheid daadwerkelijk ingenomen geneesmiddelen minder is dan de opgave door de apothekers, dat de in de literatuur opgegeven excretiefactoren niet juist zijn, dat de stoffen toegediend worden als zalf of spray, dat de stoffen in het afvalwater snel afbreken of dat de bewoners ook geruime tijd buiten de instelling verblijven.

Redenen voor hogere gemeten gehalten dan verwacht zouden kunnen zijn dat de in de literatuur opgegeven excretiefactoren niet juist of dat van buiten komende bezoekers of personeel ook een significante bijdrage leveren aan de vracht geneesmiddelen in het afvalwater.

FIGUUR 8-1

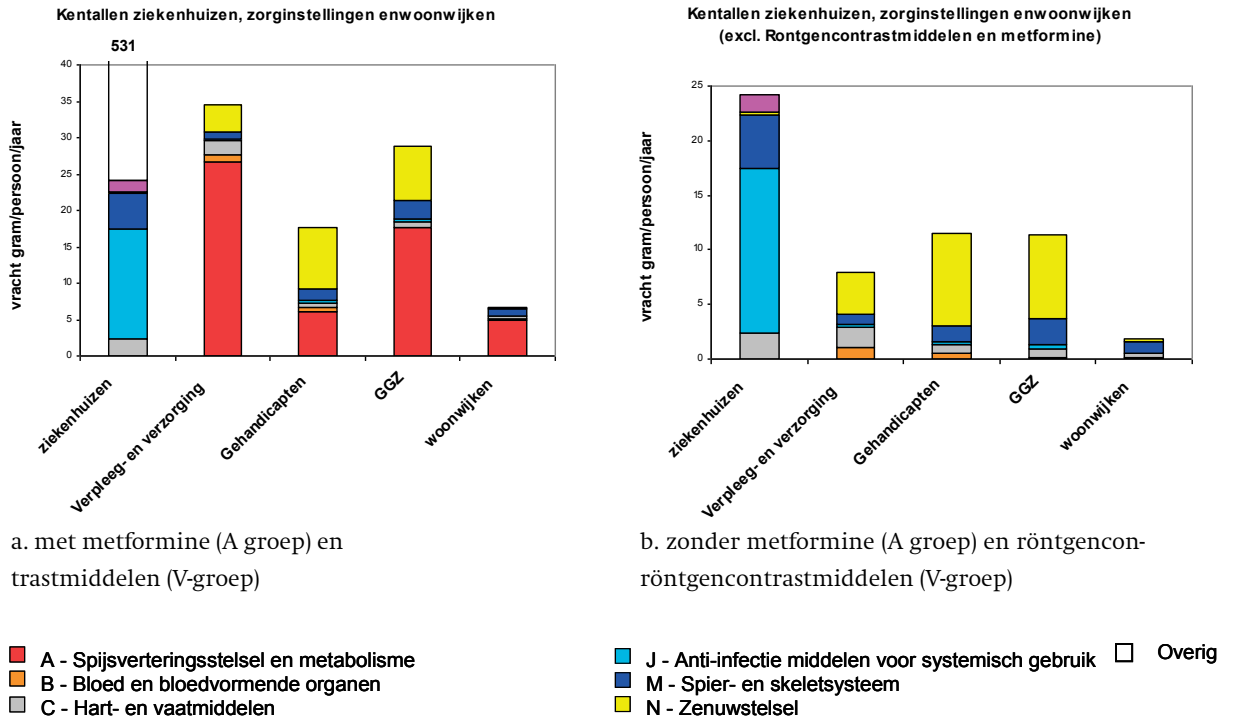
VERGELIJKING VRACHTEN BEREKENDE UITSCHIEDING OP BASIS VAN ALLE INGENOMEN STOFFEN (LINKER KOLOMMEN), VRACHTEN BEREKENDE UITSCHIEDING ALLEEN VAN DIE STOFFEN DIE BIJ DE METINGEN ZIJN AANGE TOOND IN GEHALTEN BOVEN DE RAPPORTAGEGREN (MIDDELSTE KOLOMMEN) EN VRACHTEN GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN (RECHTER KOLOMMEN) IN GEHALTEN BOVEN DE RAPPORTAGEGREN



8.4 VERGELIJKING EMISSIE ZORGINSTELLINGEN, ZIEKENHUIZEN EN WOONWIJKEN

In figuur 8-2 zijn de kentallen van de gemeten vrachten werkzame stoffen in het afvalwater van de ziekenhuizen, van de drie hoofdtypen zorginstellingen en van de woonwijken gepresenteerd, uitgedrukt in gram/persoon/jaar (vergelijk ook tabel 8-1).

FIGUUR 8-2 A EN B VERGELIJKING KENTALLEN ZIEKENHUIZEN, ZORGINSTELLINGEN EN WOONWIJKEN. BIJ FIGUUR B ZIJN DE STOFFEN UIT DE A-GROEP (METFORMINE, EEN ANTI-DIABETICUM) EN DE RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN BIJ DE ZIEKENHUIZEN (V-GROEP) WEGGELATEN OM EEN BETERE VERGELIJKING VAN DE OVERIGE GROEPEN MOGELIJK TE MAKEN. LET OP, DE SCHAAL LINKS EN RECHTS IS VERSCHILLEND



De analysepakketten van de ziekenhuizen zijn niet geheel vergelijkbaar met de pakketten van de zorginstellingen en de woonwijken. Metformine komt niet voor in het analysepakket van de ziekenhuizen en de röntgencontrastmiddelen niet in het analysepakket van de zorginstellingen en de woonwijken. Bij de ziekenhuizen komen meer antibiotica (J-groep) voor in het analysepakket en bij de overigen meer middelen voor het zenuwstelsel (N-groep).

De totale gemeten vrachten in het afvalwater uit de ziekenhuizen zijn het hoogst. Dit wordt, afgezien van de röntgencontrastmiddelen, voornamelijk veroorzaakt door de hoge gemeten vrachten antibiotica (J-groep) en pijnstillers/ontstekingsremmers (M-groep). De gemeten vrachten in het afvalwater van de woonwijken zijn beduidend lager, met name wat betreft de middelen voor het zenuwstelsel.

8.5 VRACHTEN IN EFFLUENT EN GEÛNIFORMEERDE MILIEURISICODINDEX

De vracht werkzame stoffen in het effluent van de RWZI's hangt af van de hoogte van de inname van de werkzame stoffen, de excretiefactor en het verwijderingspercentage van die stof door de RWZI.

Het milieurisico van een werkzame stof wordt bepaald door de hoogte van de vracht in het effluent gecombineerd met de potentiële toxiciteit van de stof voor het ecosysteem.

Omdat er weinig toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn (zie paragraaf 7.6) is voor de werkzame stoffen die in het effluent gemeten zijn, een milieurisico-index berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel, uitgedrukt als benodigde dagdosis (DDD), als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen (zie paragraaf 7.5). De milieurisico-index kan dan gezien worden als het aantal pillen van een werkzame stof die per dag in het effluent van een RWZI terecht komt. Om de milieurisico-indices van de verschillende RWZI's vergelijkbaar te maken zijn deze omgerekend naar een geüniformeerde milieurisico-index per persoon.

In figuur 8-3a zijn de kentallen voor de gemeten vrachten in het effluent, gebaseerd op de meet resultaten bij zeven RWZI's, weergegeven in volgorde van aflopende vracht/persoon/jaar. In figuur 8-3b is de geüniformeerde milieurisico-index van dezelfde stoffen weergegeven.

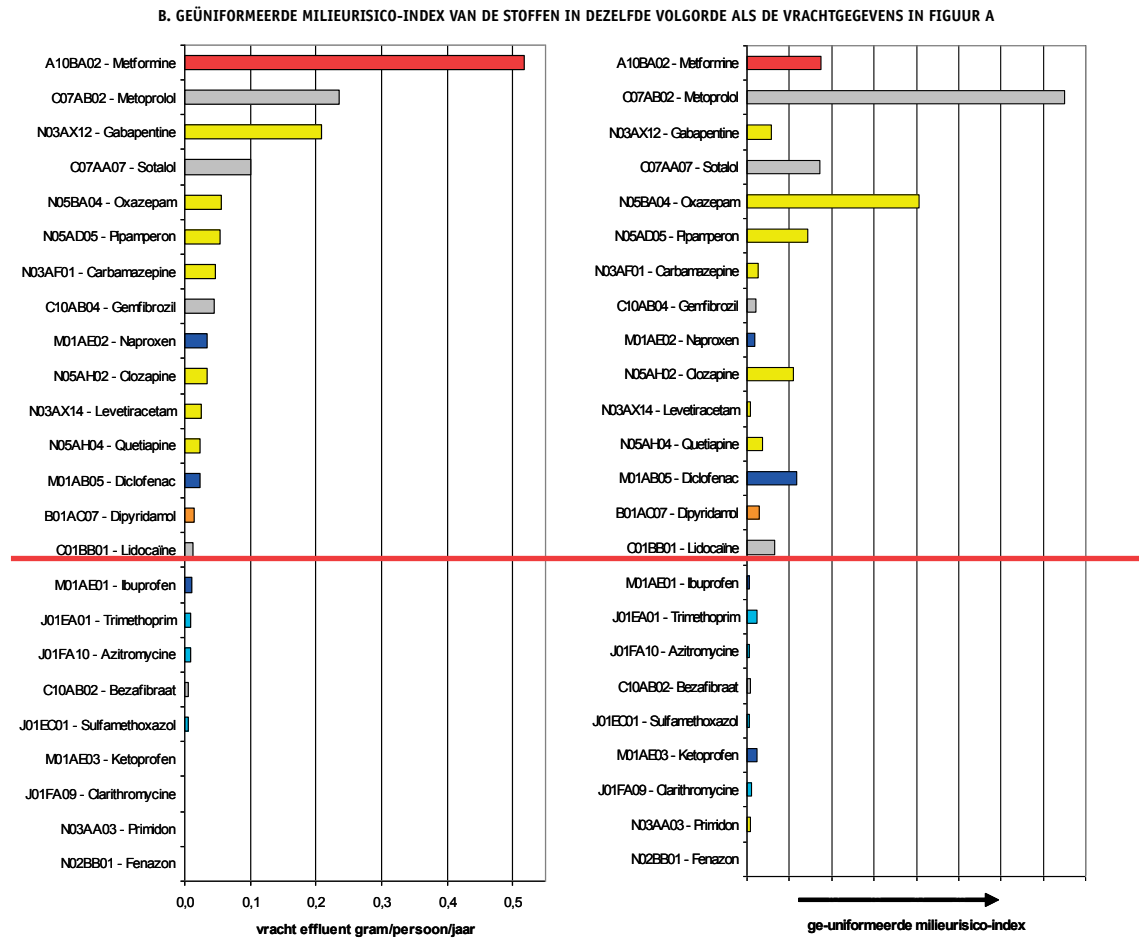
De werkzame stoffen boven de rode lijn worden als meest relevant beoordeeld. Van deze stoffen is de vracht in het effluent aanzienlijk en/of de geüniformeerde milieurisico-index is relatief hoog. Immers, niet alleen het milieurisico is van belang. Het is ook ongewenst om, onafhankelijk van de toxiciteit, grote hoeveelheden milieuvreemde stoffen in het milieu te krijgen. Dit speelt zeker een rol in de drinkwaterwereld waar bijvoorbeeld röntgencontrastmiddelen, die niet erg toxisch zijn, maar wel in hoge concentraties in het oppervlaktewater voorkomen, als zeer ongewenst worden beoordeeld.

Het betreft de volgende stoffen:

- A (maag-darmmiddelen): metformine;
- B (boed- en bloedvormende organen): dipyramidol;
- C (hart- en vaatmiddelen): metoprolol, sotalol, gemfibrozil, lidocaïne;
- M (middelen voor spier- en skeletstelsel): naproxen, diclofenac;
- N (middelen voor het zenuwstelsel): gabapentine, oxazepam, pipamperon, carbamazepine, clozapine, levetiracetam, quetiapine.

Stoffen die niet aangetroffen zijn in een concentratie boven de rapportagegrens zijn niet meegenomen in deze analyse. Dit kunnen stoffen zijn die wel veelvuldig ingenomen worden, maar waarvan de DDD zo laag is dat de vrachten ook laag zijn en de rapportagegrens niet wordt overschreden. Dit zijn juist wel de meest actieve en ook potentieel de meest toxische stoffen. Een voorbeeld hiervan is 17α -ethynylestradiol, een geslachtshormoon met een lage DDD.

FIGUUR 8-3 VERGELIJKING KENTALLEN VRACHTEN AAN WERKZAME STOFFEN EN MILIEURISICO-INDEX.
A. KENTALLEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN HET EFFLUENT VAN DE RWZI'S IN GRAM/PERSOON/JAAR GESORTEERD NAAR AFLOPENDE VRACHT.



A.

B.

8.6 VRACHTEN IN EFFLUENT EN OVERIGE RISICOBEOORDELINGEN

ER CALUX EN GR CALUX

Uit de resultaten van effectmetingen op basis van ER-Calux metingen (hormoonverstorende activiteit) blijkt dat de activiteit in het afvalwater van de woonwijken groter is dan in het water van de zorginstellingen, dat de activiteit door de RWZI's deel verwijderd wordt, maar dat er wel potentieel een ecologisch risico bestaat ten gevolge van de activiteit in het effluent voor sommige locaties. Echter, inherent aan effectmetingen is dat vaak een groep van stoffen het effect veroorzaakt en dus niet één stof als veroorzaker aangewezen kan worden.

