

ZORG

Deel B. metingen

Verpleeg- en verzorgingshuis
Waterschap Roer en Overmaas



ZORG

Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen uit zorginstellingen

Deel B. metingen

Casestudie. Verpleeg- en verzorgingshuis
Waterschap Roer en Overmaas

Definitief

Waterschap Roer en Overmaas

Grontmij Nederland B.V.
Houten, 25 oktober 2010

COLOFON

Amersfoort, 2010

Uitgave

STOWA 2010
Stationsplein 89, vierde etage
3818 LE Amersfoort
Postbus 2180
3800 CD Amersfoort Tel. 033 4603200
Fax 033 4603201
E-mail stowa@stowa.nl
Internet www.stowa.nl

Auteurs

Dr. A.A. (Lideke) Vergouwen (Grontmij)
Dr. B.J. (Barry) Pieters (Grontmij)

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)
- Frans de Bles/Henry van Veldhuizen (Waterschap Vallei & Eem)
- Jos Goossen (Waterschap Scheldestromen)

Deze publicatie is ook digitaal beschikbaar

STOWA

Rapportnummer 2011-W-01F

Inhoudsopgave

1	Inleiding.....	5
1.1	Inleiding.....	5
1.2	Achtergrond.....	5
1.3	ZORG.....	6
1.4	Onderzoeksvragen meetonderzoek.....	8
1.5	Leeswijzer.....	9
2	Verrichte werkzaamheden en begrippen.....	10
2.1	Inleiding.....	10
2.2	Algemene begrippen.....	10
2.2.1	ATC codes: indeling van geneesmiddelen.....	10
2.2.2	Uitscheiding en excretiefactoren.....	11
2.3	DDD (Daily Defined Dosis).....	12
2.4	Monstername en analysering.....	12
2.5	Werkzaamheden meetlocaties.....	13
2.5.1	Zorginstelling.....	13
2.5.2	Woonwijken.....	13
2.5.3	RWZI.....	14
2.5.4	Alle metingen.....	14
3	Inname en uitscheiding zorginstelling.....	16
3.1	Inleiding.....	16
3.2	Inname en uitscheiding geneesmiddelen op groepsniveau.....	16
3.3	Inname en uitscheiding geneesmiddelen op stofniveau.....	17
4	Metingen zorginstelling en woonwijk.....	20
4.1	Inleiding.....	20
4.2	Zorginstelling.....	20
4.2.1	Emissies van geneesmiddelen uit de Instelling voor lichamelijk gehandicapten gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code.....	20
4.2.2	Emissies individuele geneesmiddelen Instelling voor lichamelijk gehandicapten.....	21
4.3	Woonwijk.....	22
4.3.1	Emissies geneesmiddelen woonwijk gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code.....	22
4.3.2	Emissies individuele geneesmiddelen woonwijk.....	23
5	RWZI.....	25
5.1	Inleiding.....	25
5.2	Vrachten geneesmiddelen in influent en effluent RWZI gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code.....	25
5.3	Vrachten individuele geneesmiddelen in influent en effluent RWZI.....	26
5.4	Verwijderingspercentage individuele geneesmiddelen in RWZI Simpelveld.....	28
6	Effectmetingen en milieu-risicoindex.....	30
6.1	Achtergrond.....	30
6.2	Methodiek Calux assays.....	30
6.2.1	ER-Calux.....	30
6.2.2	GR-Calux.....	30

6.3	Resultaten.....	31
6.4	Vergelijking overige studies ER-Calux activiteit.....	31
6.4.1	ER-Calux activiteit in andere studies	32
6.4.2	Effecten ER-Calux activiteit	32
6.5	Vergelijking overige studies GR-Calux activiteit	32
6.5.1	GR-Calux activiteit in andere studies.....	33
6.5.2	Effecten GR-Calux activiteit.....	33
6.6	Alternatieve aanpak bepaling milieurisico's	33
6.6.1	Methode	33
6.6.2	Milieurisico-index van stoffen in het effluent van de RWZI.....	34
7	Samenvatting en evaluatie.....	36
7.1	Inleiding.....	36
7.2	Samenvatting: antwoorden op onderzoeksvragen	36
7.2.1	Vragen 1 t/m 4	36
7.2.2	Vragen 5 t/m 8	37
7.3	Emissie zorginstelling	39
7.3.1	Hoofdgroepniveau.....	39
7.3.2	Op stofniveau berekende emissie versus gemeten emissie	41
7.4	Emissie zorginstelling versus woonwijk.....	43
7.5	RWZI	43
7.6	Milieurisico's.....	44
7.7	Onzekerheden	45
7.8	Tot slot	47
8	Referenties.....	48
Bijlage 1:	Uitleg ATC codes en DDD systeem	
Bijlage 2:	Gehanteerde excretiefactoren	
Bijlage 3:	Monstername protocol en analyse pakketten	
Bijlage 4:	Protocol verwerking gegevens inname geneesmiddelen	
Bijlage 5:	Basisbestand ingenomen en uitgescheiden geneesmiddelen	
Bijlage 6:	Analyse certificaten Omegam en BDS	
Bijlage 7:	Basisbestanden verwerking analyseresultaten	
Bijlage 8:	Toelichting ER- en GR-Calux analyses	
Bijlage 9:	Overige studies ER-Calux	
Bijlage 10:	Samenvatting Bureaustudie (deel A)	

1 Inleiding

1.1 Inleiding

Voor u ligt de rapportage van het meetonderzoek ter plaatse van een verpleeg- en verzorgingshuis, een woonwijk en een RWZI (rioolwaterzuiveringsinstallatie) in het gebied van waterschap Roer en Overmaas. Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van het project ZORG (Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen uit zorginstellingen).

Waterschappen, Rijkswaterstaat en drinkwaterbedrijven treffen regelmatig geneesmiddelen aan in het oppervlaktewater. 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 hormoonverstoring zijn, maar ook effecten op de reproductie van in water levende organismen. Drinkwaterbedrijven willen geen geneesmiddelen in het uiteindelijke drinkwater 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 bereiden vervolgens de rioolwaterzuiveringsinstallaties (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 geestelijk 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 worden geïntegreerd (deel C). Deel A is afgerond (STOWA, 2010-06).

Dit onderzoek is een casestudie in het kader van deel B van het project ZORG.

1.2 Achtergrond

Emissieroutes

Geneesmiddelen komen via inname en uitscheiding (urine en ontlasting) door de mens via het rioolwater bij communale rioolwaterzuiveringsinstallaties (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 de effluentlozing komen de geneesmiddelen vervolgens 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 onttrekking van grondwater na infiltratie van verontreinigd oppervlaktewater.

Ziekenhuizen

In de beleidsbrief van VROM naar de Tweede kamer in 2007 werd in eerste instantie gewezen naar ziekenhuizen als zijnde een '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 en een deel van de geneesmiddelen thuis uitscheiden.

Bewoners van zorginstellingen nemen veel geneesmiddelen in t.o.v. bewoners in woonwijken.

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 niet gemeten.

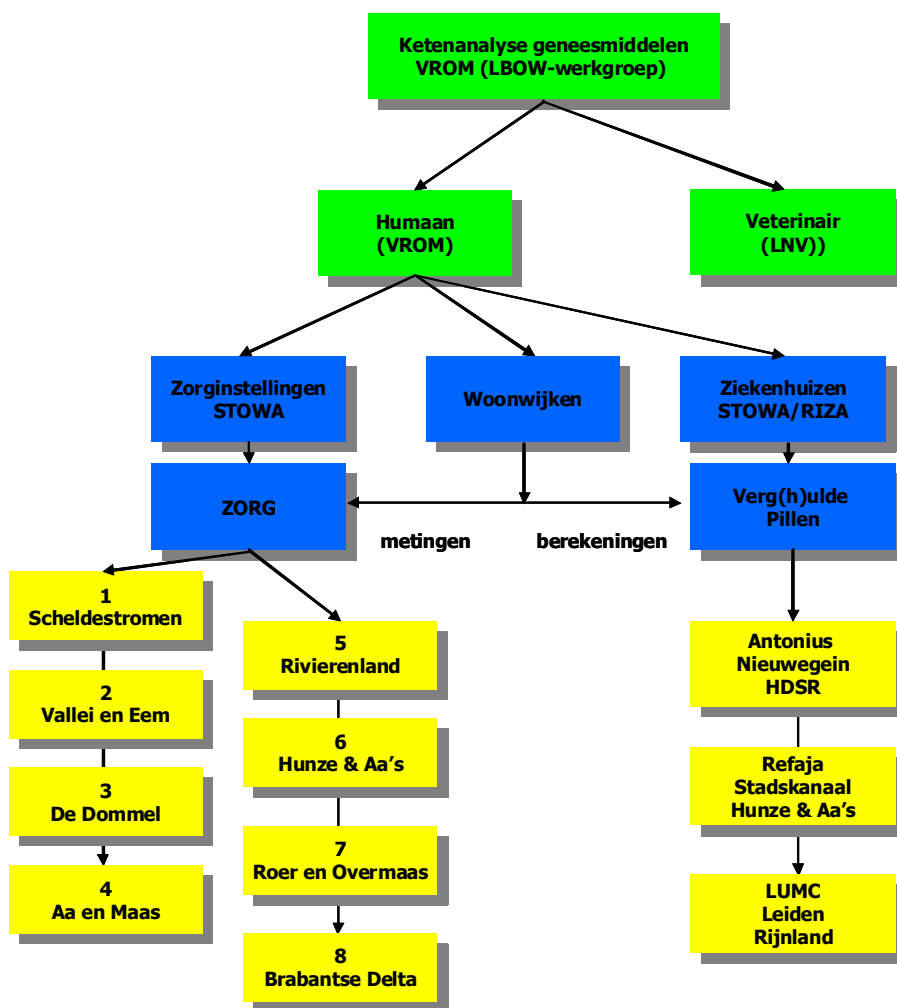
1.3 ZORG

In het project ZORG worden 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.

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 (afgerond, STOWA-rapport 2010-06);
- B. Meetonderzoek op locatie;
- C. Eindrapportage.

A. Bureaustudie

Het rapport van de Bureaustudie 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 te lezen in bijlage 10 bij dit rapport.

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 resultaten van de acht meetcampagnes zijn gerapporteerd in een aparte rapportage per waterschap.

De volgende metingen zijn verricht bij de acht waterschappen:

Waterschap	Emissie uit zorginstelling	Emissie uit woonwijk	Influent RWZI	Effluent RWZI	Zuiverings-slib
Roer en Overmaas	Verpleeg- en verzorgingshuis	X	X	X	
Hunze en Aa's	Verpleeg- en verzorgingshuis	X	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

Onderhavige rapportage betreft de meetcampagne bij een verpleeg- en verzorgingshuis, de woonwijk Bocholtz en het influent en effluent van RWZI Simpelveld in het gebied van waterschap Roer en Overmaas.

C. Eindrapportage

De eindrapportage 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 (informatie uit de Bureaustudie). De eindrapportage kan beschouwd worden als een samenvatting en interpretatie van het gehele onderzoek en wordt een op zichzelf staand rapport.

1.4 Onderzoeksvragen meetonderzoek.

De inventarisatie van geneesmiddelen bij de zorginstelling en de meetcampagne moet antwoord geven op de volgende vragen:

1. welke geneesmiddelen worden in welke hoeveelheden jaarlijks ingenomen 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);
6. wat is de jaarlijkse hoeveelheid geneesmiddelen in het effluent van de RWZI (kg/jaar);
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 (%).

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 zijn de werkzaamheden die in het kader 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 ingenomen vracht geneesmiddelen en de verwachte vracht uitgescheiden geneesmiddelen uit de zorginstelling, beide per tijdseenheid. In hoofdstuk 4 is de verwerking van de meetgegevens van het afvalwater uit de zorginstelling en uit de woonwijk gepresenteerd. Hoofdstuk 5 geeft de verwerking van de meetresultaten van het influent en het effluent van de RWZI weer. De resultaten van de ecotoxicologische effectmetingen zijn gepresenteerd in hoofdstuk 6. In dit hoofdstuk is tevens de milieurisico index van het effluent van de RWZI, een voor het Verg(h)ulde Pillen project geïntroduceerde maatlat voor het ecotoxicologische risico van het effluent, gegeven. Tot slot zijn in hoofdstuk 7 de antwoorden samengevat op de onderzoeksvragen die in paragraaf 1.4 gesteld zijn en zijn de verschillende gegenereerde gegevens met elkaar geïntegreerd en vergeleken.

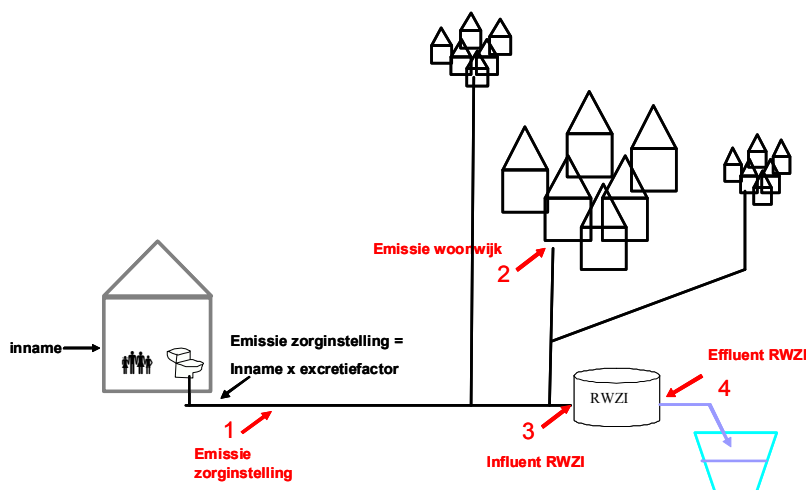
2 Verrichte werkzaamheden en begrippen

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk zijn de werkzaamheden in grote lijnen beschreven die verricht zijn in het kader van het meetonderzoek. Het gaat om de volgende werkzaamheden:

- Inventarisatie inname geneesmiddelen zorginstelling;
- Monsternamen en analyse afvalwater zorginstelling;
- Monsternamen en analyse afvalwater woonwijk;
- Monsternamen en analyse influent RWZI;
- Monsternamen en analyse effluent RWZI.

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



Figuur 2-1. Schematische weergave t.b.v. dataverzamelingslocaties: inname geneesmiddelen bij zorginstelling, monsternamen en analyse effluent zorginstelling (1), effluent woonwijk (2), influent van de RWZI (3) en effluent van de RWZI (4).

2.2 Algemene begrippen

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

2.2.1 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, toedieningsweg 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). Een nadere toelichting op de ATC codes is in bijlage 1 gegeven¹.

Tabel 2-1 ATC-hoofdgroepen

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	Ademhalingssysteem
S	Sensorische organen
V	Varia

2.2.2 Uitscheiding en excretiefactoren

Actieve stoffen worden door het lichaam niet in zijn geheel opgenomen of omgezet. Een deel van de geneesmiddelen 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 geneesmiddelen 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 databases². 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 actieve stof bevatten. Ook de toedieningswijze van geneesmiddelen 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, bijlage 7) zijn excretiefactoren van 367 actieve stoffen verzameld. De excretiefactoren die aanvullend voor dit onderzoek verzameld zijn, zijn weer gegeven in bijlage 2.

¹ Voor de hele ATC classificatie, zie http://www2.sfk.nl/classificatie_index/atcboom/boom

² -Martindale.

-Lienert et al, 2007.

-Banque de Données Automatisée sur les Médicaments

- TU-Harburg database;

2.3 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.whocc.no). Deze DDD zegt in feite iets over de activiteit van de stof in het menselijke lichaam: hoe hoger de DDD, hoe lager de activiteit in het menselijke lichaam. Voor meer details over de DDD, zie bijlage 1.

2.4 Monstername en analysering

Monstername

Op ieder monsternamepunt zijn monsters genomen gedurende een etmaal met 24-uurs debietproportionale monsterapparatuur. Deze apparatuur legt ook het debiet in 24 uur vast. Per monsternamepunt zijn er op twee dagen monsters genomen (in totaal acht monsters op vier monsternamepunten).

Analysering

De geneesmiddelen in de monsters zijn geanalyseerd op het laboratorium van Omegam in Amsterdam. Naast het standaard analysepakket van Omegam voor geneesmiddelen is t.b.v. dit onderzoek een aantal geneesmiddelen aan het analysepakket toegevoegd die op basis van de Bureau studie (deel A) naar voren zijn gekomen als geneesmiddelen die bij vrijwel alle typen zorginstellingen ingenomen en in relevante hoeveelheden uitgescheiden kunnen worden (zorgrelevante geneesmiddelen).

Voorafgaande aan de analyse van deze aanvullende geneesmiddelen heeft Omegam eerst onderzocht in hoeverre het mogelijk is de aanvullende geneesmiddelen kwantitatief te bepalen. Dit bleek niet voor alle geneesmiddelen het geval te zijn. In tabel 2.2 zijn de resultaten van het onderzoek weergegeven. Uit deze tabel kan worden afgeleid welke geneesmiddelen aanvullend aan de standaardpakketten kwantitatief bepaald zijn.

Tabel 2-2 Analyse mogelijkheden aanvullend analysepakket t.b.v. deze studie

Geneesmiddel	Analysemogelijkheid
Acetylcysteïne	Semikwantitatief mogelijk
Metformine	Semikwantitatief mogelijk
Dipyramidol	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Fuosemide	Analytisch niet gelukt
Valproïnezuur	Analytisch niet gelukt
Levetiracetam	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Flucloaxilline	Analytisch niet gelukt
Metronidazol	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Levothyroxine	Lost niet op en daarom analytisch niet gelukt
Vigabatrine	Semikwantitatief mogelijk
Gabapentine	Semikwantitatief mogelijk
Pipamperon	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Clozapine	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Oxazepam	Kwantitatieve bepaling mogelijk
Quetiapine	Kwantitatieve bepaling mogelijk

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 metingen meten de hormoonverstorende activiteit van het watermonster. De GR-Calux metingen meten de activiteit van de stoffen die werken als een corticosteroid. Deze stoffen worden gebruikt vanwege hun ontstekingsremmende en antiallergische werking en kunnen niet altijd individueel worden bepaald volgens de aangeboden analysepakketten.

Het monsternameprotocol en de analysepakketten zijn gedetailleerd weergegeven in bijlage 3. De analysecertificaten zijn opgenomen in bijlage 6.

2.5 Werkzaamheden meetlocaties

2.5.1 Zorginstelling

Berekeningen op basis van inname

Bij de zorginstelling is de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen opgevraagd. Deze inname is per werkzame stof gesommeerd en gemiddeld over het aantal cliënten (uitgedrukt per geneesmiddel in gram per persoon per jaar (g/p/j)).

Op basis van deze innamegegevens en uit de literatuur verzamelde excretiefactoren (bijlage 2) is de hoeveelheid uitgescheiden werkzame stof vanuit de instelling berekend, uitgedrukt per werkzame stof in g/p/j.

De uitwerking van de berekende gegevens op basis van inname is weergegeven in hoofdstuk 3. Het protocol dat gehanteerd is voor de verwerking van de gegevens omtrent de inname van geneesmiddelen is opgenomen in bijlage 4.

Berekeningen op basis van metingen

Op twee dagen zijn monsters genomen van het afvalwater van de zorginstelling bij het lozingspunt op de riolering (monsterpunt 1, zie figuur 2.1).

Op basis van de analysegegevens (concentraties) en de debieten per etmaal zijn de vrachten werkzame stof die de zorginstelling verlaten per etmaal en per jaar berekend. Gemiddeld over het aantal cliënten in de instelling zijn deze vrachten per werkzame stof uitgedrukt in g/p/j.

De uitwerking van de gegevens op basis van metingen is weergegeven in hoofdstuk 4.

NB. Op de meetpunten bij het verpleeg- en verzorgingshuis en de woonwijk Bocholtz zijn geen dagdebieten gemeten. Om toch een vrachtberekening van stoffen op basis van chemische analyses mogelijk te maken, is besloten de dagdebieten te schatten. Het dagdebiet van woonwijk Bocholtz is gebaseerd op het dagelijks waterverbruik van een persoon in een standaard huishouden (127,5 l per persoon, Vewin, 2008). De dagdebieten van het verpleeg- en verzorgingshuis zijn gebaseerd op gegevens van het waterverbruik van de instelling gedurende de meetweek.



Figuur 2-2. Monsternamepunt verpleeg- en verzorgingshuis

2.5.2 Woonwijken

In woonwijken worden ook geneesmiddelen ingenomen. Dit zijn voor een deel andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die in een zorginstelling worden ingenomen. Bij dit project is gemeten hoeveel en welke geneesmiddelen uit de woonwijk op het rioolstelsel terecht komen. Er heeft geen inventarisatie plaatsgevonden van de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen in de woonwijk.

Op twee dagen zijn 24-uurs debietsproportionele monsters genomen in een gemaal van de woonwijk (monsterpunt 2, zie figuur 2-1, ligging figuur 2-4). Op basis van de analysegegevens (concentraties) en de debieten per etmaal zijn de vrachten werkzame stof per etmaal en per jaar berekend die de woonwijk verlieten. Gemiddeld over het aantal bewoners in de wijk zijn deze vrachten per werkzame stof uitgedrukt in g/p/j. De uitwerking van de gegevens op basis van metingen bij de woonwijk is weergegeven in hoofdstuk 4.



Figuur 2-3 Monsterpunt in de woonwijk in de gemeente Bocholtz.

2.5.3 RWZI

Geneesmiddelen komen vanuit woonwijken en zorginstellingen via het rioolstelsel op de RWZI terecht. Een deel van de geneesmiddelen wordt door de RWZI verwijderd en een deel komt in het effluent van de RWZI terecht.

Op twee dagen zijn 24-uurs debietsproportionele monsters genomen van zowel het influent als van het effluent van de RWZI. Op basis van de analysegegevens (concentraties) en de debieten per etmaal zijn de vrachten werkzame stof per etmaal en per jaar berekend die in het influent van de RWZI komen en die via het effluent de RWZI verlaten.