Uit de resultaten van effectmetingen in effluents op basis van GR-Calux metingen blijkt geen duidelijk verschil tussen de bijdrage uit instellingen of woonwijken en ook is er geen verwijdering door de RWZI's te constateren (soms zelfs een toename in activiteit). De ecotoxicologische relevantie van de gemeten GR-Calux (glucocorticoïde activiteit) in effluents kan niet goed beoordeeld worden door ontbrekende ecotoxicologische gegevens.

PEC/PNEC

Wanneer de verwachte concentratie van werkzame stoffen in het effluent op basis van metingen (PEC) groter is dan de concentratie waaronder geen effecten zijn aangetoond in toxiciteits-experimenten (PNEC) is er potentieel sprake van een ecologisch risico ($PEC/PNEC > 1$)

Mogelijke ecologische risico's voor organismen op basis van de concentraties in effluënten bij enkele waterschappen zijn geconstateerd voor diclofenac, metoprolol en carbamezapine.

8.7 CONCLUSIE

De resultaten van dit project ZORG geven samen met de resultaten van het project Verg(hulde Pillen (STOWA, 2009) een goed beeld van de belangrijkste bronnen, routes en vrachten van humane geneesmiddelen via de (afval)waterketen naar het oppervlaktewater.

De route van geneesmiddelen vanaf het moment van inname, via de afvalwaterketen naar het oppervlaktewater is complex en ook de risicobeoordeling in het aquatisch ecosysteem is complex. Naast humane geneesmiddelen zijn er namelijk ook andere stoffen die een risico vormen voor het ecosysteem waaronder veterinaire geneesmiddelen en hormoonverstorende stoffen zoals sommige brandvertragers (bijvoorbeeld PBDE's) en weekmakers (bijvoorbeeld nonylfenolen). De 'andere' stoffen kennen naast verspreiding via de (afval)waterketen ook andere verspreidingsroutes.

Er zijn op basis van de projecten ZORG en Verg(hulde Pillen veel kentallen gegenereerd voor emissies van humane geneesmiddelen uit verschillende typen zorginstellingen, ziekenhuizen, woonwijken en influent en effluent van RWZI's. Deze kentallen voor humane geneesmiddelen maken samen met gegevens over de 'andere' stoffen een prioritering van stoffen mogelijk die de grootste risico's vormen voor het ecosysteem en de drinkwatersector, ondanks de onzekerheden in de getallen. De resultaten dragen bij aan een onderbouwing van de besluitvorming omtrent het nemen van maatregelen in de afvalwaterketen en de plaats waar deze maatregelen het best genomen kunnen worden.

Een belangrijke conclusie van deze studie is ook dat zowel de emissies op basis van berekeningen, als de emissies op basis van metingen voor dezelfde categorie instellingen, woonwijken, influenten en effluënten binnen een categorie min of meer overeenkomen. Om te kunnen extrapoleren naar onbekende situaties, bijvoorbeeld om beleidskeuzes te kunnen maken waar het best maatregelen genomen kunnen worden, zijn deze kentallen daarom goed te gebruiken. Het wordt daarom als niet noodzakelijk beoordeeld aanvullende metingen te verrichten ter betere onderbouwing van deze kentallen.

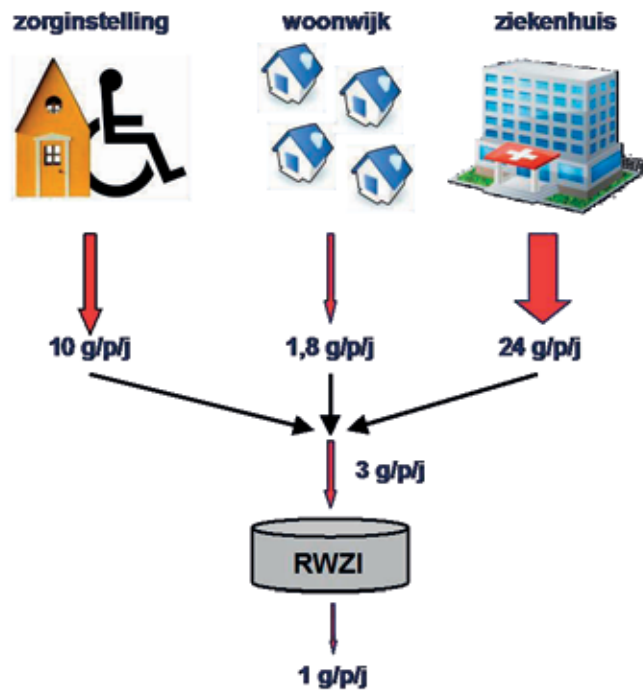
Wanneer specifieke maatregelen genomen moeten worden, bijvoorbeeld ter reductie van een specifiek geneesmiddel, zijn de generieke gegevens onvoldoende en kan het nodig zijn specifieke analyses uit te voeren.

De kentallen voor de emissies van humane geneesmiddelen uit zorginstellingen zijn gebaseerd op innamegegevens, maar ook op metingen. Hierdoor is een beeld ontstaan wat er 'gemist' wordt wanneer de te verwachten vracht alleen gebaseerd is op metingen. De overige kentallen zijn alleen gebaseerd op metingen.

Om een beeld te krijgen wat de belangrijkste bronnen zijn van geneesmiddelen naar het influent en het effluent van RWZI's kunnen het best de kentallen gebruikt worden die op metingen zijn gebaseerd. Immers deze zijn vergelijkbaar. Bovendien komen in de analysepakketten de stoffen voor die het meest relevant zijn.

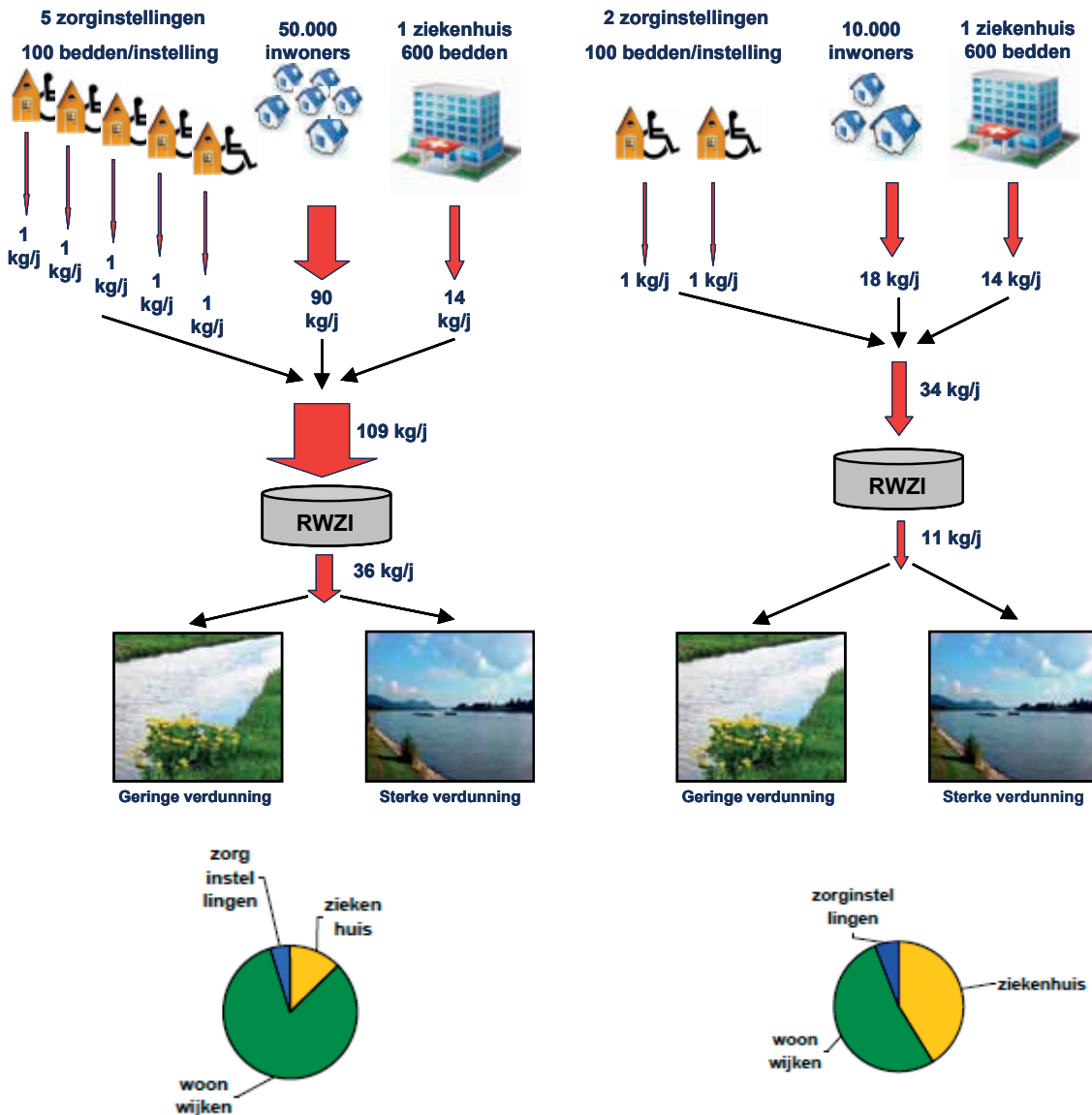
In onderstaand schema (figuur 8-4) is de grootte van de bronnen gevisualiseerd (in tabel 8-1 is een nadere specificatie van de kentallen van de verschillende zorginstellingen gegeven). Bij de kentallen in deze visualisatie, zijn metformine en de röntgencontrastmiddelen niet meegenomen (zie ook figuur 8-2b). Deze zijn wat betreft vrachten in het afvalwater zo dominant aanwezig, dat zij het beeld van de onderlinge verhoudingen van de overige stoffen verstoren. Daarnaast zijn deze stoffen weinig toxisch.

FIGUUR 8-4 VISUALISATIE GROOTTE BRONNEN WERKZAME STOFFEN AFKOMSTIG VAN ZORGINSTELLINGEN, WOONWIJKEN EN ZIEKENHUIZEN, UITGEDRUKT IN GRAM/PERSOON/JAAR. KENTALLEN AFGELEID OP BASIS VAN METINGEN. METFORMINE EN RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN ZIJN NIET MEEGENOMEN



In figuur 8-5 is de bijdrage van de verschillende bronnen gevisualiseerd voor een fictieve zuiveringskring bestaande uit 3 zorginstellingen met elk 100 bedden, 1 ziekenhuis met 600 bedden en 50.000 inwoners, alles uitgedrukt in kg/jaar.

FIGUUR 8-5 VISUALISATIE BIJDRAGE VERSCHILLENDE BRONNEN AAN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENT RWZI VOOR EEN FICTIEVE ZUIVERINGSKRING VAN 5 ZORGINSTELLINGEN (ELK 100 BEDDEN), 1 ZIEKENHUIS (600 BEDDEN) EN 50.000 INWONERS, UITGEDRUKT IN KG/JAAR. METFORMINE EN RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN ZIJN NIET MEEGENOMEN



Het effect van lozing van een vracht geneesmiddelen op het ecosysteem in het oppervlaktewater hangt sterk af van de verdunning die in het ontvangende oppervlaktewater optreedt. Immers niet de vracht geneesmiddelen is bepalend voor de effecten, maar de concentraties van de geneesmiddelen in het ontvangende water. Voor een milieurisicobeoordeling dient de lokale situatie dan ook altijd meegenomen te worden.

8.8 AANBEVELINGEN

De volgende aanbevelingen worden gedaan:

- Aanvullende metingen bij meer zorginstellingen zijn niet nodig voor het onderbouwen van generieke kentallen voor emissies van geneesmiddelen, zoals gepresenteerd in de huidige studie. In specifieke situaties en voor het beantwoorden van specifieke vragen dient beoordeeld te worden in hoeverre aanvullende metingen noodzakelijk zijn.
- Meer aandacht moet worden besteed aan geneesmiddelen (bijvoorbeeld psychopharmica) die in de huidige studie niet analytisch chemisch konden worden bepaald, maar wel als relevant naar voren komen op basis van innamegegevens.
- De ecologische risicobeoordeling van geneesmiddelen verdient in het algemeen meer aandacht, zowel nationaal als internationaal.
- Deze studie heeft aangetoond dat röntgencontrastmiddelen, na toediening in ziekenhuizen, niet alleen in ziekenhuizen, maar ook in huishoudens worden uitgescheiden. Met het oog op de hoge vrachten röntgencontrastmiddelen die via het effluent van de RWZI's het oppervlaktewater bereiken, verdient deze groep specifieke aandacht.