Vanuit de vrachten in het influent en het effluent is het verwijderingspercentage per werkzame stof berekend.

De uitwerking van de meetgegevens bij het influent en effluent van de RWZI is weergegeven in hoofdstuk 5.

2.5.4 Alle metingen

Bij alle vier monsterpunten (zie figuur 2-4 voor overzicht drie monsterlocaties) zijn twee monsters genomen. Voor alle vier monsterpunten zijn de berekende vrachten telkens het gemiddelde van twee monsters, tenzij anders vermeld.



Figuur 2-4 Overzicht van de ligging van de 3 monsterlocaties (4 monsterpunten).

3 Inname en uitscheiding zorginstelling

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de berekeningen van de vrachten geneesmiddelen, die uit de GGZ instelling (95 cliënten) in het rioolstelsel komen, weergegeven. Allereerst zijn de resultaten van de ingenomen en uitgescheiden geneesmiddelen op hoofdgroepniveau besproken. Daarna is ingegaan op de individuele geneesmiddelen die de grootste bijdrage vormen aan de vrachten. In bijlage 5 is het basisbestand, waar bij de berekeningen vanuit is gegaan, weergegeven.

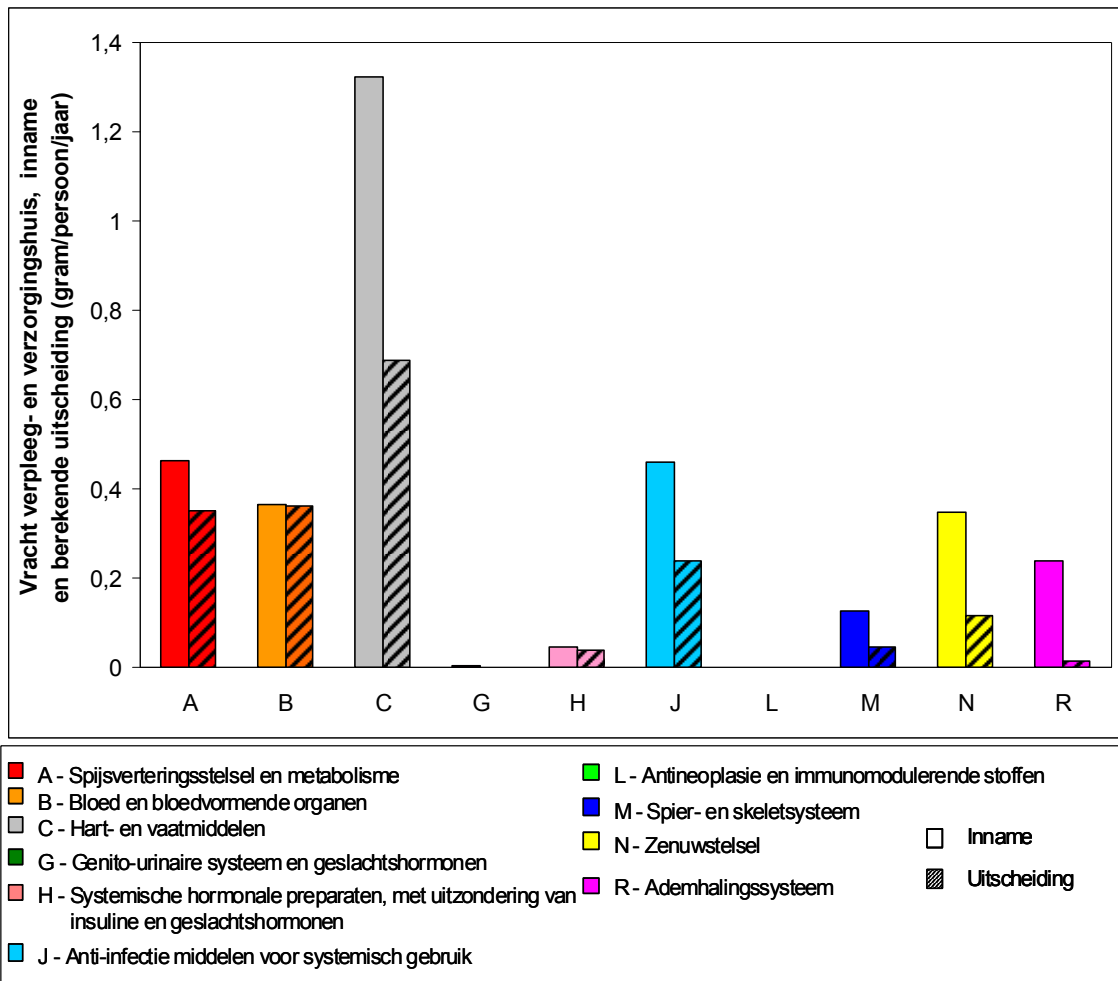
3.2 Inname en uitscheiding geneesmiddelen op groepsniveau.

De apotheker van de zorginstelling heeft het geneesmiddelengebruik aangeleverd. Het aangeleverde bestand betrof 201 voorschriften voor een periode van twee weken. Deze zijn bewerkt volgens het protocol in bijlage 4. Na bewerking zijn de vrachten van de ingenomen werkzame stoffen (78 stuks) omgerekend naar gram/persoon/jaar (g/p/j) en deze zijn via ATC codes op hoofdgroepniveau gegroepeerd. De vrachten uitgescheiden geneesmiddelen zijn berekend door toepassing van excretiefactoren op de vrachten ingenomen geneesmiddelen. Deze vrachten uitgescheiden geneesmiddelen zijn eveneens op hoofdgroep-niveau gegroepeerd.

In totaal wordt er per jaar in de instelling 0,32 kg geneesmiddelen ingenomen. Dit is 3,4 gram/persoon/jaar.

In totaal wordt er per jaar volgens berekeningen 0,18 kg geneesmiddelen uitgescheiden. Dit is 1,8 gram/persoon/jaar.

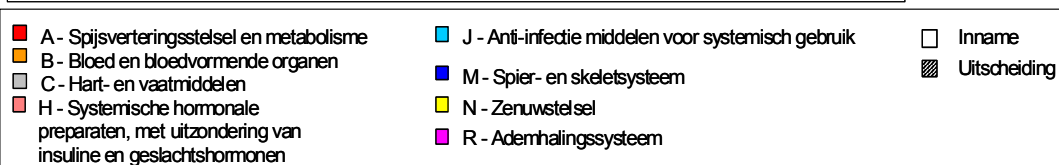
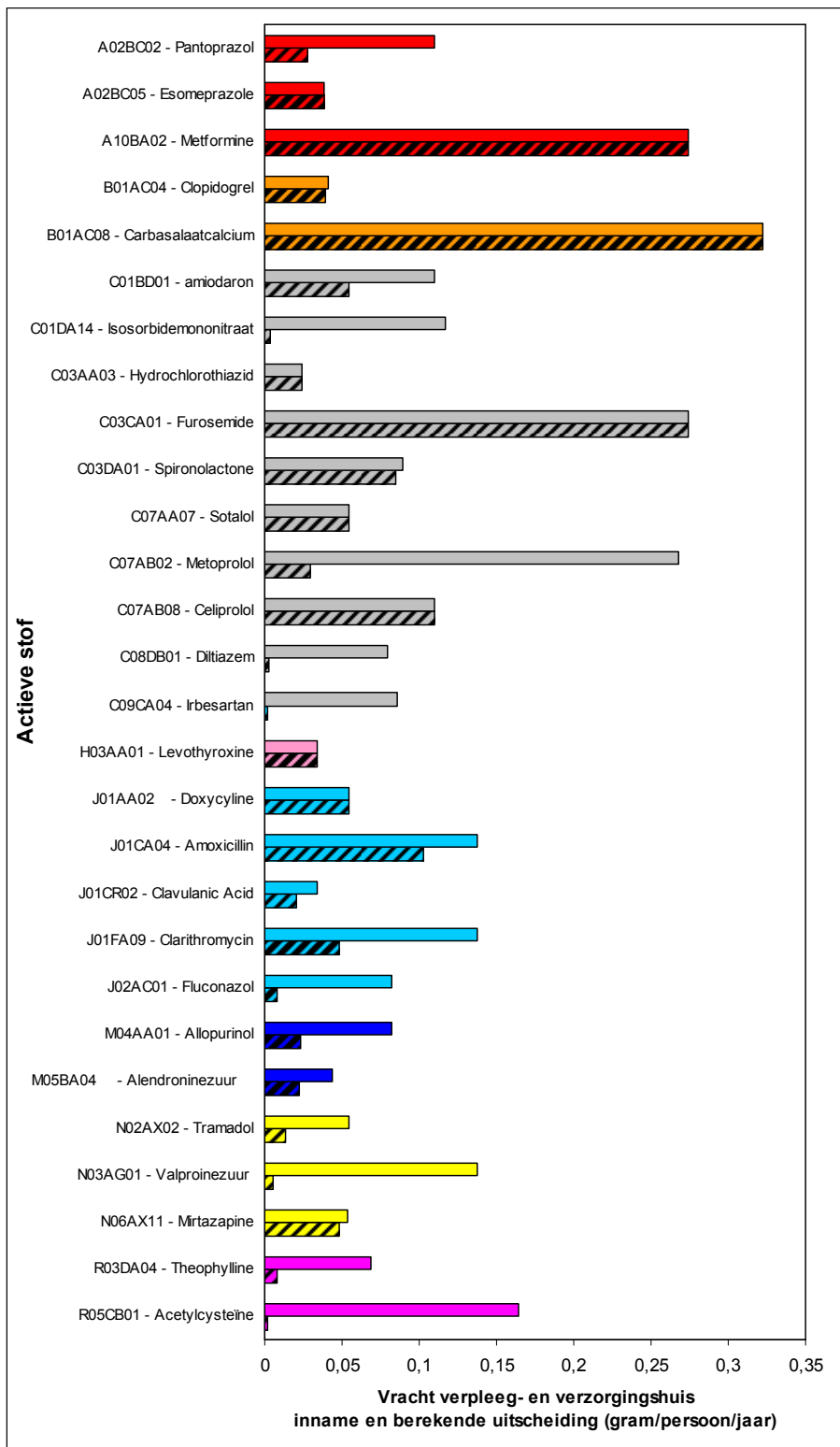
In figuur 3.1 zijn naast elkaar de ingenomen en uitgescheiden hoeveelheden op hoofdgroepsniveau weergegeven. Zowel wat betreft de ingenomen geneesmiddelen als wat betreft de berekende uitgescheiden geneesmiddelen is de vracht van de hart- en vaatmiddelen (C-groep) het grootst.



Figuur 3-1 Overzicht van de totale hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden (ingenomen hoeveelheid x excretiefactor) geneesmiddelen gegroepeerd naar ATC hoofdgroepen.

3.3 Inname en uitscheiding geneesmiddelen op stofniveau.

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. Dit resulteert in een set van 26 werkzame stoffen. De overige stoffen zijn weliswaar in aantal meer (totaal 76), maar deze worden per stof in zo geringe hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden dat deze niet meer meetbaar zijn. De vrachten ingenomen actieve stof en berekende vrachten uitgescheiden actieve stof zijn per actieve stof in figuur 3.2 weergegeven, uitgedrukt in g/p/j.



Figuur 3-2 overzicht van de geneesmiddelen die behoren bij 90% van de totale hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen en/of 90% van de totale hoeveelheid uitgescheiden (ingenomen hoeveelheid * excretia-factor) geneesmiddelen. Zowel de ingenomen hoeveelheden, als de uitgescheiden hoeveelheden (met arcering) zijn weergegeven.

Voor een beter begrip van de typen ingenomen stoffen in de Instelling voor lichamelijk gehandicapten is de volgende detaillering van de ATC codes van belang:

A	Maagdarmkanaal en metabolisme
A02	Middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen
A10	Diabetesmiddelen
B	Bloed- en bloedvormende organen
B01	Antithrombotica
C	Hart- en vaatmiddelen
C01	Cardiaca
C03	Diuretica
C07	Betablokkers
C08	Calciumantagonisten
C09	Middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem
J	Antimicrobische middelen voor systemisch gebruik
J01	Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik
J02	Antimycotica voor systemisch gebruik
M	Spier en skeletstelsel
M04	Jichtmiddelen
M05	Middelen bij botziekten
N	Zenuwstelsel
N02	Analgetica
N03	Anti-epileptica
N06	Psychoanalaptica
R	Ademhalingstelsel
R03	Middelen bij astma
R05	Hoest en verkoudheidsmiddelen

Het antidiabeticum metformine, het diureticum furosemide, het antithromboticum carbasalaat-calcium en de bètablokker metropolol worden in beduidend hogere vrachten ingenomen dan de overige geneesmiddelen.

Wat betreft de berekende hoeveelheden uitgescheiden geneesmiddelen zijn de vrachten van de eerste drie van bovengenoemde geneesmiddelen eveneens het hoogst evenals de bètablokker celiprolol.

4 Metingen zorginstelling en woonwijk

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk is de verwerking van de analyseresultaten gepresenteerd van de monsters die genomen zijn bij de zorginstelling en in de woonwijk Bocholtz.

De analysecertificaten zijn opgenomen in bijlage 6.

De basistabel waarin de analysegegevens zijn omgerekend naar vrachten in gram/persoon/jaar (g/p/j) is weergegeven in bijlage 7. In deze tabel zijn ook de debieten weergegeven. Uit de tabel is de spreiding van de vrachten op basis waarvan een gemiddelde vracht in g/p/j is afgeleid te destilleren.

4.2 Zorginstelling

Op 16 maart en 18 maart 2010 zijn monsters genomen van het afvalwater van het verpleeg- en verzorgingshuis bij het aansluitpunt op de gemeentelijke riolering. Het verpleeg- en verzorgingshuis biedt ruimte aan 95 cliënten.

4.2.1 Emissies van geneesmiddelen uit de Instelling voor lichamelijk gehandicapten gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code

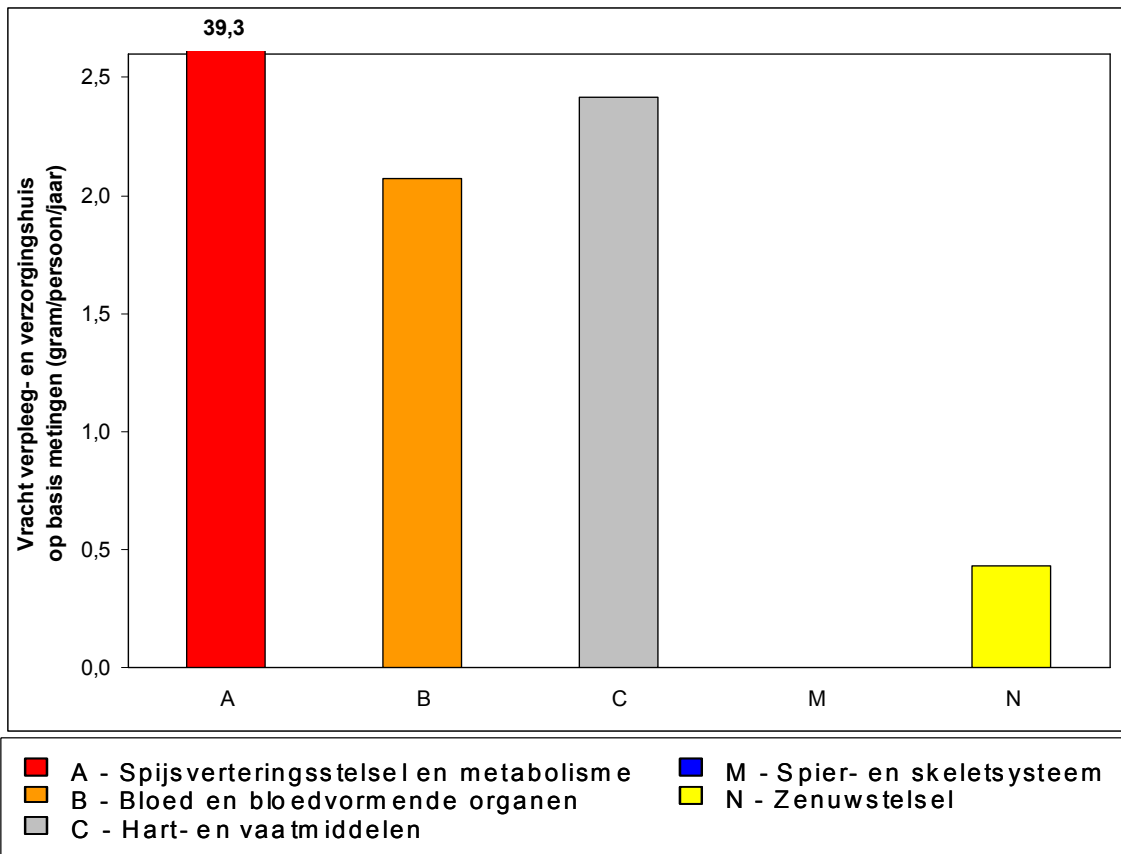
In figuur 4-1 is de emissie vanuit de zorginstelling op basis van metingen weergegeven, gegroepeerd naar ATC hoofdgroepen.

De rapportagegrens van de analyses verschilt sterk per werkzame stof, n.l. van <0,1 µg/l tot <5 µg/l. Er is kritisch is gekeken naar de analyses die gehalten vertoonden beneden de rapportagegrens, om antwoord te kunnen geven op de vraag welke hoeveelheden gemist worden wanneer deze analyses niet in beschouwing worden genomen. Allereerst bleek het grootste deel van de geneesmiddelen met gehalten beneden de rapportagegrens te behoren tot de geneesmiddelen die niet ingenomen worden. Deze zijn in ieder geval niet meegenomen bij de verdere beschouwing. Het deel geneesmiddelen met gehalten beneden de rapportagegrens van de geneesmiddelen die wel ingenomen worden in de zorginstelling bleek binnen dezelfde groep andere geneesmiddelen te bevatten met een relatief hoge duidelijk meetbare concentratie. Weglaten van de groep geneesmiddelen beneden de rapportagegrens leidt dus niet tot andere conclusies op groepsniveau. Daarom is er voor gekozen bij de verdere verwerking alleen de gemeten gehalten boven de rapportagegrens mee te nemen.

De totale gemeten vracht³ geneesmiddelen die vanuit de Instelling voor lichamelijk gehandicapten op de riolering is geloosd bedroeg 4,2 kg/jaar en 44,2 gram/persoon/jaar.

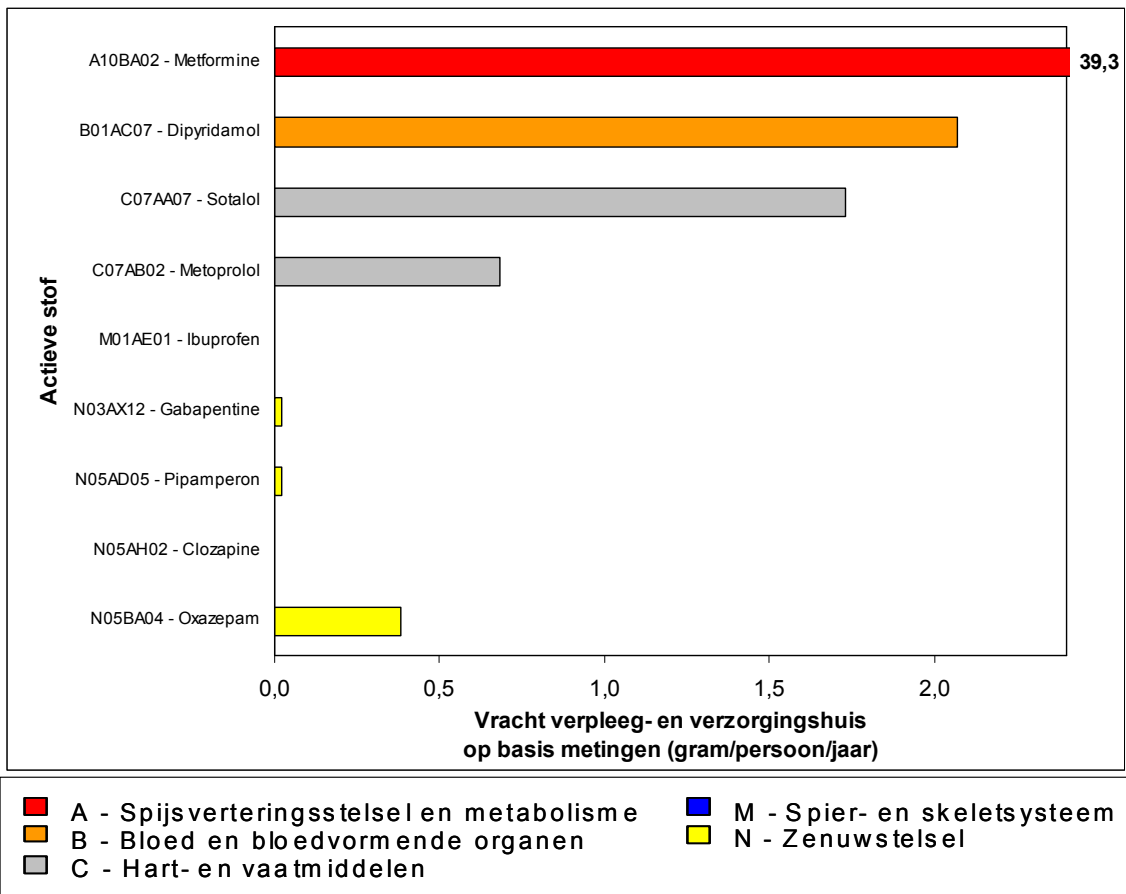
De gemeten vracht geneesmiddelen was verreweg het hoogst voor de maag-darmmiddelen (A-groep) gevolgd door de hart- en vaatmiddelen (C).