9

REFERENTIES

- Aa, van der N.G.F.M., Kommer, G.J., de Groot, G.M. en Versteegh, J.F.M. (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. RIVM rapport 609715002/2008.
- Banque de Données Automatisée sur les Médicaments; <http://www.biam2.org/accueil.html>
- Caldwell, DJ, Mastrocco, Hutchinson TH, Länge R, Heijerink D, Janssen C, Anderson PD en JP Sumpter. (2008). Derivation of an aquatic predicted No-Effect-Concentration for the synthetic hormone, 17 α -Ethinylestradiol. *Environmental Science and Technology*, Vol 42, 7046 – 7054.
- Chang, H., Hu J. and Shao B. (2007). Occurrence of natural and synthetic glucocorticoids in sewage treatment plants and receiving river waters. *Environmental science and technology*. 41: 3462-3468.
- Chang, H., Wan Y. and Hu J. (2009). Determination and source apportionment of five classes of steroid hormones in urban rivers. *Environmental Science and technology*. 43: 7691-7698.
- Christen, V., S. Hickmann, B. Rechenberg en K. Fent. (2010). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology*. Vol 96. 167 -181.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142: 185-194.
- Fent K., A.A. Weston en D. Caminada. (2005). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* Vol 76, pag. 122-159.
- Global Water Research Coalition (GWRC). (2008). Priority List of Pharmaceuticals Relevant for the Water Cycle. ISBN 978-90-77622-19-3. Samengesteld door Kiwa Water Research, CIRSEE (Centre International de Recherche Sur l'Eau et l'Environnement) en TZW (Technologiezentrum Wasser), april 2008.
- Grontmij|AquaSense (2008). Monitoring hormonen en geneesmiddelen: Analyses van effluent en oppervlaktewater. Rapport in opdracht van Waterschap de Dommel. Rapportnummer 239607.
- Grontmij|AquaSense. (2009). Onderzoek naar hormoonverstoorders en geneesmiddelen in effluent. RWZI Steenwijk, RWZI Echten en ziekenhuis Bethesda in Hoogeveen. Rapportnummer 261572.
- Grontmij|AquaSense (2009). Monitoring hormoonverstorende activiteit in de Oude Rijn en de Kromme Rijn in 2008. Rapportnummer 244645.
- Guler, Y., en A.T. Ford. (2010). Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquatix Toxicology*. Vol 10.
- Holland, W., Morrison, T., Chang, Y., Wiernsperger, N., Stith, B.J., 2004. Metformin (glucophage) inhibits tyrosine phosphatase activity to stimulate the insulin receptor tyrosine kinase. *Biochem. Pharmacol.* 67 (11), 2081-2091.

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).

Lienert et al, 2007. Lienert, J., Güdel, K., Escher, B. Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes. *Environ. Sci. Technol.* 2007, 41, 4471-4478.

Linden, van der S.C., M.B. Heringa, H. Man, E. Sonneveld, L.M Puijker, A. Brouwer en B. van der Burg (2008). Detection of multiple hormonal activities in wastewater effluents and surface water, using a panel of steroid receptor CALUX bioassays. *Environmental science and technology*. 42: 5814-5820.

Martindale. The Complete Drug Reference. <http://www.medicinescomplete.com/mc/marketing/current/>

Rademaker W. en M. de Lange. De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu (H20/5-2009).

RIWA (2009). Temporal variation in multiple hormonal activities of surface waters located in the Dutch part of the Rhine basin.

STOWA (2003). Verwijdering van hormoonverstorende stoffen in rioolwaterzuiveringsinstallaties. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. Rapportnummer 2003-15.

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.

STOWA, 2007-3. Verg(h)ulde Pillen deel A Bureaustudie. Grontmij

STOWA, 2009- W-01 Verg(h)ulde Pillen, Refaja Stadskanaal. Grontmij

STOWA, 2009- W-02 Verg(h)ulde Pillen, LUMC Leiden. Grontmij

STOWA, 2009-W-03 Verg(h)ulde Pillen, Antonius Nieuwegein. Grontmij

STOWA, 2009-06. Verg(h)ulde Pillen. Eindrapport: Deel B - Case studies bij het Refaja Ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het Leids Universitair Medisch Centrum. Grontmij

STOWA 2010-06. ZORG. Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen. Deel A. Bureaustudie. Grontmij

TU-Harburg database; <https://www.tu-harburg.de/aww/pharma/>

Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen & J. Lahr (2002) Estrogens and xenoestrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, Potency and Biological Effects. Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA) and Institute for Coastal and Marine Management (RIKZ). RIZA/RIKZ-report no. 2002.001

Voogt, de P., M.-L. Janex-Habibi, F. Sacher, L. Puijker and M. Mons (2009) Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle. *Water Science & technology* 59.1.

BIJLAGE 1

SAMENVATTING ZORG DEEL A:

BUREAUSTUDIE

RESULTATEN DEEL A. BUREAUSTUDIE

Instellingen: typen, aantallen en grootte

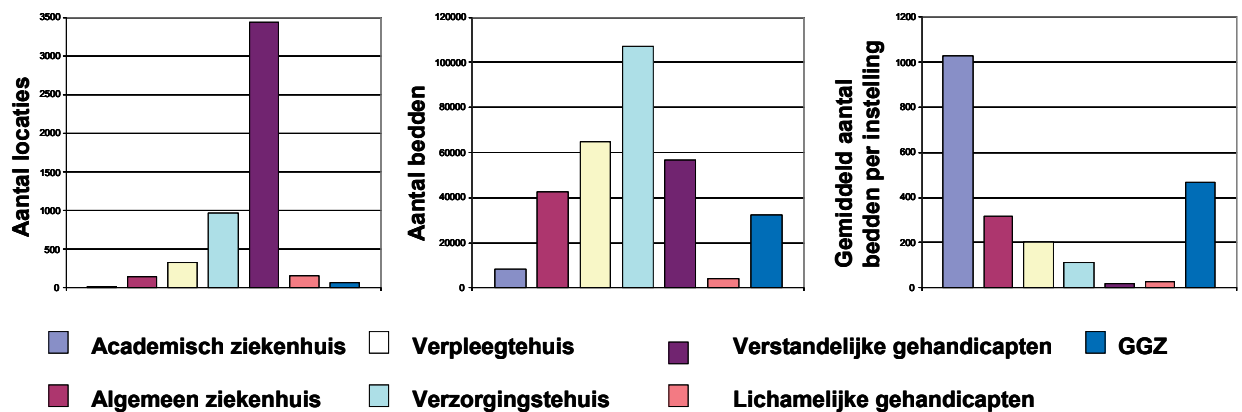
Figuur B1.1 laat grafisch de verschillende typen zorginstellingen en de gemiddelde grootte van de instellingen zien.

De emissie van werkzame stoffen vanuit een individuele zorginstelling is onder meer afhankelijk van het aantal bedden van die instelling. Vanuit dat oogpunt zijn voor het emissieonderzoek van belang:

- GGZ instellingen. In totaal betreft het een relatief klein totaal aantal bedden in een klein aantal GGZ instellingen, maar de instellingen zelf zijn groot;
- Verpleeg- en verzorgingshuizen. Er zijn meer dan 500 huizen met meer dan 100 bedden en circa 100 huizen met meer dan 200 bedden.

In de zorg voor verstandelijk gehandicapten is het totale aantal bedden verreweg het grootst, maar is het gemiddelde aantal bedden laag en de emissie van werkzame stoffen uit de individuele kleine instellingen zal dan ook laag zijn. Toch zijn er ook bij dit type enkele grotere locaties.

FIGUUR B1.1 AANTAL LOCATIES, AANTAL BEDDEN EN GEMIDDELD AANTAL BEDDEN PER ZORGINSTELLING



Leeftijd en geslachtsopbouw

Het geneesmiddelengebruik hangt samen met leeftijd en geslacht. In dit verband is van belang dat van alle 65-plussers ongeveer 7% in een verpleeg- of verzorgingshuis woont, van alle 80-plussers is dit ongeveer 15% en van alle 90-plussers is dit ongeveer de helft. Meer dan de helft van de tehuisbewoners is 85% of ouder, de gemiddelde leeftijd is 84 en driekwart is vrouw.

Landelijk geneesmiddelengebruik

Uit gegevens van de SFK (Stichting Farmaceutische Kentalen¹⁵) blijkt dat het gebruik van de zes meest gebruikte geneesmiddelen in de periode tussen 2000 en 2007 met 35% is gestegen.

Deze zes middelen zijn:

- Metoprolol Bij cardiovasculaire aandoeningen
- Omeprazol Remt de maagzuurproductie
- Oxazepam Kalmeringsmiddel
- Acetylsalicylzuur Bloedplaatjesaggregatieremmer
- Temazepam Slaapmiddel
- Simvastatine Cholesterolverlagend

De toename van metoprolol (het meest verstrekte middel) is het sterkst.

Geneesmiddelengebruik afhankelijk van leeftijd en geslacht

78% van de geneesmiddelen (uitgedrukt in het aantal voorschriften) worden gebruikt door 65-plussers. 65-jarigen gebruiken twee maal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander en 75-jarigen en ouder gebruiken vier maal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander.

Vrouwen gebruiken 1,5 maal zoveel geneesmiddelen als mannen. Hiervan is 40% het gevolg van het feit dat vrouwen ouder worden dan mannen en wordt 60% veroorzaakt door het feit dat vrouwen meer geneesmiddelen (voornamelijk meer anti-depressiva, slaap- en kalmeringsmiddelen) innemen dan mannen (meer anti-trombotica en cholesterolverlagers).

De landelijke top zes van meest gebruikte geneesmiddelen zijn ook voor ouderen de meest gebruikte geneesmiddelen, aangevuld met furosemide, een plaspil, een typisch ouderengeneesmiddel.

Trends

- Bevolkingsopbouw

De bevolking groeit tot het jaar 2038 jaarlijks met gemiddeld 2% en in absolute zin van 16,5 tot 17,5 miljoen inwoners. Het aantal 65-plussers loopt op van 15% in 2008 (circa 2,4 miljoen) tot 26% in 2040 (circa 4,3 miljoen). Het aantal mannen stijgt sneller in de hoge leeftijdscategorie, maar blijft in absolute zin lager.

- Geneesmiddelengebruik

Het geneesmiddelengebruik voor chronische ziekten neemt sterk toe omdat mensen steeds ouder worden en mensen op steeds jongere leeftijd chronische ziekten krijgen. Tot 2025 zullen met name het aantal mensen met diabetes (toename circa 300.000-400.000, relatief 60 à 70 %), osteoporose (toename circa 350.000, relatief 41%) en hart en vaatziekten (toename circa 400.000 gevallen, relatief circa 40%) toenemen.

¹⁵ Bij de SFK zijn alle openbare apotheken aangesloten. De SFK heeft geen verzamelde gegevens van de apotheekhoudende huisartsen (ca 8%) en van de ziekenhuisapotheken.

Op basis van de demografische ontwikkelingen is van de belangrijkste geneesmiddelen de volgende gemiddelde jaarlijkse groei afgeleid tot 2027(van der Aa, 2008):

• diuretica (hart- en vaatmiddelen)	1,8 %
• jichtmiddel (allopurinol)	1,7 %
• beta-blokker	1,7 %
• anti-diabeticum (metformine)	1,6 %
• analgetica (pijnstillers)	1,3 %
• maagzuurremmers	1,3 %
• anti-epileptica	0,8 %
• oestrogenen	-0,2 %

- Trend zorginstellingen

Het aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af en deze trend zal in de komende jaren doorzetten vanwege het beleid van de overheid dat is gericht op zo veel mogelijk zelfredzaamheid.

- Conclusie trends

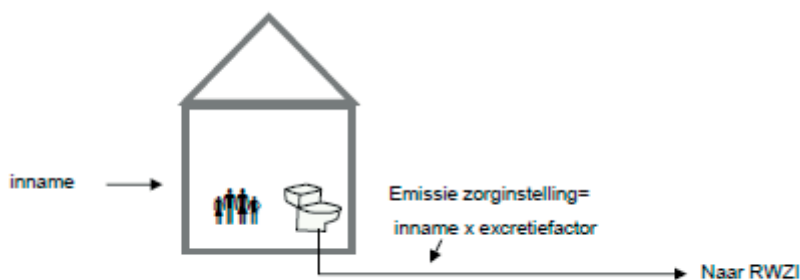
Vanwege bovengenoemde trends (bevolking stijgt, aantal 65-plussers stijgt, geneesmiddelengebruik stijgt, aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af) zal de bijdrage van de emissie vanuit verpleeg- en verzorgingshuizen relatief afnemen t.o.v. de bijdrage van de woonwijken. De relatieve bijdrage van de overige zorginstellingen zal relatief gelijk blijven.

Inname en emissie geneesmiddelen uit zorginstellingen

Bij tien zorginstellingen is geïnventariseerd wat de inname van geneesmiddelen gedurende een bepaalde tijdperiode is geweest. Geneesmiddelen zijn gecodeerd volgens de zogenaamde ATC code naar hun werkzame stof. Per instelling zijn de hoeveelheden ingenomen geneesmiddel per werkzame stof per tijdseenheid bepaald en gegroepeerd naar ATC code.

De hoeveelheid uitgescheiden onveranderd geneesmiddel is veelal lager dan de ingenomen hoeveelheid en is berekend met uitscheidingspercentages (of excretiefactoren) uit de literatuur.

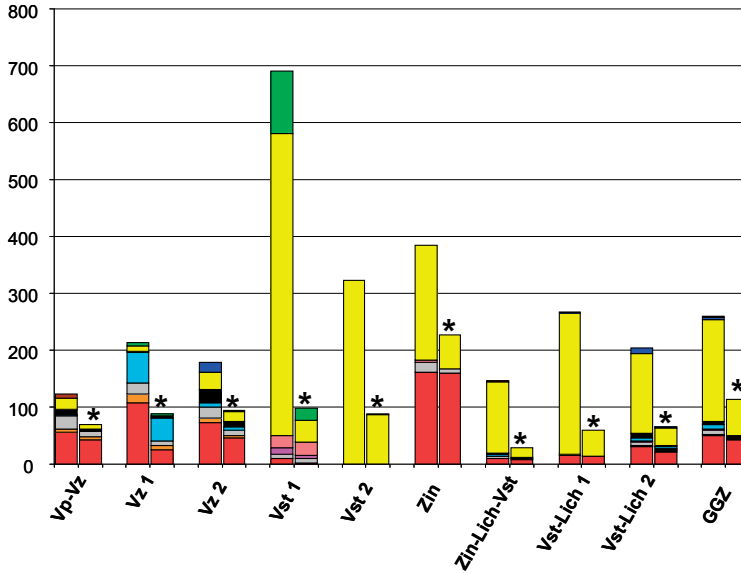
In schema:



In figuur B1.2 zijn de ingenomen en uitgescheiden hoeveelheden van de verschillende zorginstellingen in grammen per persoon per jaar weergegeven.