³ In feite is het begrip 'gemeten vracht' of 'gemeten emissie' niet juist. Vrachten worden niet gemeten, maar berekend op basis van gemeten concentraties en debieten. Toch wordt bij deze rapportage het begrip 'gemeten vracht' gehanteerd, enerzijds omdat het begrip bij de verschillende onderdelen voorkomt en het telkenmale vermelden van 'vrachten berekend op basis van gemeten concentraties en debieten' tot een onleesbare tekst leidt, anderzijds als tegenstelling tot berekende vrachten (op basis van inname en excretiefactoren).



Figuur 4-1 Overzicht van de gemeten emissie geneesmiddelen uit het verpleeg- en verzorgingshuis in g/p/j, gegroepeerd naar ATC hoofdgroep. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

4.2.2 Emissies individuele geneesmiddelen Instelling voor lichamelijk gehandicapten
 In figuur 4-2 is de gemeten geneesmiddelenemissie vanuit de zorginstelling weergegeven voor alle geneesmiddelen waarvan de concentraties in het effluent boven de rapportagegrens lagen.



Figuur 4-2 Overzicht van de gemeten vrachten geneesmiddelen uit het verpleeg- en verzorgingshuis in g/p/j per geneesmiddel. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

In het afvalwater van de zorginstelling was de vracht van het antidiabeticum metformine verreweg het hoogst. Op ruime afstand volgen het antithromboticum dipyridamol en de bètablokkers sotalol en metoprolol.

4.3 Woonwijk

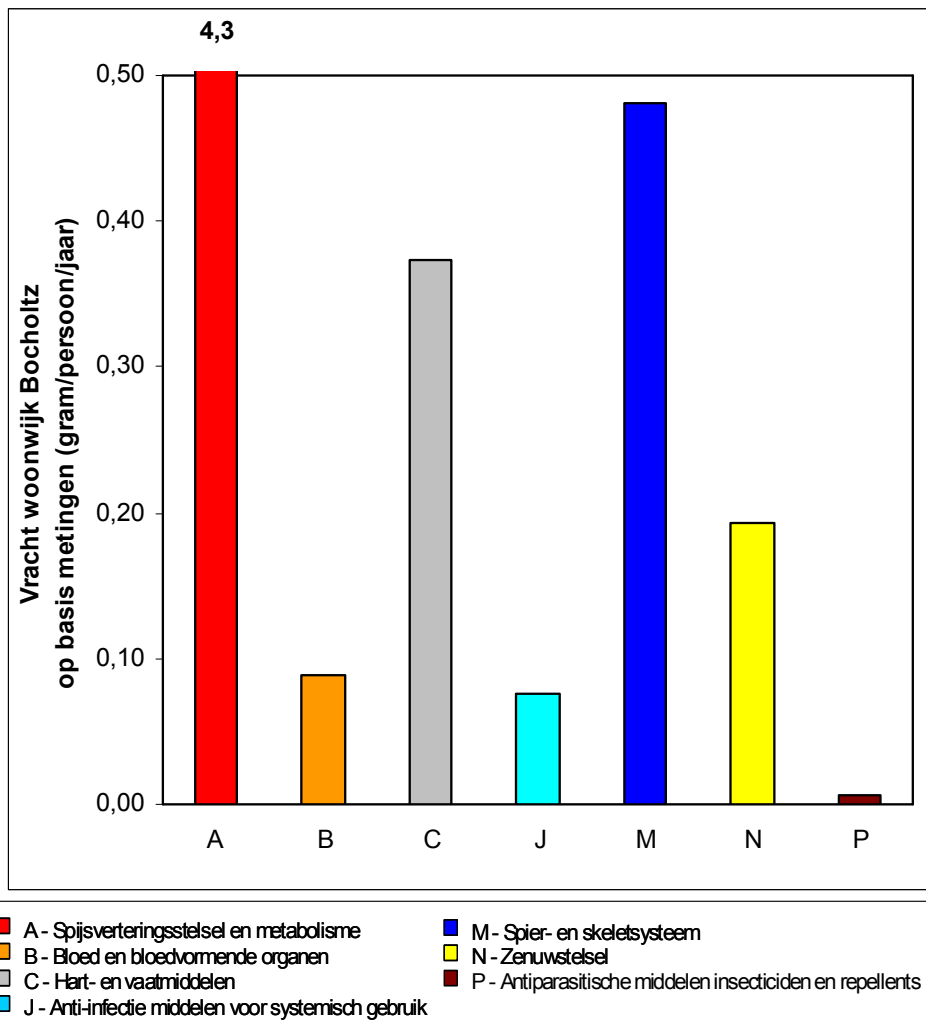
Ter plaatse van de woonwijk Bocholtz in de gemeente Groesbeek zijn op 16 maart en 18 maart 2010 monsters genomen. De wijk heeft 5440 inwoners.

4.3.1 Emissies geneesmiddelen woonwijk gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code
In figuur 4-3 is de gemeten emissie vanuit de woonwijk weergegeven, gegroepeerd naar ATC hoofdgroepen.

Ook bij de bewerking van de analyseresultaten van de monsters uit de woonwijk zijn de gehalten beneden de rapportagegrens niet in beschouwing genomen.

De totale gemeten vracht geneesmiddelen uit de woonwijk (5440 inwoners) bedroeg 30,1 kg/jaar en 5,5 gram/persoon/jaar.

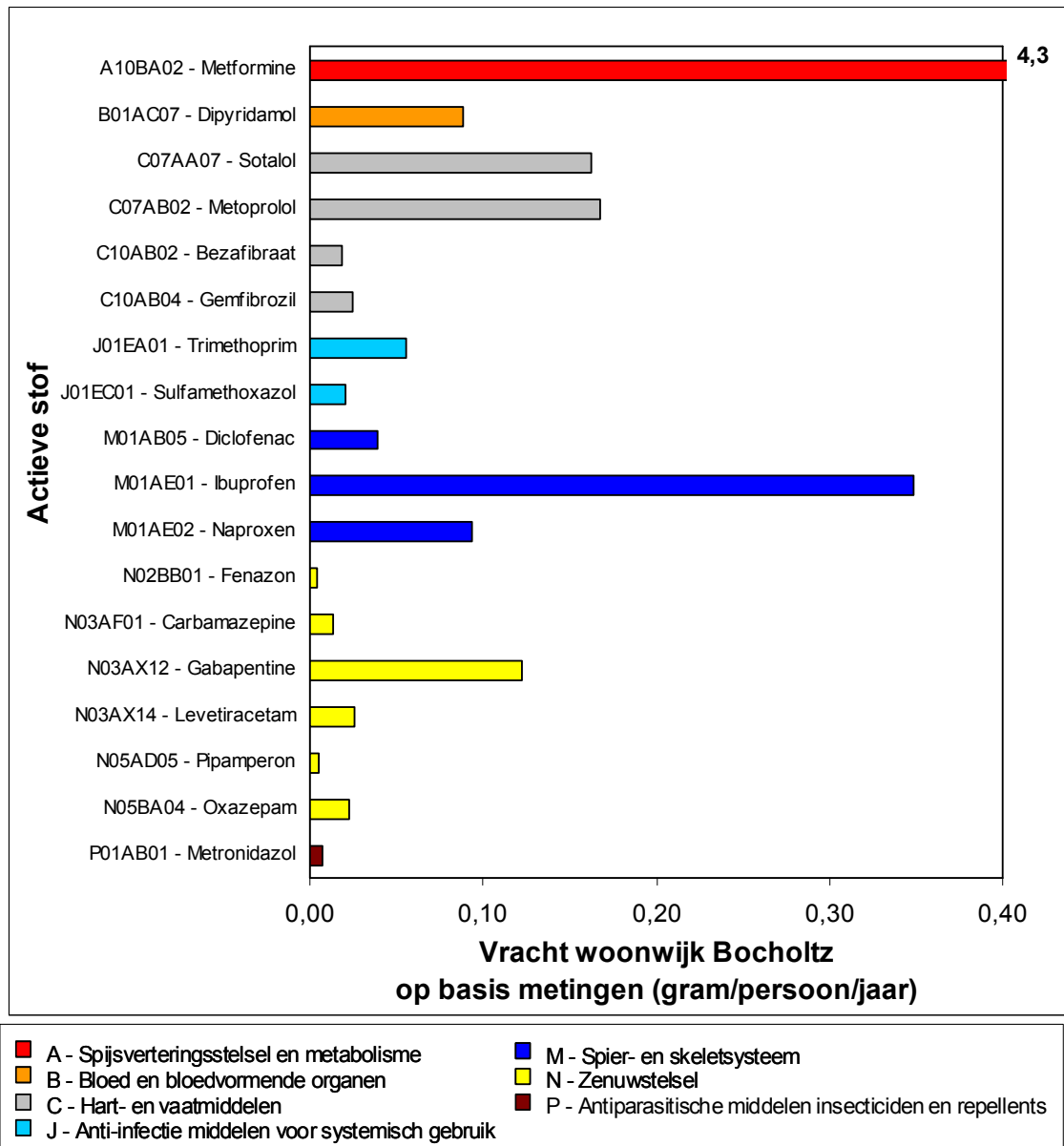
De vracht geneesmiddelen was veruit het hoogst voor de maagdarmmiddelen (A) en de hart- en vaatmiddelen (C).



Figuur 4-3 Overzicht van de gemeten emissie geneesmiddelen uit de woonwijk Bocholtz in g/p/j, gegroepeerd naar ATC hoofdgroep. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

4.3.2 Emissies individuele geneesmiddelen woonwijk

De emissie van individuele geneesmiddelen uit de woonwijk Bocholtz is weergegeven in figuur 4-4. Bij de woonwijk was de emissie van het antidiabeticum metformine verreweg het hoogst gevolgd door de pijnstiller ibuprofen en de bètablokkers sotalol en metropolol. Van de antiëpileptica (N03) is de vracht gabapentine het hoogst in het afvalwater van de woonwijk.



Figuur 4-4 Overzicht van de gemeten emissie geneesmiddelen uit de woonwijk Bocholtz in g/p/j per geneesmiddel. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

5 RWZI

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk is de verwerking van de analyseresultaten gepresenteerd van de monsters die genomen zijn van zowel het influent als het effluent van RWZI Simpelveld (16.530 inwoners).

De analysecertificaten zijn opgenomen in bijlage 6.

Op 16 maart en 18 maart 2010 zijn monsters genomen van zowel het influent als het effluent van de RWZI.

De basistabel waarin de analysegegevens zijn omgerekend in vrachten uitgedrukt in kilogram/jaar is weergegeven in bijlage 7. In deze tabel zijn ook de debieten weergegeven. Uit de tabel is de spreiding van de vrachten, op basis waarvan een gemiddelde vracht in kilogram/jaar is afgeleid, te herleiden.