FIGUUR B1-2 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN WERKZAME STOFFEN PER ZORGINSTELLING IN GRAMMEN PER PERSOON PER JAAR MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIE FACTOREN. DE TOTALE HOEVEELHEDEN WERKZAME STOFFEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROUPEN. VZ= VERZORGINGSHUIS, VP= VERPLEEGHUIS, VST= VERSTANDELIJK GEHANDICAPT, LICH= LICHAAMELIJK GEHANDICAPT, ZIN= ZINTUIGLIJK GEHANDICAPT, GGZ= INSTELLING VOOR GEESTELIJKE GEZONDHEIDSZORG

Gram per persoon per jaar zonder en met * excretiefactor

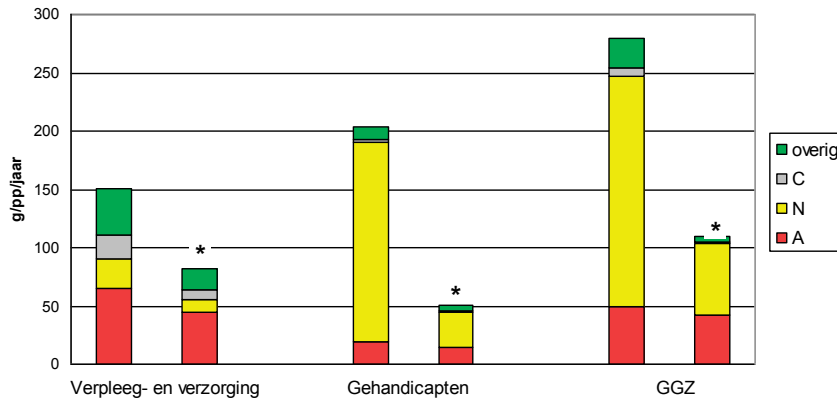


- S - Sensorische organen
- R - Ademhalingsstelsel
- P - Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents
- N - Zenuwstelsel
- M - Spier- en skeletstelsel
- L - Antineoplasie en immunomodulerende stoffen
- J - Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
- H - Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en geslachtshormonen
- G - Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen
- D - Dermatologica
- C - Cardiovasculair systeem
- B - Bloed en bloedvormende organen
- A - Spijsverteringsstelsel en metabolisme

Op basis van deze gegevens zijn de volgende kentallen voor de verschillende typen zorginstellingen in gram per persoon per jaar afgeleid (zie figuur B1-3):

FIGUUR B1-3 AFGELEIDE KENTALLEN VOOR WERKZAME STOFFEN INNAME (LINKERKOLOMMEN) EN WERKZAME STOFFEN UITSCHIEDING (EMISSIE, BEREKEND OP BASIS VAN EXCRETIEFACTOREN) (RECHTERKOLOMMEN) PER PERSOON PER JAAR VOOR DRIE HOOFDTYPEN INSTELLINGEN. A (MIDDELEN VOOR SPIJSVERTERINGSSTELSEL EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (MIDDELEN VOOR HET ZENUWSTELSEL)

Inname en emissie*



	verpleeg- en verzorging	gehandicapt en	GGZ
Gemiddelde inname g/pp/j	151	204	260
A	65	19	50
N	25	171	197
C	21	3	* 7
Overig	40	11	25
Gemiddelde emissie g/pp/j	82	51*	113
A	44	14	42
N	12	31	62
C	8	1	2
overig	18	5	7

- bij de verpleeg- en verzorgingshuizen zijn de middelen voor het spijsverteringsstelsel (A) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en van deze groep de middelen voor diabetici;
- bij de instellingen voor gehandicapten en de GGZ instellingen zijn de middelen uit de groep van middelen voor het zenuwstelsel (N) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en hiervan de anti-epileptica voor de gehandicapten en de anti-depressiva en kalmeringsmiddelen voor de GGZ instelling.

Milieurisico

T.a.v. het milieurisico ten gevolge van geneesmiddelen in het algemeen wordt het volgende opgemerkt:

- acute effecten zijn onwaarschijnlijk;
- specifieke effecten kunnen bij alle stofgroepen al optreden bij zeer lage concentraties;
- combinatie effecten zijn nauwelijks onderzocht;
- standaard risicobeoordeling (afleiding van normen) biedt geen bescherming tegen specifieke effecten;
- er is behoefte aan metingen die een totaaleffect meten van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme.

Een indicatie welke stoffen vanuit de tien geïnventariseerde zorginstellingen mogelijk de meeste aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is gebaseerd op de therapeutische sterkte van de middelen. Zo kan het milieurisico van stoffen die in een relatief grote hoeveelheid worden ingenomen en uitgescheiden, toch laag zijn wanneer een grote hoeveelheid nodig is om een therapeutisch effect te bewerkstelligen.

De middelen met een hormonaal effect (o.a. de pil), de middelen voor het zenuwstelsel en furosemide (antidiureticum (plaspil)) veroorzaken een relatief hoog potentieel milieurisico in het effluent van de zorginstelling. Bij de beoordeling van het daadwerkelijke milieurisico naar het oppervlaktewater dient ook het verwijderingsrendement voor de verschillende geneesmiddelen in de rwzi betrokken te worden. Deze zal worden afgeleid uit de metingen in fase B van het onderzoek.

Aanbevelingen

Op basis van de inventarisatie van geneesmiddelen bij tien zorginstellingen is een lijst van 15 geneesmiddelen opgesteld die bij de meeste instellingen uitgescheiden worden. Aanbevolen is bij de commerciële laboratoria deze werkzame stoffen op te nemen in hun standaard analysepakketten.

De verzamelde gegevens in deze studie zijn gebaseerd op inventarisaties en berekeningen. Om de afgeleide kentallen te staven, is het van belang metingen uit te voeren naar de daadwerkelijke emissies. Immers alleen metingen geven goede informatie over de daadwerkelijke excretie in een instelling. De metingen bieden samen met de gegevens uit voorliggende studie de mogelijkheid tot het beter onderbouwen van kentallen van emissie van werkzame stoffen uit specifieke instellingen en tot extrapolatie naar andere instellingen van hetzelfde type.

BIJLAGE 2

ANALYSEPAKKETTEN ZORG EN VER(G) HULDE PILLEN

ANALYSEPAKKET ZORG PROJECT (OMEGAM)

Onderstaande analyses zijn uitgevoerd door het laboratorium van Omegam te Amsterdam.

Pakketoverzicht

GENEESMIDDELEN PAKKET 1						
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.	
4013	Afvalwater			1 x OME 422		
	bezafibraat	41859-67-0	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	Q	
	chloramphenicol	56-75-7	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	clofibrinezuur	882-09-7	0.01 µg/l	metaboliët	-	
	cloxaciline	61-72-3	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	diclofenac	15307-86-5	0.01 µg/l	pijnstillër	Q	
	dicloxaciline	3116-76-5	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	fenoprofen	31879-5-7	0.01 µg/l	anti reumaticum	Q	
	gemfibrozil	25812-30-0	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	Q	
	ibuprofen	15687-27-1	0.01 µg/l	pijnstillër	-	
	indomethacine	53-86-1	0.02 µg/l	pijnstillër	-	
	ketoprofen	22071-15-4	0.01 µg/l	pijnstillër / anti reuma	-	
	nafcilline	147-52-4	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	naproxen	22204-53-1	0.02 µg/l	pijnstillër	Q	
	oxacilline	66-79-5	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	sulfamethoxazol	723-46-6	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	tolfenaminezuur	13710-19-5	0.01 µg/l	anti reumaticum	Q	
	(16 verbindingen)					

Q Deze verrichting maakt deel uit van de RVA-erkenning van Omegam Laboratoria voor de matrix oppervlaktewater.

GENEESMIDDELEN PAKKET 2						
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.	
4014	Afvalwater			1 x OME 422		
	17α-ethynylestradiol	57-91-0	0.5 µg/l	synthetisch hormoon	-	
	4-dimethylaminoantipyrine	58-15-1	0.05 µg/l	pijnstillër	Q	
	carbamazepine	298-46-4	0.01 µg/l	anti epilepticum	Q	
	clofibraat	637-07-0	0.02 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	coffaine	58-08-2	0.05 µg/l	diversen	-	
	cyclofosfamide	50-18-0	0.01 µg/l	cytostatica	Q	
	dapsone	80-08-0	0.05 µg/l	antibiotica	Q	
	erythromycine	114-07-8	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	fenazon	60-80-0	0.01 µg/l	pijnstillër	Q	
	fenofibraat	49562-28-9	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	fenoterol	13392-18-2	0.01 µg/l	bronchospasmolyticum	-	
	lincomycine	154-21-2	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	metoprolol	37350-58-6	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	monensin	17090-79-8	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	oestron	53-16-7	0.05 µg/l	natuurlijk hormoon	-	
	oleandomycine	7060-74-4	0.02 µg/l	antibiotica	-	
	pentoxifylline	6493-05-6	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	primidon	125-32-7	0.01 µg/l	anti epilepticum	Q	
	progesteron	57-83-0	0.01 µg/l	natuurlijk hormoon	Q	
	propranolol	318-98-9	0.01 µg/l	hart en vaatmiddel	Q	
	roxithromycine	80214-82-1	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	spiramycine	8025-81-8	0.05 µg/l	antibiotica	-	
	sulfadimidine	57-68-1	0.05 µg/l	antibiotica	-	
	tiamuline	55297-95-5	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	trimethoprim	738-70-5	0.02 µg/l	antibiotica	Q	
	(25 verbindingen)					

Q Deze verrichting maakt deel uit van de RVA-erkenning van Omegam Laboratoria voor de matrix oppervlaktewater.

GENEESMIDDELEN PAKKET 3					
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.
5686	Afvalwater			1 x OME 422	
	clarithromycine	81103-11-9	0.05 µg/l	antibiotica	-
	furazolidon	67-45-8	0.1 µg/l	antibiotica	-
	lidocaine	137-58-6	0.01 µg/l	pijnstiller	-
	sotalol	3930-20-9	0.05 µg/l	hart en vaatmiddel	-
	sulfadimethoxine	122-11-2	0.01 µg/l	antibiotica	-
	<i>(5 verbindingen)</i>				
GENEESMIDDELEN PAKKET 4					
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.
5692	Afvalwater			1 x OME 422	
	sulfachloorpyridazine	80-32-0	0.1 µg/l	antibiotica	-
	sulfaquinoxaline	59-40-5	0.05 µg/l	antibiotica	-
	<i>(2 verbindingen)</i>				
GENEESMIDDELEN PAKKET 5					
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.
5693	Afvalwater			1 x OME 422	
	azitromycine	83905-01-5	0.05 µg/l	antibiotica	-
	<i>(1 verbinding)</i>				
EXTRA GENEESMIDDELEN ONDERZOEKSPLAN					
art.nr	matrix / verbindingen	CAS.nr	rap.grens	verpakking / toepassing	accr.
4813	Afvalwater			1 x OME 422	
	acetylcysteine	616-91-1	- µg/l	-	-
	metformine	1115-70-4	- µg/l	-	-
	dipyridamol	85-32-2	- µg/l	-	-
	furosemide	54-31-9	- µg/l	-	-
	valproïnezuur	1069-66-5	- µg/l	-	-
	levatiracetam	102767-28-2	- µg/l	-	-
	flucloziline	5250-39-5	- µg/l	-	-
	metronidazol	443-48-1	- µg/l	-	-
	levothyroxine	51-48-9	- µg/l	-	-
	vigabatrine	60643-86-9	- µg/l	-	-
	gabapentine	60142-96-3	- µg/l	-	-
	pipamperon	2448-68-2	- µg/l	-	-
	<i>(12 verbindingen)</i>				

ONDERZOEK NIEUWE WERKZAME STOFFEN

T.b.v. de werkzame stoffen die in het kader van het ZORG project zijn uitgevoerd (zie tabel extra werkzame stoffen onderzoeksplan hierboven) heeft eerst een onderzoek plaatsgevonden om na te gaan in hoeverre deze werkzame stoffen kwantitatief te bepalen zijn. De resultaten van dit onderzoek door Omegam zijn hieronder weergegeven.

TABEL

ANALYSEMOGELIJKHEDEN AANVULLEND ANALYSEPAKKET T.B.V. DEZE STUDIE.

Geneesmiddel	Analysemogelijkheid
Acetylcysteïne	Semi-kwantitatief bepaaldmogelijk
Metformine	Semi-kwantitatief bepaaldSemikwantitatief mogelijk
Dipyramidol	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk
Fuosemide	Analytisch niet mogelijk te bepalen gelukt
Valproïnezuur	Analytisch niet mogelijk te bepalenAnalytisch niet gelukt
Levetiracetam	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk
Flucloaxilline	Analytisch niet mogelijk te bepalenAnalytisch niet gelukt
Metronidazol	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk
Levothyroxine	Lost niet op, nalytisch niet mogelijk te bepalenen daarom analytisch niet gelukt
Vigabatrine	Semi-kwantitatief bepaaldSemikwantitatief mogelijk
Gabapentine	Semi-kwantitatief bepaaldSemikwantitatief mogelijk
Pipamperon	Kwantitatief bepaaldve bepaling mogelijk
Clozapine	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk
Oxazepam	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk
Quetiapine	Kwantitatief bepaaldKwantitatieve bepaling mogelijk

ANALYSEPAKKET VERG(H)ULDE PILLEN PROJECT (TZW DUITSLAND)

analgetica, antipyretica, antiphlogistica, antirheumatica	analgetica	antibiotica
indometacine	dimethylaminophenazone	azithromycin
phenacetin (alleen Isala Klinieken)	phenazone	clarithromycin
diclofenac	propyphenazone	anhydro-erythromycin
ibuprofen		oleandomycin
fenoprofen	bètablokkers	roxithromycin
ketoprofen	atenolol	spiramycin
naproxen	betaxolol	tylosin
	bisoprolol	sulfadiazine
	metoprolol	sulfadimidine
anticholesterolmiddelen	pindolol	sulfamerazine
bezafibrate	propranolol	sulfamethoxazole
clofibril acid	sotalol	sulfapyridine
etofibrate		amoxicillin
fenofibrate	broncholitica	cloxacillin
fenofibril acid	clenbuterol	dicloxacillin
gemfibrozil	salbutamol	nafcillin
simvastatin	terbutaline	oxacillin
		penicillin G
anti-epileptica	cytostatica	penicillin V
carbamazepine	cyclophosphamide	chloraamphenicol
Venlafaxine (alleen Refaja Stadskanaal)	ifosfamide	dapsone
		furazolidone
vaatverwijders	röntgencontrastmiddelen	metronidazole
pentoxifylline	Amidotrizoic acid	ronidazole
	Iodipamide	trimethoprim
pijnstillers	Ioexol	virginiamycin
diazepam	Iomeprol	clindamycin
	Iopamidol	chlorotetracycline
	Iopanoic acid (niet bij Isala)	Doxycycline
	Iopromide	Meclocycline
	Iotalamic acid	Oxytetracycline
	Ioxaglic acid	Tetracycline
	Ioxitalamic acid	Ciprofloxacin
		Enoxacin
	zware metalen (cytostatica/ röntgencontrastmiddelen)	Enrofloxacin
	Pt	Norfloxacin
	Gd	ofloxacin
	Ba	
		Cefaclor (alleen Stadskanaal)
		Cefadroxil (alleen Stadskanaal)
		Cefalexin (alleen Stadskanaal)
		Cefixim (alleen Stadskanaal)
		Ceftiofur (alleen Stadskanaal)
		Ceftriaxon (alleen Stadskanaal)
		Cefuroxim (alleen Stadskanaal)

BIJLAGE 3

INVENTARISATIE INGENOMEN EN
UITGESCHEIDEN WERKZAME STOFFEN PER
INSTELLING

VERPLEEG- EN VERZORGINSTELLINGEN

Tehuizen waar inname geneesmiddelen is geïnventariseerd (voor Vp-Vz en Vz-2, zie Bureau-studie deel A; toelichting codering, zie tabel 3-1). Het zijn per instelling de werkzame stoffen die 90 % van de vrachten ingenomen en uitgescheiden werkzame stoffen bepalen. Vrachten uitgedrukt in g/p/j.

ATC-code	Stofnaam	Vp-Vz	Vp-Vz	Vz-2	Vz-2	Verzorgings huis A & M	Verzorgings huis A & M	Verpleeg- en verzorgings huis R & O	Verpleeg- en verzorgings huis R & O	Verpleeg huis S	Verpleeg huis S
aantal cliënten		155	155	21	21	72	72	95	95	62	62
		inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j
ATC-code	Stofnaam										
A02BC01	Omeprazol					1,22	0,23				
A02BC02	Pantoprazol							0,11	0,03		
A02BC02	Pantozol	3,06	0,77								
A02BC05	Esomeprazol					1,14	1,12			1,04	1,04
A02BC05	Esomeprazole							0,04	0,04		
A03FA03	Domperidon	1,13	0,90								
A07EC02	Mesalazine					15,21	3,19				
A10BA02	Metformine	40,27	40,27	41,50	41,50	50,51	50,51	0,27	0,27	16,15	16,15
A10BB04	Tolbutamide	9,42	0,47	26,43	1,32	5,07	0,25			4,21	0,21
A10BB10	Gliclazide			1,70	1,53	1,22	1,10				
B01AC04	Clopidogrel							0,04	0,04		
B01AC06	Acetylsalicylzuur					8,21	0,66				
B01AC07	Dipyramidol									0,93	0,93
B01AC07	Dipyridamol	5,89	5,89			14,00	12,35				
B01AC08	Carbasalaatcalcium							0,32	0,32		
B01AC08	Dipyridamol			4,49	4,49						
C01BD01	amiodaron							0,11	0,05		
C01DA08	Isosorbidedinitraat					3,42	0,10				
C01DA08	Isosorbidenitraat									0,63	0,02
C01DA14	Isosorbidemnonitraat							0,12	0,00		
C03AA03	Hydrochlorothiazide	0,41	0,41								
C03AA03	Hydrochlorothiazid							0,02	0,02		
C03CA01	Furosemide	3,39	3,39	5,28	5,28	1,93	1,93	0,27	0,27	0,57	0,57
C03DA01	Spironolactone					1,18	0,00	0,09	0,08		
C07AA07	Sotalol	0,57	0,57			9,63	9,63	0,05	0,05	1,08	1,08
C07AB02	Metoprolol	6,24	0,69			5,18	0,57	0,27	0,03		
C07AB02	Metropolol									1,01	0,11
C07AB08	Celprolol							0,11	0,11		
C08DA01	Verapamil									0,54	0,11
C08DB01	Diltiazem							0,08	0,00		
C09AA02	Captopril			3,24	1,46						
C09CA01	Losartan					2,53	1,62				
C09CA03	Valsartan	0,75	0,75								
C09CA04	Irbesartan							0,09	0,00		
C10AA01	Simvastine					1,10	0,10				
C10AA06	Atorvastatine			0,89	0,89						
H03AA01	Levothyroxine							0,03	0,03		
J01AA02	Doxycycline							0,05	0,05		
J01CA04	Amoxicillin							0,14	0,10		
J01CA04	Amoxicilline			2,02	1,52						
J01CF06	Flucloxacilline			1,73	1,29						
J01CR02	Clavulaanzuur					5,43	3,26				
J01CR02	Clavulanic Acid							0,03	0,02		
J01FA09	Clarithromycin							0,14	0,05		
J01MA02	Ciprofloxacin					1,27	0,85				
J01MA02	Ciprofloxacine									4,43	2,97
J01MA06	Norfloxacin	0,94	0,59								
J01XX05	Methenamine									7,57	5,30
J02AC01	Fluconazol							0,08	0,01		
M01AE02	Ibuprofen			17,38	5,21						
M01AE02	Naproxen					1,27	0,09				
M04AA01	Allopurinol	4,24	1,19					0,08	0,02	1,26	0,35
M05BA04	Alendroninezuur							0,04	0,02		
M05BX04	Strontiumranelaat			4,52	4,52						
M09AA01	Hydrokinine	2,12	2,12								
N02AX02	Tramadol					4,06	1,01	0,05	0,01		
N03AB02	Fenytoin					2,03	0,30				
N03AF01	Carbamazepine	4,47	0,54								
N03AF02	Oxcarbazepine					17,38	0,17				
N03AG01	Valproinezuur							0,14	0,01		
N03AG01	Valproïnezuur					14,26	0,57			4,54	0,18
N03AX12	Gabapentine					4,56	4,56			3,53	3,53
N03AX14	Levetiracetam	2,35	2,24	11,74	11,15						
N03AX16	Pregabalin	1,41	1,38	1,48	1,45						
N04BA01	Levodopa					7,60	0,08			1,35	0,13
N05AD05	Pmpamperon									0,54	0,54
N05CD07	Temazepam	0,71	0,64								
N06AB06	Sertraline									0,63	0,06
N06AX05	Trazodon									0,42	0,42
N06AX11	Mirtazapine							0,05	0,05		
N07CA01	Betahistine			0,91	0,86	0,78	0,74				
R03DA04	Theophylline							0,07	0,01		
R05CB01	Acetylcysteine			16,80	3,70	2,17	0,02	0,16	0,00	8,07	1,78
S01XA08	Acetylcysteine	7,06	1,55								

GGZ INSTELLINGEN

Tehuizen waar inname werkzame stoffen is geïnventariseerd (voor GGZ, zie Bureaustudie deel A; toelichting codering, zie tabel 3-1). Het zijn per instelling de werkzame stoffen die 90 % van de vrachten ingenomen en uitgescheiden werkzame stoffen bepalen. Vrachten uitgedrukt in g/p/j.

ATC-code	Stofnaam	GGZ	GGZ	GGZ D	GGZ D	GGZ V & E	GGZ V & E
antal cliënten		524	524	650	650	683	683
		inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j
A02BC02	Pantozol	4,00	1,00				
A02BC05	Esomeprazol			0,10	0,10		
A10BA02	Metformine	39,50	39,50	0,06	0,06	36,60	36,60
B01AC07	Dipyridol	1,90	1,90				
C04AD03	Pentoxifylline			0,27	0,02		
C07AA05	Propranolol					0,59	0,03
C07AB02	Metoprolol					1,46	0,16
C09CA03	Valsartan			0,17	0,17		
C10AB04	Gemfibrozil			0,39	0,02		
H03AA01	Levothyroxine					1,46	1,46
J01CA04	Amoxicilline	1,20	0,93	1,30	0,98		
J01CE05	Feneticilline			0,26	0,16		
J01CF05	Flucloxacilline			2,92	2,19		
J01CR02	Clavulaanzuur			0,87	0,52		
J01EE01	Co-trimoxazol	2,60	1,54	2,45	1,49		
J01FF01	Clindamycine			0,63	0,13		
J01MA06	Norfloxacin			0,58	0,36		
J01XE01	Nitrofur			0,15	0,06		
L01BC06	Capecitabine			1,25	0,04		
M01AB05	Diclofenac			0,22	0,04		
M01AE01	Ibuprofen			3,05	0,91	5,86	1,76
M01AE02	Naproxen			2,29	0,16	3,66	0,26
M05BX	Strontiumranelaat	0,90	0,85				
N03AF01	Carbamazepine	9,20	1,11	0,32	0,04	7,32	0,88
N03AG01	Valproïnezuur	64,80	2,59	4,87	0,19	73,21	2,93
N03AX11	Topiramaat			0,17	0,13		
N03AX12	Gabapentine			0,22	0,22		
N03AX14	Levetiracetam	5,70	5,39				
N05AA02	Levomepromazine			0,21	0,02		
N05AD05	Pipamperon	1,10	1,09	0,56	0,56	3,66	3,66
N05AF05	Zuclopentixol	1,30	1,22	0,25	0,24		
N05AH02	Clozapine	18,80	1,88	0,47	0,05	14,64	1,46
N05AH03	Olanzapine			0,47	0,16		
N05AH04	Quetiapine	13,20	1,32	1,18	0,12	8,78	0,88
N05AN01	Lithium	30,64	30,64	0,29	0,29		
N05BA04	Oxazepam			1,26	0,19	2,93	0,44
N05BA05	Clorazepinezuur			0,43	0,22		
N05CD07	Temazepam			0,08	0,07		
N06AA10	Nortriptyline	1,10	1,08				
N06AB04	Citalopram	1,10	1,05				
N06AX05	Trazodon			0,10	0,10		
N06AX12	Bupropion			0,27	0,01		
N06BA04	Methylfenidaat			0,29	0,00		
N07BB01	Disulfiram			0,36	0,07		
N07BB03	Acamprosaat	8,54	8,54				
P01AB01	Metronidazol			0,19	0,06		
R05CB01	Acetylcysteïne			7,86	0,08		
R06AD02	Promethazine			0,16	0,16		

INSTELLINGEN VOOR GEHANDICAPTEN

Tehuizen waar inname werkzame stoffen is geïnventariseerd (voor Zin-Lich-Vst, Vst-Lich 1 en 2, zie Bureaustudie deel A; toelichting codering, zie tabel 3-1). Het zijn per instelling de werkzame stoffen die 90 % van de vrachten ingenomen en uitgescheiden werkzame stoffen bepalen. Vrachten uitgedrukt in g/p/j.