5.2 Vrachten geneesmiddelen in influent en effluent RWZI gegroepeerd naar hoofdgroepen ATC code

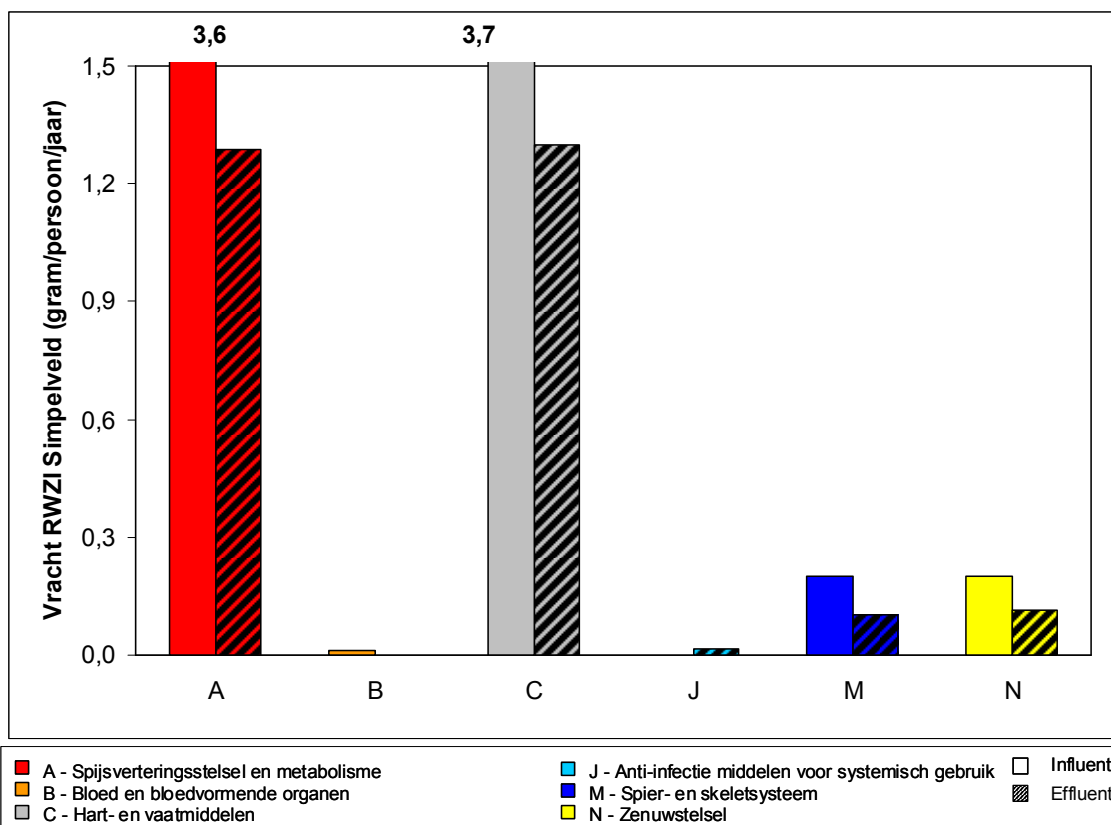
In figuur 5-1 zijn de vrachten geneesmiddelen in het influent en het effluent van de RWZI Simpelveld weergegeven in gram/persoon/jaar, gegroepeerd naar ATC hoofdgroepen.

Bij de bewerking van de analyseresultaten van de monsters van het influent en van het effluent van de RWZI zijn de gehalten beneden de rapportagegrens buiten beschouwing gelaten.

De totale vracht geneesmiddelen in het influent van de RWZI bedroeg 78 kg/jaar. Dit komt overeen met 4,7 gram/persoon/jaar.

De totale vracht geneesmiddelen in het effluent van de RWZI bedroeg 31,5 kg/jaar. Dit komt overeen met 1,9 gram/persoon/jaar.

Zowel in het influent van de RWZI als in het effluent van de RWZI waren de vrachten geneesmiddelen voor het spijsverteringsstelsel (A-groep) en de hart- en vaatmiddelen (C) verreweg het hoogst.



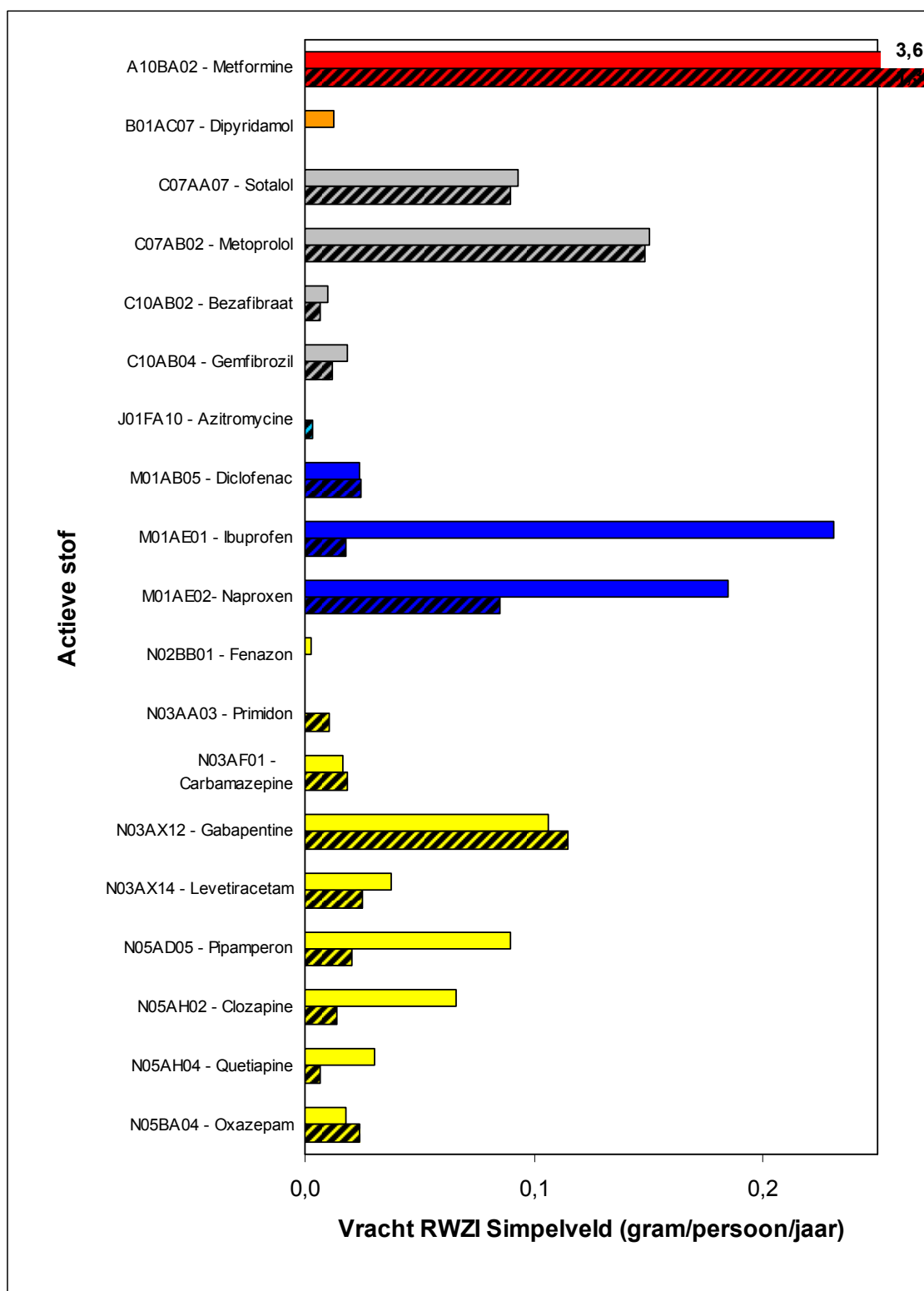
Figuur 5-1 Overzicht van de vrachten geneesmiddelen in het influent en het effluent van de RWZI Simpelveld in gram/persoon/jaar, gegroepeerd naar ATC hoofdgroep. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

5.3 Vrachten individuele geneesmiddelen in influent en effluent RWZI

In figuur 5-2 zijn de vrachten van de individuele geneesmiddelen in het influent en het effluent van de RWZI Simpelveld weergegeven in gram/persoon/jaar, alleen van die geneesmiddelen die in concentraties boven de rapportagegrens zijn aangetroffen.

In het influent van de RWZI Simelveld waren de vrachten van het antidiabeticum metformine, de pijnstillers ibuprofen en naproxen en de bètablokkers metropolol en sotalol relatief hoog.

De hoogste vrachten in het effluent van de RWZI Simpelveld waren het antidiabeticum metformine, de bètablokkers metropolol en sotalol, de pijnstiller naproxen en het anti-epilepticum gabapentine.



Figuur 5-2 Overzicht van de vrachten individuele geneesmiddelen in het influent van de RWZI Simpelveld en het effluent van de RWZI Simpelveld in gram/persoon/jaar. Het betreft het gemiddelde van twee metingen. Analyses beneden de rapportagegrens zijn niet meegenomen.

5.4 Verwijderingspercentage individuele geneesmiddelen in RWZI Simpelveld

In tabel 5-1 zijn de vrachten individuele geneesmiddelen in het influent en het effluent van de zuivering weergegeven in gram/dag. Het verwijderingspercentage van de bij elkaar horende sets influent en effluent zijn in deze tabel opgenomen, evenals het gemiddelde verwijderingspercentage per individueel geneesmiddel.

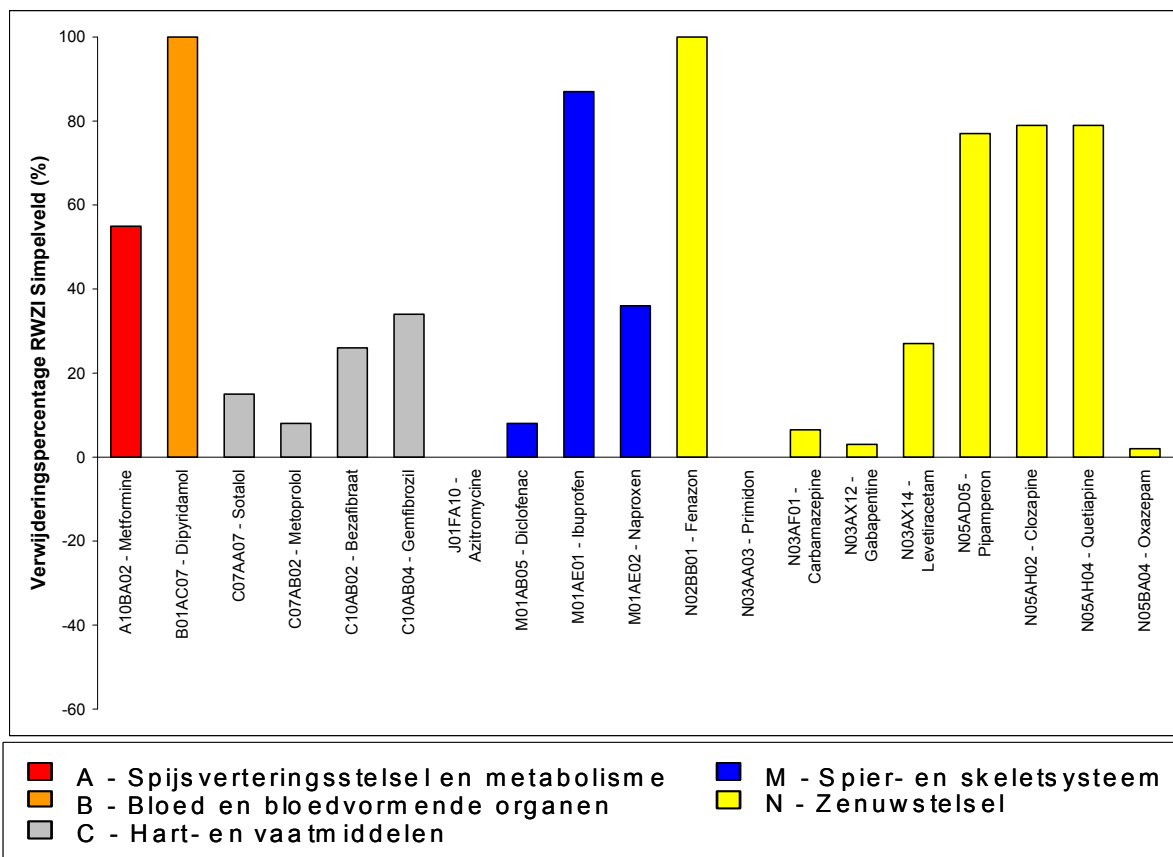
Het gemiddelde verwijderingspercentage per geneesmiddel is weergegeven in figuur 5-3.