ATC-code	Stofnaam	Zin-lich-Vst	Zin-lich-Vst	Vst-Lich 1	Vst-Lich 1	Vst-Lich 2	Vst-Lich 2	Verstandelijk gehandicapten BD	Verstandelijk gehandicapten BD	Lichame lijk gehandicapten RL	Lichame lijk gehandicapten RL
aantal clients		338	338	360	360	675	675	260	260	194	194
		inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	berekende uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	bereken de uitscheiding g/p/j	inname g/p/j	bereken de uitscheiding g/p/j
A02BA02	Ranitidine					0,94	0,60				
A02BC01	Omeprazole							6,30	1,20		
A02BC03	Lansoprazol					1,05	1,05				
A02BC05	Esomeprazol	2,30	0,58					0,58	0,58		
A03AA04	Mebeverine	0,65	0,65								
A03FA03	Domperidon	0,22	0,18					0,96	0,77		
A07EC02	Mesalazine					2,33	0,49				
A09AA02	Pancreatine					1,25	1,25				
A10BA02	Metformine	5,60	5,60	11,68	11,68	17,31	17,31	11,32	11,32		
A10BB04	Tolbutamide					5,89	0,29	1,90	0,10		
B01AB06	Nadroparine					0,42	0,42				
B01AC07	Dipyramidol							1,01	1,01		
B01AC07	Dipyridamol					1,14	1,14				
B02AA02	Tranexaminezuur									5,64	5,36
C01BA03	Disopyramide							0,95	0,76		
C03CA01	Furosemide					0,42	0,42	1,00	1,00		
C07AA07	Sotalol	0,16	0,16								
C07AB03	Atenolol	0,48	0,40								
G03AA07	Levonorgestrel					0,31	0,31				
G04BD02	Flavoxaat					0,52	0,30				
H03AA01	Levothyroxine					0,29	0,29				
J01CA04	Amoxicilline	0,47	0,35			0,85	0,64	5,52	2,10	34,69	26,02
J01CF05	Flucloxacilline	0,36	0,27								
J01CR02	Clavulaanzuur					3,12	2,25				
J01EE01	Co-trimoxazol	0,55	0,33							4,52	2,71
J01FA10	Azithromycine									3,29	0,20
J01MA02	Ciprofloxacine	0,62	0,42					0,67	0,45		
J01MA06	Norfloxacin					0,47	0,29	2,13	1,43		
J05AB11	Valaciclovir							2,31	0,02		
M01AE01	Ibuprofen	0,52	0,16			2,13	0,64				
M01AE02	Naproxen									5,59	0,39
M03BX01	Baclofen	0,38	0,30			0,92	0,74				
M03CA01	Dantroleen	0,25	0,13								
N03AA02	Fenobarbital	1,21	0,52			0,82	0,35				
N03AB02	Fenytoïne	2,30	0,34			1,97	0,30	1,85	0,13		
N03AD01	Ethosuximide	0,87	0,17								
N03AF01	Carbamazepine	31,46	3,78	61,00	7,31	39,38	4,73	61,75	7,41	11,66	1,40
N03AF02	Oxcarbazepine							11,82	0,12	6,77	0,13
N03AG01	Valproïnezuur	64,58	2,58	118,00	4,71	67,89	2,72	106,58	4,26	26,06	1,04
N03AG04	Vigabatrine			10,00	6,81						
N03AX09	Lamotrigine	2,79	0,45	8,00	1,32	2,32	0,37	1,87	0,19	2,87	0,29
N03AX10	Taloxa	0,38	0,19								
N03AX11	Topiramaat							1,63	0,82		
N03AX12	Gabapentine					4,72	4,72				
N03AX14	Levetiracetam	5,80	5,51	18,00	16,96	7,43	7,05	27,17	25,81	50,55	48,02
N03AX16	Pregabaline					0,66	0,64	0,92	0,91		
N04BA01	Levodopa							6,28	0,63		
N05AD05	Pipamperon	1,12	1,12	5,12	5,12	4,43	4,42	6,17	6,17		
N05AN01	Lithium	1,08	1,08			3,38	3,38	2,95	2,95		
N06AB04	Citalopram	0,57	0,56								
P01BA02	Hydroxychloroquine					0,35	0,26			2,26	1,69
R05CB01	Acetylcysteïne					8,22	1,81	1,80	0,02		
R06AD02	Promethazine							1,90	1,90		
R06AX26	Fexofenadine					0,38	0,38				
S01EC01	Acetazolamide	0,38	0,30								
V03AE02	Sevelamer									30,19	15,09

BIJLAGE 4

GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN PER ZORGINSTELLING

VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

		Verzorgingshuis A & M	Verpleeg- & verzorgingshuis R & O	Verpleeg- & verzorgingshuis H & A	Verpleeghuis S
Aantal cliënten		72	95	98	62
ATC-code	Stofnaam	g/p/j	g/p/j	g/p/j	g/p/j
A10BA02	Metformine	14,73	39,27	34,57	8,53
B01AC07	Dipyridamol	0,34	2,07	1,11	0,47
C01BB01	Lidocaïne	0,00		0,09	0,00
C07AA07	Sotalol	0,12	1,73	0,40	0,93
C07AB02	Metoprolol	0,43	0,68	0,74	0,14
C10AB02	Bezafibraat	0,77			
C10AB04	Gemfibrozil	0,36			0,99
D10AX05	Dapson	1,68	2,42	1,23	
J01EA01	Trimethoprim	0,12			0,11
J01EC01	Sulfamethoxazol	0,47			
M01AB05	Diclofenac	0,12		0,22	0,00
M01AE01	Ibuprofen	1,17	0,00	0,05	0,17
M01AE02	Naproxen	2,39			0,00
M01AE03	Ketoprofen	0,09			0,00
N03AF01	Carbamazepine	0,59		1,21	0,00
N03AX12	Gabapentine	1,68	0,02	0,03	0,30
N03AX14	Levetiracetam	4,36		1,54	
N05AD05	Pipamperon	0,33	0,02	0,02	0,02
N05AH02	Clozapine	1,82	0,00	0,05	0,00
N05AH04	Quetiapine	0,47		0,01	0,01
N05BA04	Oxazepam	3,06	0,38	0,06	0,06
totaal		35,10	46,60	41,32	11,74
totaal min metformine		20,37	7,33	6,75	3,22

A & M	Aa en Maas
R & O	Roer en Overmaas
H & A	Hunze en Aas
S	Scheldestromen

GGZ INSTELLINGEN

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

		GGZ D	GGZ V & E
Aantal cliënten		650	683
ATC-code	Stofnaam	g/p/j	g/p/j
A10BA02	Metformine	9,04	25,68
B01AC07	Dipyridamol	0,21	0,16
C01BB01	Lidocaïne	0,00	0,01
C04AD03	Pentoxifylline		
C07AA05	Propanolol		
C07AA07	Sotalol	0,07	0,05
C07AB02	Metoprolol	0,27	0,24
C10AB01	Clofibraat		
C10AB01	Clofibrinezuur		
C10AB02	Bezafibraat		0,17
C10AB04	Gemfibrozil	0,47	
C10AB05	Fenofibraat	0,22	
D10AX05	Dapson		
G01AX06	Furazolidon		
G03CA01	17a-ethynylestradiol		
G03CA07	Oestron		
G03DA04	Progesteron		
J01EA01	Trimethoprim	0,08	0,04
J01EC01	Sulfamethoxazol	0,29	0,28
J01FA09	Clarithromycine		
J01FA10	Azitromycine		0,02
L01AA01	Cyclofosfamide		
M01AB05	Diclofenac	0,07	0,03
M01AE01	Ibuprofen	0,72	0,95
M01AE02	Naproxen	1,46	1,58
M01AE03	Ketoprofen	0,05	0,03
M01AE04	Fenoprofen		
N02BB01	Fenazon		
N03AA03	Primidon		1,79
N03AF01	Carbamazepine	0,36	0,13
N03AX12	Gabapentine	1,03	1,94
N03AX14	Levetiracetam	2,68	0,13
N05AD05	Pipamperon	0,20	0,36
N05AH02	Clozapine	1,11	1,47
N05AH04	Quetiapine	0,29	0,35
N05BA04	Oxazepam	1,88	1,50
Totaal		20,50	36,89
Totaal min metformine		11,46	11,22

D	Waterschap de Dommel
V & E	Waterschap Vallei en Eem

INSTELLINGEN VOOR GEHANDICAPTEN

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

		Verstandelijk gehandicapten	Lichamelijk gehandicapten
		BD	RL
aantal cliënten		260	194
ATC-code	Stofnaam	g/p/j	g/p/j
A10BA02	Metformine	9,72	1,21
B01AC07	Dipyridamol	1,02	0,01
C01BB01	Lidocaïne	0,00	0,00
C07AA07	Sotalol	0,70	0,04
C07AB02	Metoprolol	0,32	0,08
C10AB01	Clofibraat		0,05
C10AB02	Bezafibraat		0,02
C10AB04	Gemfibrozil	0,05	
G03DA04	Progesteron		
J01EA01	Trimethoprim	0,04	0,13
J01EC01	Sulfamethoxazol	0,50	0,01
M01AB05	Diclofenac	0,16	0,02
M01AE01	Ibuprofen	1,05	0,19
M01AE02	Naproxen	0,58	0,80
M01AE03	Ketoprofen	0,02	
N03AA03	Primidon	0,46	
N03AF01	Carbamazepine	1,68	0,35
N03AX12	Gabapentine	0,09	1,12
N03AX14	Levetiracetam	5,40	6,26
N05AD05	Pipamperon	0,49	0,12
N05AH02	Clozapine	0,10	0,02
N05AH04	Quetiapine	0,08	0,02
N05BA04	Oxazepam	0,46	
Totaal		22,93	10,45
Totaal min metformine		13,21	9,24

BD Waterschap Brabantse Delta
RL Waterschap Rivierenland

BIJLAGE 5

GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN PER WOONWIJK

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

aantal bewoners	Aa en Maas Woonwijk Haps gram/persoon/jaar	Roer en Overmaas Woonwijk Bochtolz gram/persoon/jaar	Hunze en Aa's Woonwijk Musselkanaal gram/persoon/jaar	Hunze en Aa's Woonwijk Mussel gram/persoon/jaar	Zeeuwse Eilanden Woonwijk Oud Vossemeer gram/persoon/jaar	Dommel Woonwijk Bokel en Schaft gram/persoon/jaar	Vallei en Eem Woonwijk Vathorst gram/persoon/jaar	Rivierland Woonwijk Jonkerhof gram/persoon/jaar
ATC-code	Stofnaam	2620	5440	2277	2535	700	13000	96
A10BA02	Metformine	8,12	4,3	4,50	6,13	9,23	2,98	0,07
B01AC07	Dipyridamol	0,25	0,1	0,17	0,18	0,28	0,06	
C01BB01	Lidocaine	0,01		0,01	0,02	0,01	0,01	
C04AD03	Pentoxifylline							0,00
C07AA05	Propanolol	0,12	0,2	0,11	0,18	0,14	0,05	0,01
C07AA07	Sotalol	0,18	0,2	0,22	0,04	0,21	0,07	0,36
C07AB02	Metoprolol							0,01
C10AB01	Clofibraat							0,00
C10AB02	Bezafibraat	0,00	0,0			0,01	0,00	0,00
C10AB04	Gemfibrozil	0,0	0,0	0,04	0,02		0,02	0,00
C10AB05	Fenofibraat							0,00
D10AX05	Dapson							0,02
G03CA01	17a-ethynylestradiol							0,01
G03CA06	Furazolidon							0,01
G03CA07	Oestron							0,01
G03DA04	Progesteron							0,01
J01EA01	Trimethoprim	0,06	0,1			0,07	0,01	0,01
J01EC01	Sulfamethoxazol	0,02	0,0	0,01	0,01	0,02	0,05	0,00
J01FA09	Clarithromycine							0,01
J01FA10	Azitromycine							0,01
L01AA01	Cyclofosfamide	0,03	0,0	0,03	0,02	0,03	0,01	0,03
M01AB05	Diclofenac	0,58	0,3	0,25	0,53	0,66	0,66	0,16
M01AE01	Ibuprofen	0,95	0,1	0,20	0,47	1,08	0,38	0,31
M01AE02	Naproxen	0,03				0,03		
M01AE03	Ketoprofen							
M01AE04	Fenoprofen							
N02BB01	Fenazon		0,0					
N03AA03	Primidon							
N03AF01	Carbamazepine			0,06	0,01		0,02	
N03AX12	Gabapentine		0,0	0,06	0,06		0,19	
N03AX14	Levetiracetam	0,05	0,0	0,14	0,23	0,05	0,10	0,02
N05AD05	Piampéron		0,0	0,01	0,01		0,01	
N05AH02	Clozapine	0,01		0,01	0,01	0,01	0,02	0,25
N05AH04	Quetiapine	0,01	0,0	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01
N05BA04	Oxazepam		0,0	0,02	0,03		0,03	
P01AB01	Metronidazol		0,0		0,03		0,01	
 totaal		10,41	5,53	5,86	7,97	11,84	4,67	1,54
 totaal min metformine		2,29	1,22	1,36	1,84	2,61	1,68	1,47