Verwijderingspercentages kunnen in principe niet negatief zijn. Een reden voor de geconstateerde negatieve verwijderingspercentages kan bijvoorbeeld zijn de verblijftijd binnen de zuivering, matrixinvloeden bij de analyses etc.

Tabel 5-1 Vrachten gemeten geneesmiddelen in gram/dag in het influent en in het effluent van de RWZI Simpelveld, de gemiddelden en de bijbehorende verwijderingspercentages.

Actieve stof	ATC code	vrachten (gram/dag)			Verwijdering (%)	vrachten (gram/dag)		Verwijdering (%)	gemiddeld % ¹⁾
		Infl Simpelveld 16-3-10	Effl Simpelveld 16-3-10	Infl Simpelveld 18-3-10		Effl Simpelveld 18-3-10			
Metformine	A10BA02	96,9	66,0	32	231,9	50,6	78	55	
Dipyridamol	B01AC07	0,6						100	
Sotalol	C07AA07	2,4	3,8	-63	6,1	4,3	30	15	
Metoprolol	C07AB02	5,0	6,2	-24	8,6	7,2	16	8	
Bezafibraat	C10AB02	0,3	0,3	-18	0,6	0,3	52	26	
Gemfibrozil	C10AB04	0,5	0,7	-58	1,2	0,4	68	34	
Azitromycine	J01FA10		0,2			0,2		0	
Diclofenac	M01AB05	0,8	1,0	-34	1,4	1,2	16	8	
Ibuprofen	M01AE01	6,0	1,5	75	14,9	0,1	99	87	
Naproxen	M01AE02	3,8	4,1	-6	12,9	3,6	72	36	
Fenazon	N02BB01				0,1		100	100	
Primidon	N03AA03					0,5		0	
Carbamazepine	N03AF01	0,6	0,9	-44	0,9	0,8	13	6,5	
Gabapentine	N03AX12	3,6	4,7	-31	6,0	5,7	6	3	
Levetiracetam	N03AX14	1,2	1,2	4	2,1	1,1	51	27	
Pipamperon	N05AD05	4,1	0,9	77				77	
Clozapine	N05AH02	3,0	0,6	79				79	
Quetiapine	N05AH04	1,4	0,3	79				79	
Oxazepam	N05BA04	0,7	0,6	4	1,0	1,5	-56	2	

1) Bij het middelen van de verwijderingspercentages is bij een set met een positief en een negatief verwijderingspercentage het negatieve verwijderingspercentage als 0 beschouwd. Wanneer alleen in het effluent gehalten boven de rapportagegrens zijn aangetroffen is het verwijderingspercentage als 0% beschouwd. Wanneer alleen in het influent gehalten boven de rapportagegrens zijn aangetroffen is het verwijderingspercentage als 100% beschouwd.



Figuur 5-3. Overzicht van de verwijderingspercentages van de verschillende geneesmiddelen door de RWZI Simpelveld. De weergegeven data zijn het gemiddelde op basis van twee sets metingen van influent en effluent.

Enkele algemene conclusies t.a.v. de verwijderingspercentages:

- de groep hart- en vaatmiddelen (C-groep) werden relatief slecht verwijderd, de bètablokkers sotalol en metoprolol met een percentage rond 10 % en de anticholesterolmiddelen bezafbraat en gemfibrozile rond 30%.
- binnen de groep ontstekingsremmers (M01) was er een grote spreiding in de mate van verwijdering. Diclofenac werd slecht verwijderd (8%), naproxen matig (36%) en ibuprofen goed (87%);
- binnen de hoofdgroep geneesmiddelen voor het zenuwstelsel werden de antiepileptica (N03) slechter verwijderd dan de antipsychotica (N05) met uitzondering van het anxioliticum oxazepam dat nauwelijks verwijderd werd (8%).

Over het algemeen is de conclusie dat vanwege de grote spreiding in verwijderingspercentages binnen een hoofdgroep een verwijderingspercentage op hoofdstofgroepniveau een te ongenueanceerd beeld geeft van de verwijderingspercentages van individuele geneesmiddelen.

6 Effectmetingen en milieu-risicoindex

6.1 Achtergrond

Een nadeel van de chemische analyses van de afvalwatermonsters in de huidige rapportage is dat een selectie is gemaakt van een beperkt aantal doelstoffen. Hierdoor zijn stoffen die onverwacht toch aanwezig zijn in het afvalwater niet aangetoond. 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 twee 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 ER- en GR-Calux assays uitgevoerd.

6.2 Methodiek Calux assays

6.2.1 ER-Calux

De ER-Calux is een maat voor de totale hormoonverstorende (= oestrogene) activiteit van het (afval)water. Hormoonverstorende stoffen veroorzaken vervrouwelijkende effecten bij organismen. Een voorbeeld 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). 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 17 α -ethynylestradiol opgenomen in het stofpakket. De activiteit in de assay wordt uitgedrukt als equivalenten van het vrouwelijke hormoon 17 β -oestradiol (ng EEQ/l). Een uitgebreidere uitleg van deze assay is opgenomen in bijlage 8.

6.2.2 GR-Calux

De GR-Calux is een maat voor de totale glucocorticoïde activiteit van het (afval)water. De GR-Calux assay is een assay die nog zeer weinig toegepast is op afvalwatermonsters en een assay waar nog vrij weinig van bekend is. Glucocorticoïden zijn steroïde hormonen die in het bijnierschors worden geproduceerd. Deze corticosteroiden induceren en stimuleren enzym-systemen 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. Verschillende glucocorticoïden zijn aangetoond in het (aquatische) milieu. Chang et al. (2009) hebben gericht onderzoek heeft gedaan naar de identificatie van de stoffen met een glucocorticoïde activiteit in effluenten van RWZI's wat resulteerde in de volgende stoffen: cortisol, cortison, prednison, prednisolon, en triamcinolone acetonide.

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. Een uitgebreidere uitleg van deze assay is opgenomen in bijlage 8.

6.3 Resultaten

In tabel 6-1 is een overzicht gegeven van de ER- en GR-Calux activiteit en de ER- en GR-Calux vrachten op de twee verschillende meetdagen en vier monsterpunten.

Tabel 6-1 Overzicht van de ER- en GR-Calux activiteiten en vrachten op de twee verschillende meetdagen en vier monsterpunten in het Waterschap Roer en Overmaas.

Locatie	Meetdag	ER-Calux (ng EEQ/l)	Vracht ER-Calux (g EEQ/jaar)	GR-Calux (ng DEQ/l)	Vracht GR-Calux (g DEQ/jaar)
Verpleeg- en verzorgingshuis	16-03-2010	0,93	0,004	816	3,8
	18-03-2010	31	0,14	2213	10,3
Woonwijk Bocholtz	16-03-2010	51	12,9	131	33,2
	18-03-2010	302	76,5	138	34,9
Influent RWZI Simpelveld	16-03-2010	19	16,6	51	44,7
	18-03-2010	48	39,6	369	304,1
Effluent RWZI Simpelveld	16-03-2010	15	13,1	401	351,3
	18-03-2010	4,3	3,5	423	348,6

Woonwijk en zorginstelling

Tabel 6-1 laat zien dat de ER-Calux activiteit in het afvalwater van de woonwijk wat hoger was dan deze Calux activiteit in het afvalwater van de zorginstelling, met name op de tweede meetdag. De GR-Calux activiteit was juist in het afvalwater van de zorginstelling veel hoger dan in het afvalwater van de woonwijk.

RWZI

De ER-Calux activiteit in het influent van de RWZI was globaal overeenkomstig deze activiteit in het afvalwater van de instelling en van de woonwijk. De GR-Calux activiteit in het influent van de RWZI vertoonde een aanzienlijke variatie tussen beide meetdagen en was met name op de eerste meetdag lager dan de GR-Calux activiteit van zowel de instelling als de woonwijk. Vermoedelijk door een combinatie tussen biologische afbraak en slibverwijdering in de RWZI was de ER-Calux activiteit in het effluent van de RWZI lager vergeleken met het influent. Opvallend is dat de GR-Calux activiteit in het effluent juist hoger was dan in het influent. Hier is geen verklaring voor.

De gemiddelde ER- en GR-Calux vrachten zijn weergegeven in tabel 6-2.

Tabel 6-2 Overzicht van de gemiddelde ER- en GR-Calux vrachten op de vier monsterpunten in Waterschap Roer en Overmaas.

	Vracht ER-Calux (g EEQ/jaar)	Vracht GR-Calux (g DEQ/jaar)
Verpleeg- en verzorgingshuis	0,07	7,0
Woonwijk Bocholtz	12,5	9,5
Influent RWZI Simpelveld	28,1	174,4
Effluent RWZI Simpelveld	8,3	349,9

Tabel 6-3 geeft de verwijderingspercentages van de RWZI weer in ER-Calux en GR-Calux activiteit op basis van de reductie van ER-Calux en GR-Calux vrachten. De ER-Calux activiteit werd matig verwijderd. De GR-Calux activiteit in het effluent was juist hoger dan in het influent.

Tabel 6-3 Overzicht van de gemiddelde verwijderingspercentages voor ER- en GR-Calux vrachten op RWZI Simpelveld.