BIJLAGE 6

GEMETEN VRACHTEN WERKZAME STOFFEN IN INFLUENTEN EN EFFLUENTEN RWZI'S

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

Aantal inwoners	ATC-code	Stofnaam	Aa en Maas		Roer en Overmaas		Hunze en Aa's		Scheidestroom		Dommel		Vallei en Eem		Brabantse Delta		Rivierland	
			Influent RWZI	Land van Cuijk	Influent RWZI	Simpelveld	Influent RWZI	Stadskanaal	Influent RWZI	Tholen	Influent RWZI	Eindhoven	Influent RWZI	Amersfoort	Influent RWZI	Amarant	Influent RWZI	Groesbeek
gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar
85607	A10BA02	Mefiformine	6,93	16530	3,63	33701	10121	431000	192500	260	6,89	7,35	9,72	17409	6,89			
0,21	B01AC07	Dipyridamol	0,01	0,88	0,21	0,88	0,24	0,21	0,15	1,02	0,22	0,15	1,02	0,22	0,01			
0,03	C01BB01	Lidocaine	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,00	0,01	0,02	0,00	0,01				
	C04AD03	Pentoxifylline																
	C07AA05	Propranolol																
0,11	C07AA07	Sotalol	0,32	0,09	0,46	0,19	0,19	0,11	0,08	0,70	0,17	0,08	0,70	0,17	0,02			
	C07AB02	Metoprolol		0,15		0,15	0,15	0,33	0,22	0,32	0,84	0,22	0,32	0,84	0,02			
	C10AB01	Clofibraat																
	C10AB01	Clofibrinezuur																
	C10AB02	Bezafibraat	0,02	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02	0,02	0,05	0,10	0,02	0,05	0,10	0,00			
	C10AB04	Gemfibrozil	0,11	0,02	0,10	0,07	0,07	0,11	0,05	0,05	0,10	0,05	0,05	0,10	0,00			
	C10AB05	Fenofibraat																
	D10AX05	Dapson																
	G01AX06	Furazolidon																
	G03CA01	17a-ethynylestradiol																
	G03CA07	Oestron																
	G03DA04	Progesteron																
0,01	J01EA01	Trimethoprim	0,08	0,06	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04	0,01	0,01	0,04	0,01				
	J01EC01	Sulfamethoxazol																
	L01AA01	Cyclofosfamide																
0,64	M01AB05	Diclofenac	0,04	0,02	0,05	0,02	0,02	0,05	0,02	0,16	0,01	0,02	0,16	0,01				
0,80	M01AE01	Ibuprofen	0,80	0,23	0,73	0,58	0,58	0,65	0,51	1,05	0,39	0,51	1,05	0,39				
0,01	M01AE02	Naproxen	0,01	0,18	0,93	0,44	0,44	0,82	0,43	0,58	0,48	0,43	0,58	0,48				
	M01AE03	Ketoprofen																
	M01AE04	Fenoprofen																
	N02BB01	Fenazon		0,00														
	N03AA03	Primidon																
0,05	N03AF01	Carbamazepine	0,05	0,02	0,06	0,03	0,03	0,05	0,04	0,46	0,09	0,04	0,46	0,09				
0,31	N03AX12	Gabapentine	0,31	0,11	0,19	0,34	0,34	0,32	0,17	1,68	0,28	0,17	1,68	0,28				
0,45	N03AX14	Levetiracetam	0,45	0,04	0,27	0,16	0,16	0,46	0,19	5,40	0,47	0,19	5,40	0,47				
	N05AD05	Pipamperon		0,09	0,60	0,04	0,04	0,01	0,01	0,49	0,71	0,01	0,49	0,71				
0,01	N05AH02	Clozapine	0,01	0,07	0,21	0,02	0,02	0,01	0,01	0,10	0,22	0,01	0,10	0,22				
0,02	N05AH04	Quetiapine	0,02	0,03	0,13	0,02	0,02	0,02	0,01	0,08	0,41	0,01	0,08	0,41				
	N05BA04	Oxazepam		0,02	0,10	0,02	0,02	0,02	0,07	0,46	0,10	0,07	0,46	0,10				
	totaal		10,14	4,72	13,55	8,52	10,37	9,39	22,93	12,46	5,58	2,04	13,21	5,58				
	totaal min mefformine		3,21	1,09	4,59	2,38	3,28	2,04	13,21	5,58								

De weergegeven vrachten (gram/persoon/jaar) zijn het gemiddelde van de berekende vrachten op basis van metingen van concentraties en debieten gedurende 24-uurs metingen op twee dagen.

Aantal inwoners	Aa en Maas	Roer en Overmaas	Hunze en Aa's	Zeeuwse Eilanden	Dommel	Vallie en Een	Brabantse Delta	Rivierland
ATC-code	Stofnaam	Effluent RWZI Land van Cuijk gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Simpelveld gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Staatskanaal gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Tholen gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Eindhoven gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Amersfoort gram/persoon/jaar	Effluent RWZI Groesbeek gram/persoon/jaar
		86607	16530	33701	10121	431000	192500	17409
		gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar	gram/persoon/jaar
A10BA02	Meformine	0,11	1,29	0,50	0,28	0,11	0,19	1,14
B01AC07	Dipyridamol	0,02		0,03		0,02		0,02
C01BB01	Lidocaine	0,02		0,01		0,02		0,01
C04AD03	Pentoxifylline							0,01
C07AA05	Propranolol							0,04
C07AA07	Sotalol	0,06	0,09	0,06	0,20	0,06	0,09	0,15
C07AB02	Metoprolol	0,22	0,15	0,16	0,11	0,23	0,21	0,58
C10AB01	Clofibraat							0,02
C10AB01	Clofibrinezuur							0,00
C10AB02	Bezafibraat	0,00	0,01	0,14	0,00	0,00	0,00	0,02
C10AB04	Gemfibrozil	0,02	0,01		0,02	0,02	0,02	0,08
C10AB05	Fenofibraat							0,00
D10AX05	Dapson							0,00
G01AX06	Furazolidon							0,06
G03CA01	17a-ethynylestradiol							0,02
G03CA07	Oestron							0,12
G03DA04	Progesteron							0,06
J01EA01	Trimethoprim	0,01			0,01	0,02	0,01	0,01
J01EC01	Sulfamethoxazol	0,01		0,01		0,01	0,01	0,02
J01FA09	Clarithromycine			0,01				
J01FA10	Azithromycine	0,01	0,00			0,02	0,01	0,02
L01AA01	Cyclofosfamide							
M01AB05	Diclofenac	0,03	0,02	0,03	0,01	0,03	0,02	0,01
M01AE01	Ibuprofen	0,00	0,02	0,02	0,01	0,00	0,00	0,02
M01AE02	Naproxen	0,02	0,08	0,03	0,01	0,02	0,01	0,06
M01AE03	Ketoprofen	0,00			0,00	0,00	0,01	
M01AE04	Fenoprofen							0,02
N02BB01	Fenazon	0,00				0,00		
N03AA03	Primidon							0,31
N03AF01	Carbamazepine	0,05	0,02	0,03	0,03	0,05	0,05	0,11
N03AX12	Gabapentine	0,21	0,11	0,15	0,27	0,22	0,15	0,34
N03AX14	Levetiracetam	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,06
N05AD05	Pipamperon			0,11	0,02	0,01	0,01	0,23
N05AH02	Clozapine	0,01	0,01	0,08	0,02	0,01	0,01	0,09
N05AH04	Quetiapine			0,04	0,01	0,04	0,01	0,11
N05BA04	Oxazepam	0,04	0,02	0,07	0,04	0,04	0,07	0,12
	totaal	0,88	1,91	1,50	1,07	0,90	0,90	3,54
	meformine	0,77	0,62	1,00	0,79	0,78	0,70	2,40

BIJLAGE 7

VERWIJDERINGSPERCENTAGES RWZI'S

Verwijderingspercentages (%) per RWZI. Bij iedere RWZI zijn de aangegeven percentages per geneesmiddel de gemiddelden van twee sets vrachtbepalingen (concentratie * debiet). In de gevallen dat er sprake was van een negatief verwijderingspercentage, is dit in bovenstaande tabel aangegeven met een 0* (nul met een sterretje). De verwijderingspercentages zijn bepaald van alle werkzame stoffen die boven de rapportagegrens zijn aangetroffen.

ATC-code	Stofnaam	Aa en Maas										Rivierland			
		Land van Cuijk	Simpelveld	Roer en Overmaas	Hunze en Aa's	Zeeuwse Eilanden	Dommel	Vallei en Eem	Brabantse Delta	Groosbeek	Breedeweg	Aantal metingen (n)	Gemiddelde verwijderingspercentage	(±SD)	
A10BA02	Metformine	98	55		94	95	98	98			93	83	8	89	15
B01AC07	Dipyridamol	94	100		97	100	94	100			96	90	8	96	4
C01BB01	Lidocaine	36			35	7	36	14			17	11	7	22	13
C03AB02	Bezafibraat												1	93	-
C04AD03	Pentoxifylline												1	22	-
C07AA05	Propanolol												1	0*	-
C07AA07	Sotalol	46	15			1	46	0*		15	12	7	19	19	
C07AB02	Metoprolol	31	8		65	27	31	7		19	24	8	26	18	
C10AB01	Clofibrat												1	0*	-
C10AB01	Clofibrinezuur												1	0	-
C10AB02	Bezafibraat	93	26			87		89		26	27	5	64	35	
C10AB04	Gemfibrozil	84	34		0*	73	84	63		26	19	8	48	32	
C10AB05	Fenofibraat												1	0	-
D10AX05	Dapson												1	0	-
G01AX06	Furazolidon												1	0	-
G03CA01	17 α -ethynylestradiol												1	81	-
G03CA07	Oestron												1	0*	-
G03DA04	Progesteron												1	0	-
J01EA01	Trimethoprim	0*				44	0*	0		0*	5	6	8	18	
J01EC01	Sulfamethoxazol	85				100	85	15		96		5	76	35	
J01FA10	Azitromycine	0	0					100				3	33	58	
L01AA01	Cyclofosfamide					100						1	100	-	
M01AB05	Diclofenac	39	8		28	36	39	0*		71	8	8	29	23	
M01AE01	Ibuprofen	99	87		98	99	99	99		91	96	8	96	5	
M01AE02	Naproxen	97	36		97	98	97	97		62	87	8	84	23	
M01AE03	Ketoprofen	61				50	61	46		28		5	49	13	
N02BB01	Fenazon		100									1	100	-	
N03AA03	Primidon		0									2	17	24	
N03AF01	Carbamazepine	10	7		49	0*	10	0*		34		2	9	17	
N03AX12	Gabapentine	32	3		21	20	32	13		0*	0*	8	15	13	
N03AX14	Levetiracetam	97	27		90	84	97	93		98	87	8	84	24	
N05AD05	Pipamperon		77		81	22	81	100		0*	68	6	56	39	
N05AH02	Clozapine		79		80	29	34	34		56	59	6	56	21	
N05AH04	Quetiapiine	100	79		84	76		100		100	72	7	87	12	
N05AN01	Lithium	0	2		27	100	0	15		0*	8	1	15	-	
N05BA04	Oxazepam							5				8	18	34	

BIJLAGE 8

RESULTATEN ER- EN GR-CALUX ASSAYS

Aa en Maas					
Locatie	Meetdag	Vracht ER-Calux		Vracht GR-Calux	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	(g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(g DEQ/jaar)
Verpleeghuis	9-11-2009	0,9	0,01	160	1,5
	10-11-2009	1,1	0,01	273	3
Woonw ijk Haps	9-11-2009	9,9	1,7	74	13
	10-11-2009	9,4	1,8	54	10
Influent RWZI Land van Cuijk	9-11-2009	24	160	28	187
	10-11-2009	1,1	8,7	20	159
Effluent RWZI Land van Cuijk	9-11-2009	0,2	1,1	31	207
	10-11-2009	1,1	8,7	60	477
Brabantse Delta					
Locatie	Meetdag	Vracht ER-Calux		Vracht GR-Calux	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	(g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(g DEQ/jaar)
Influent AWZI (=emissie zorginstelling)	10-12-2009	32	1,6	88	4,5
	14-12-2009	5,9	0,26	80	4,5
Effluent AWZI	10-12-2009	4,9	0,25	82	4,2
	14-12-2009	3,4	0,15	110	5,9
Roer en Overmaas					
Locatie	Meetdag	Vracht ER-Calux		Vracht GR-Calux	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	(g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(g DEQ/jaar)
Verpleeg- en verzorgingshuis Br	16-3-2010	0,93	0,004	816	3,8
	18-3-2010	31	0,14	2213	10,3
Woonw ijk Bochooltz	16-3-2010	51	12,9	131	33,2
	18-3-2010	302	76,5	138	34,9
Influent RWZI Simpelveld	16-3-2010	19	16,6	51	44,7
	18-3-2010	48	39,6	369	304,1
Effluent RWZI Simpelveld	16-3-2010	15	13,1	401	351,3
	18-3-2010	4,3	3,5	423	348,6
Vallei en Eem					
Monsterpunt	Meetdag	ER-Calux	Vracht ER-Calux		Vracht GR-Calux
		(ng EEQ/l)	(g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(g DEQ/jaar)
GGZ instelling	17-11-2009	29	1,8	130	8
	19-11-2009	14	0,9	170	11
Woonw ijk Vathorst	17-11-2009	101	62	160	98
	19-11-2009	105	69	120	78
Influent RWZI Amersfoort	17-11-2009	50	697	140	1953
	19-11-2009	76	1054	230	3190
Effluent RWZI Amersfoort	17-11-2009	0,087	1,2	89	1241
	19-11-2009	1,3	18	84	1165
Dommel					
Locatie	Meetdag	Vracht ER-Calux		Vracht GR-Calux	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	(g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(g DEQ/jaar)
GGZ instelling	9-11-2009	12	0,6	20	1
	10-11-2009	27	1,7	30	1,8
Woonw ijk Borkel en Schaft	9-11-2009	11	0,6	30	1,5
	10-11-2009	16	1	40	2,4
Influent RWZI Eindhoven	9-11-2009	60	2043	171	5823
	10-11-2009	18	743	101	4170
Effluent RWZI Eindhoven	9-11-2009	1,4	48	79	2690
	10-11-2009	1,5	62	88	3633

Hunze en Aa's						
Locatie	Meetdag	Vracht			Vracht	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	ER-Calux (g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	GR-Calux (g DEQ/jaar)	
Verpleeg- en verzorgingshuis	22-3-2010	19	0,06	1374	4,5	
	24-3-2010	2,9	0,02	8,9	0,06	
Woonwijk Musselkanaal	22-3-2010	46	4,9	2019	213	
	24-3-2010	35	3,7	2124	214	
Woonwijk Mussel	22-3-2010	45	3,6	1363	110	
	24-3-2010	50	3,8	1704	129	
Influent RWZI Stadskanaal	22-3-2010	30	123	1658	6818	
	24-3-2010	27	59	1618	3561	
Effluent RWZI Stadskanaal	22-3-2010	17	70	2302	9466	
	24-3-2010	9,3	20	2555	5622	
Rivierenland						
Locatie	Meetdag	Vracht			Vracht	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	ER-Calux (g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	GR-Calux (g DEQ/jaar)	
Zorginstelling lichamelijk gehandic.	4-11-2009	13	0,6	27	1,2	
	5-11-2009	10	0,2	12	0,3	
Woonwijk Jonkershof	4-11-2009	52	0,6	345	4	
	5-11-2009	4,8	0,03	255	1,8	
Influent RWZI Groesbeek Breede	4-11-2009	10	36	5134	18327	
	5-11-2009	16	57	5047	17946	
Effluent RWZI Groesbeek Breede	4-11-2009	1,1	4,6	163	688	
	5-11-2009	1,5	6	122	487	
Scheldestroom						
Locatie	Meetdag	Vracht ER-			Vracht GR-Calux	
		ER-Calux (ng EEQ/l)	Calux (gr EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	(gr DEQ/jaar)	
Effluent verpleeghuis	20-10-2009	2,9	0,004	18	0,026	
	22-10-2009	15	0,03	27	0,05	
Effluent woonwijk Oud Vossem	20-10-2009	34	5	57	7,6	
	22-10-2009	73	14	51	9,5	
Influent RWZI Tholen	20-10-2009	240	148	250	154	
	22-10-2009	13	9,3	36	26	
Effluent RWZI Tholen	20-10-2009	2	1,2	110	64	
	22-10-2009	2,6	1,9	110	78	

BIJLAGE 9

LITERATUURVERZICHT ER-CALUX

ACTIVITEIT IN RWZI'S

Omschrijving studie en locatie	Extractie-methode ^a	Influent (ng EEQ/L)	Effluent (ng EEQ/L)	Oppervlakte-water (ng EEQ/L)	Aantal monsters, locaties	Referentie
RWZI Steenwijk	?	29	0,27	n.b.	n = 1, 3 locaties	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Echten	?	19	0,36	n.b.	n = 1, 2 locaties	Grontmij AquaSense, 2008a
Ziekenhuis Bethesda	?	n.v.t.	54	n.b.	n = 1,	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Tilburg-Noord	?	n.b.	3,17	3,62	n = 1, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Biest-Houtakker	?	n.b.	3,39	1,24	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Haaren	?	n.b.	2,68	0,93	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Soerendonk	?	n.b.	8,67	2,63	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Eindhoven	?	n.b.	2,68	1,07	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Sint-Oedenrode	?	n.b.	2,79	1,19	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Boxtel	?	n.b.	2,77	1,19	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI Hapert	?	n.b.	2,93	2,58	idem	Grontmij AquaSense, 2008b
Riwa onderzoek	Liquid / liquid (BDS)	n.v.t.	n.v.t.	<d.l. - 0,5	n = 75, 4 locaties ^a	Puijker, 2007
LOES (RWZI type onbekend)	Liquid / liquid (DEE)	38-3264	3,3	<d.l. - 0,17	n = 5, (effluent)	Vethaak <i>et al.</i> , 2002
pilot LOES (RWZI type onbekend)	SPE/methanol elutie	27 - 111	1,2 - 5,7	0,083 - 0,47	12 (6 locaties, 2x AWZI)	Vethaak <i>et al.</i> , 2002
Conventionele RWZI						
RWZI Steenwijk - Conventioneel	Liquid / liquid	58 - 89	<0,05 - 0,62 ^b	n.b.	n = 6, 3 locaties	Grontmij AquaSense, 2005
Conventioneel	SPE	9,1 - 71,0 ^c	0,18 - 5,2	n.b.	n = 20, 7 locaties	STOWA, 2005
Conventioneel, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	0,03 - 1,02	n.b.	n = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
RWZI Steenwijk - Conventioneel	Liquid / liquid	n.b.	<0,05 - 0,83	n.b.	n = 2, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2007
Conventioneel	Liquid / liquid	n.b.	0,98 - 5,7	n.b.	n = 5, 5 locaties	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI met nageschakelde techniek						
Na zandfilter	SPE	n.b.	0,20 - 3,4	n.b.	n = 11, 4 locaties	STOWA, 2005
RWZI Steenwijk - na zandfilter	?	n.b.	0,31	n.b.	n = 1, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Steenwijk - Zandfilter	Liquid / liquid	n.b.	0,33	n.b.	n = 1, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2007
Na zandfilter, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	0,23 - 1,68	n.b.	n = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
Na koofilter, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	<d.l. - 0,76	n.b.	n = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
Na zand- en actief koofilter	SPE	n.b.	0,21 - 0,37	n.b.	n = 2, 1 locatie	STOWA, 2005
RWZI "F" - Nageschakelde MBR	SPE	n.b.	0,06 - 0,10	n.b.	n = 3, 1 locatie	STOWA, 2005

n.b. = niet bepaald, n.v.t. = niet van toepassing; <d.l. = onder detectielimiet;

Verklaring tekens: ^a = Rijn, Lek, IJsselmeer, Twentekanaal, ^b = ongefilterd, ^c = glasvezelfilter.

BIJLAGE 10

METHODIEK ER- EN GR-CALUX ASSAYS

ER-CALUX

De ER-Calux is een maat voor de totale oestrogene (= hormoonverstorende) activiteit in (afval) water. De ER-CALUX assay wordt uitgevoerd met de humane borstkanker T47D cellijn waarin van nature een oestrogen receptor aanwezig is. In de cel is een reporter gen (ERE) aangebracht, die gekoppeld is aan het Luc gen (luciferase). Wanneer nu een oestrogeen actieve stof de cel binnendringt, zal deze aan de ER receptor binden en deze daarmee activeren. De geactiveerde receptor zal vervolgens aan het ERE binden. Als gevolg hiervan wordt een hoeveelheid luciferase aangemaakt. Dit enzym is in staat het aan de celinhoud toegevoegde luciferine te oxideren, waarbij licht vrijkomt. De hoeveelheid licht vormt een maat voor de hoeveelheid oestrogene stoffen. De monsters zijn driemaal geëxtraheerd met methyl-tertbutylether (1 deel oplosmiddel op 5 delen monster). Deze extracten zijn samengevoegd, ingedampt (N2, 37°C) en overgebracht naar 50µl DMSO. De actief-slibmonsters zijn voor extractie gedroogd, waarna ze zijn geëxtraheerd met behulp van de ASE (methanol). Na extractie zijn de actief-slibextracten

gedroogd en gefilterd over NaSO₄ en overgebracht naar 500 µl DMSO. Van alle extracten zijn verdunningen gemaakt in DMSO, welke vervolgens getest zijn in de ER-calux assay. In deze assay zijn de cellen 24 uur blootgesteld aan het extract. Het percentage DMSO tijdens de blootstelling bedroeg 0.1%. De resultaten worden uitgedrukt t.o.v. het natuurlijke oestrogene hormoon 17β-oestradiol, als oestradiol equivalenten (ng EEQ/l). Hiertoe wordt bij elke serie analyses een calibratiecurve met 17β-oestradiol meegenomen. De analyse is uitbesteed aan het laboratorium van Bio Detection Systems te Amsterdam waar de ER-Calux als standaardanalyse wordt uitgevoerd.

GR-Calux

Glucocorticoïden bewerkstelligen hun biologische activiteit doordat ze binden aan een specifieke hormoonreceptor: de glucocorticoïd receptor (GR). Omdat ze allemaal op dezelfde receptor actief zijn, is de totale biologische activiteit een optelsom van de afzonderlijke activiteiten. De GR-Calux bestaat uit humane cellen (U2OS) die stabiel zijn getransfecteerd met het gen dat codeert voor het enzym luciferase. Dit enzym wordt aangemaakt wanneer glucocorticoïden - of stoffen die biologisch gezien genoeg op glucocorticoïden lijken om ook aan de receptor te kunnen binden - binden aan de glucocorticoïd receptoren in de cel. Wanneer een glucocorticoïd (achtige stof) bindt aan de GRs, bindt dit complex aan de Glucocorticoïd Responsieve Elementen (GREs) in de cel, waarna transcriptie plaatsvindt van het achtergelegen stuk DNA, dat in dit geval dus codeert voor het enzym luciferase. Nadat de cellen 24 uur zijn blootgesteld aan een stof of extract wordt de hoeveelheid luciferase bepaald. De hoeveelheid luciferase die de cellen produceren is een directe maat voor de hoeveelheid actieve stoffen in een monster. De hoeveelheid activiteit wordt gekwantificeerd door de activiteit te bepalen ten opzichte van een referentiestof, in het geval van de GR-Calux het synthetische glucocorticoïd dexamethasone.

BIJLAGE 11

ECOLOGISCHE RISICOBEOORDELING VOLGENS KRW-METHODIEK

ECOLOGISCHE RISICOBEOORDELING VOLGENS KRW-METHODIEK

In de huidige rapportage hebben is van de aangetoonde stoffen in effluenten van RWZI's een ecologische risicobeoordeling uitgevoerd door beschikbare ecotoxicologische gegevens te vergelijken met de concentraties van werkzame stoffen in effluenten van RWZI's. Voor geneesmiddelen bestaan op dit moment (nog) geen rechtsgeldige ecologische drempelwaarden in oppervlaktewater. Mochten in de toekomst toch normen afgeleid moeten worden, zullen deze afgeleid worden volgens KRW-methodiek. De zogeheten MKN (Milieu Kwaliteits Normen) normen van stoffen zijn gebaseerd op toxiciteitstudies uitgevoerd in het laboratorium met de betreffende stoffen. In deze toxiciteitstudies wordt een onderscheid gemaakt tussen kortetermijn/acute effecten (sterfte) en langetermijn/chronische effecten (groei, ontwikkeling en reproductie). Chronische eindpunten zijn in de regel gevoeliger en effecten worden dus waargenomen bij lagere concentraties dan acute effecten. Acute effecten worden weergegeven in een EC50 of LC50 (concentratie van een stof waarbij 50% van de organismen een effect vertoont). Bij chronische effecten is het eindpunt meestal de No Observed Effect Concentration (NOEC) of Lowest Observed Effect Concentration (LOEC); hoogste concentratie waarbij wel geen statistisch significant verschil met de controle is waar te nemen. In deze testen worden verschillende soorten als testorganisme gebruikt. Hoe meer organismen er zijn getest, en hoe meer chronische testen zijn uitgevoerd, hoe beter de risico's van een stof voor het milieu onderbouwd kunnen worden. Bij meer gegevens worden er daarom minder veiligheidsfactoren ingebouwd in de risicobeoordeling. Wanneer er echter maar weinig bekend is over een stof, worden veel veiligheidsfactoren in de norm ingebouwd. Dit maakt dat de generieke normen van de eerstelijnsbeoordeling beschermend kunnen uitpakken, en daarmee een worst-case scenario aangeven. Er worden twee soorten MKN vastgesteld, namelijk jaarlijkse gemiddelde (JG-MKN) en maximaal toelaatbare concentraties (MAC-MKN), ter bescherming tegen langetermijn- en chronische effecten respectievelijk korte termijn, rechtstreekse en acute ecotoxicische effecten. Zowel JG- als MAC MKN kunnen op 3 verschillende manieren binnen de KRW-systematiek afgeleid worden (Lepper, 2005):

1. Wanneer relatief weinig gegevens bekend zijn, wordt gewerkt met veiligheidsfactoren.
2. Bij de beschikbaarheid van relatief veel toxiciteitsgegevens wordt gebruik gemaakt van een statistische extrapolatiemethode (Species Sensitivity Distribution; SSD).
3. Gebruik van de resultaten uit veldstudies en studies met micro- en mesocosms waar een $NOEC_{\text{ecosysteem}}$ wordt afgeleid.

EXTRAPOLATIEFACTOREN DIE GEBRUIKT WORDEN BIJ AFLEIDING VAN OPPERVLAKTEWATERNORMEN (3G-MKN). BEWERKT UIT ROEX ET AL., 2010)

Beschikbare data	Veiligheidsfactor
Tenminste een acute L(E)C50 van ieder van de 3 trofische niveaus (vis, ongewervelde (bij voorkeur Daphnia) en alg)	1000
Een chronische EC10 of NOEC (vis of Daphnia)	100
Twee chronische resultaten (EC10 of NOECs) van soorten uit 2 verschillende trofische niveaus (vis en/of Daphnia en/of alg)	50
Chronische resultaten (EC10 of NOECs) van minstens 3 soorten (gewoonlijk vis, Daphnia en alg) die 3 verschillende soorten trofische niveaus vertegenwoordigen	10
Species sensitivity distribution (SSD) methode	5-1 (afhankelijk per geval)
Veldmetingen of modelecosystemen	Afhankelijk per geval

Het probleem bij een goede afleiding van normen volgens KRW-methodiek is in het geval van geneesmiddelen tweeledig. Ten eerste zijn er relatief weinig ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar van werkzame stoffen waardoor er grote veiligheidsfactoren moeten worden toegepast of een risicobeoordeling in zijn geheel niet mogelijk is.

Ten tweede zijn, door de vaak zeer specifieke werkingsmechanismen van werkzame stoffen, de klassieke standaard eindpunten zoals overleving of groei in KRW-normafleiding niet goed te gebruiken. Alternatieve eindpunten in ecotoxtesten zijn vaak veel gevoeliger maar meestal niet geaccepteerd in de KRW-methodiek voor afleiding normen (zie onderstaande figuur).

VERGELIJKING TUSSEN TRADITIONELE ACUTE EN CHRONISCHE ENDPOINTS MET EEN SELECTIE AAN NIEUWE ECOTOXTESTEN MET NIEUWE EINDPUNTEN VOOR ENKELE WERKZAME STOFFEN (BEWERKT UIT KNAPPE, 2008)