Verwijderingspercentage (%)	
ER-Calux	GR-Calux
54	-48

6.4 Vergelijking overige studies ER-Calux activiteit

6.4.1 ER-Calux activiteit in andere studies

In bijlage 9 is een overzicht gegeven van locaties 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 (bijlage 9). 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. RWZI Simpelveld laat met waarden tussen 4,3 – 15 ng EEQ/l een hogere hormoonverstorende activiteit in het effluent zien. In eerder onderzoek zijn ook al uitschieters van 8,7 ng EEQ/l (GrontmijAquaSense, 2008) tot wel 26,1 ng EEQ/l (GrontmijAquaSense, 2009) gemeten in effluenten van RWZI's. ER-Calux waarden in deze ordegruotte worden meestal alleen gemeten in het ongezuiverde afvalwater van bijvoorbeeld ziekenhuizen. In het afvalwater van het Refaja ziekenhuis in Stadskanaal zijn bijvoorbeeld ER-Calux waarden gemeten van 11 tot wel 190 ng EEQ/l (STOWA, 2008). In het afvalwater van het verpleeg- en verzorgingshuis is een ER-Calux activiteit gemeten tussen 0,93 - 31 ng EEQ/l, wat zeker niet bovengemiddeld hoog te noemen is. In vergelijking met het verpleeg- en verzorgingshuis laat de woonwijk een flink hogere hormoonverstorende activiteit zien (51 - 302 ng EEQ/l).

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 activiteit zoals aangetroffen in het effluent van RWZI Simpelveld (4,3 – 15 ng EEQ/l) is vergeleken met de RIWA studie (2009) hoger. Een verdunningsfactor is in de huidige studie echter niet toegepast op het effluent van RWZI Tholen omdat de hydrologie van het ontvangende oppervlaktewater niet onderzocht is. Een één op één vergelijking waaraan conclusies verbonden zijn mag daarom niet gedaan worden.

6.4.2 Effecten ER-Calux activiteit

Vanwege de ER-Calux activiteit die wordt aangetroffen in het effluent van de RWZI is de vraag naar mogelijke effecten op organismen relevant. De aangetoonde hormoonverstorende activiteit leidt direct tot de volgende vraag: "welke effecten mogen verwacht worden op de ecologische toestand van de oppervlaktewateren?". Op deze vraag is geen eenvoudig antwoord te geven.

Het probleem is dat voor hormoonverstorende stoffen er slechts een geringe hoeveelheid ecotoxicologische informatie beschikbaar is en, indien aanwezig, met name over vissen. Vethaak et al. (2002) heeft een uitgebreid onderzoek gedaan naar het voorkomen van hormoonverstorende stoffen in oppervlaktewateren in Nederland en de effecten op vissen. De studie toonde aan dat in het veld lichte tot middelmatige hormoonverstorende effecten geobserveerd werden op brasem. Het voorkomen van vervrouwelijking in mannelijke brasems bleek het sterkste te zijn in kleine regionale wateren waar relatief hoge concentraties van hormoonverstorende stoffen uit RWZI's bleken te komen. Na verificatie van de geobserveerde effecten, door middel van uitgevoerde bioassays in het laboratorium, bleek vooral 17 α -ethinylestradiol, oestron, 17 β -oestradiol en mogelijk nonylfenol(ethoxylaten) verantwoordelijk te zijn voor de effecten. Met de ER-Calux-assay - zoals gebruikt in het huidige onderzoek - is echter geen onderscheid te maken tussen de individuele hormoonverstorende stoffen. De metingen van oestron, progesteron en 17 α -ethinylestradiol zijn in het huidige onderzoek helaas onder de vaak verhoogde rapportagegrenzen door storingen in de matix (zie bijlage 6). De betekenis van de ER-Calux activiteit in oppervlaktewateren voor bijvoorbeeld vissen is lastig aan te geven omdat de effecten in de ER-Calux test (*in vitro*) niet 1-op-1 te vertalen zijn naar effecten op vissen in het water (*in vivo*). Een vuistregel kan echter de grens van 1 ng EEQ/l zijn, afgeleid van de zogenaamde *Predicted No Effect Concentration (PNEC)* voor 17 β -estradiol (uit: STOWA, 2003). Dit is de indicatieve 'veilige' concentratie van het hormoon 17 β -estradiol dat uit ecotoxicologisch onderzoek in het laboratorium is afgeleid; onder deze concentratie worden geen effecten verwacht in het aquatisch milieu (*in vivo*). De PNEC-waarde van 1 ng EEQ/l wordt dus op beide meetdagen flink overschreden. Omdat de verdunning van het effluent niet is meegenomen mogen echter wat betreft effecten nog geen definitieve conclusies getrokken worden.

6.5 Vergelijking overige studies GR-Calux activiteit

6.5.1 GR-Calux activiteit in andere studies

In de literatuur is nog weinig bekend 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 die als groep als totaal concentratie gesommeerd zijn. De gevonden 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 helaas geen glucocorticoïden in het stoffenpakket opgenomen zodat een vergelijking met Chang et al. (2007) niet mogelijk is. Daarnaast zijn steroïden als cortison en prednison in het huidige onderzoek door de apotheker wel voorgeschreven, maar merendeels uit de berekeningen voor inname verwijderd omdat de toepassing vaak als zalf of crème is waardoor geen goede inname te berekenen is (zie bijlage 4).

De enige studie die daadwerkelijk 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 Simpelveld laat met waarden tussen 401 - 423 ng DEQ/l een veel hogere glucocorticoïde activiteit in het effluent zien. Een verdunningsfactor is in de huidige studie echter niet toegepast op het effluent van RWZI Simpelveld. Een één op één vergelijking waaraan conclusies verbonden zijn mag daarom niet gedaan worden.

6.5.2 Effecten GR-Calux activiteit

Een PNEC waarde - of enige andere drempelwaarde - voor glucocorticoïde activiteit in het aquatische milieu is niet bekend. De gehele glucocorticoïde stofgroep is nog nauwelijks in oenschouw genomen in risicobeoordeling voor niet-humane organismen.

6.6 Alternatieve aanpak bepaling milieurisico's

6.6.1 Methode

De risico's in het milieu kunnen op basis van de gemeten concentraties in het effluent van de RWZI niet bepaald worden omdat de concentraties van de actieve stoffen en de metabolieten slechts ten dele in het effluent en helemaal niet in het milieu. Ook is er niet voldoende informatie bekend over de stoffen en het ontvangende watersysteem om deze concentraties in het oppervlaktewater op basis van de metingen in het effluent te kunnen berekenen. Tot slot zijn er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar.

Om die redenen is in deze studie aanvullend aan de ER-Calux en GR-Calux metingen gebruik gemaakt van een alternatieve methode om toch iets te kunnen zeggen over welke stoffen in deze specifieke situatie bij deze specifieke RWZI de meeste risico's zouden kunnen veroorzaken. Van de actieve stoffen in geneesmiddelen is namelijk relatief veel bekend over de werkingsmechanismen en de sterkte die nodig is om bij de mens een therapeutisch effect te bereik. Deze alternatieve methode is ook gehanteerd in de studie Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009).

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 bètareceptoren bezitten (Hugget et al., 2003; Kostisch en Lazorchak, 2007). De validiteit van deze aanname is nog onderwerp van discussie, maar de aanname lijkt gerechtvaardigd. Om de verschillende stoffen in deze specifieke situatie op volgorde van mogelijk milieurisico te kunnen zetten wordt de milieurisico-index geïntroduceerd.

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

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

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.

6.6.2 Milieurisico-index van stoffen in het effluent van de RWZI

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

In tabel 6.4 staan de aangetroffen stoffen en hun milieurisico-index weergegeven.

De bètablokkers metropolol en sotalol scoren wat betreft hun milieurisico-index relatief hoog evenals het anxioliticum oxazepam. 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 is de vracht in het effluent van de RWZI ook relatief hoog.

Van de antiëpileptica is de milieurisico-index van gabapentine het hoogst.

Met klem wordt opgemerkt dat de milieurisico-index niets zegt over de daadwerkelijke milieurisico's. Mocht er sprake zijn van risico's dan is het echter aannemelijk dat de stoffen bovenaan de lijst eerder risico's zullen veroorzaken dan stoffen lager op de lijst. Van de gemeten stoffen zijn maatregelen t.a.v. die stoffen dan ook het meest effectief.

Tabel 6-4 Milieurisico index van de aangetroffen geneesmiddelen in het effluent van de RWZI Simpelveld. De milieurisico-index is gebaseerd op de berekende vrachten in gram/jaar en de DDD.

Actieve stof	ATC Code	Soort stof	DDD (mg/persoon/dag)	Vracht effluent RWZI (gram/jaar)	Milieurisico-index (personen) 1)
Metoprolol	C07AB02	bètablokker	175	2457	38
Metformine	A10BA02	antidiabeticum	2000	21275	29
Oxazepam	N05BA04	anxioliticum	80	394	14
Sotalol	C07AA07	bètablokker	400	1484	10
Diclofenac	M01AB05	pijnstiller	135	403	8,2
Pipamperon	N05AD05	antipsychoticum	220	342	4,3
Clozapine	N05AH02	antipsychoticum	156	228	4,0
Naproxen	M01AE02	ontstekingsremmer	1250	1404	3,1
Gabapentine	N03AX12	antiepilepticum	2250	1897	2,3
Carbamazepine	N03AF01	antiepilepticum	1050	302	0,8
Quetiapine	N05AH04	antipsychoticum	425	105	0,7
Levetiracetam	N03AX14	antiepilepticum	1750	413	0,6
Bezafibraat	C10AB02	anticholesterolmiddel	500	111	0,6
Ibuprofen	M01AE01	ontstekingsremmer	1500	296	0,5
Gemfibrozil	C10AB04	Anticholesterolmiddel	1200	201	0,5
Primidon	N03AA03	antiepilepticum	1375	173	0,3
Azitromycine	J01FA10	antibioticum	1250	60	0,1

1) de milieurisicoindex van een geneesmiddel komt overeen met het aantal dagdoses van dat middel

7 Samenvatting en evaluatie

7.1 Inleiding

In dit hoofdstuk is eerst antwoord gegeven op de onderzoeksvragen die in paragraaf 1.4 geformuleerd zijn. Deze antwoorden kunnen beschouwd worden als een samenvatting van het onderzoek.

Daarna zijn de resultaten van de verschillende onderdelen naast elkaar gelegd en met elkaar vergeleken. T.a.v. de emissie uit de Instelling voor lichamelijk gehandicapten is nagegaan in hoeverre de berekende emissies op basis van innamegegevens overeenkomen met de gemeten emissies. Dit is van belang om te beoordelen of op basis van inventarisaties van inname van geneesmiddelen de emissie ingeschat kan worden. Daarna wordt de emissie vanuit de zorginstelling vergeleken met de emissie vanuit de woonwijk. Tot slot wordt geanalyseerd welke geneesmiddelen in de grootste vrachten in het milieu terecht komen en wat de belangrijkste aandachtstoffen zijn.

7.2 Samenvatting: antwoorden op onderzoeksvragen

7.2.1 Vragen 1 t/m 4

1. welke geneesmiddelen worden in welke hoeveelheden jaarlijks ingenomen 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 vracht 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)?

De antwoorden op bovenstaande vragen zijn samengevat in onderstaande tabel 7-1.

Tabel 7-1. Samenvatting vrachten ingenomen en uitgescheiden (berekend en gemeten) geneesmiddelen locaties waterschap Roer en Overmaas.

	Vracht kg/jaar	Vracht gram/persoon/jaar
Ingenomen vracht geneesmiddelen zorginstelling	0,32	3,4
Uitgescheiden geneesmiddelen berekend (inname* excretiefactor)	0,18	1,9
Gemeten vracht zorginstelling (95 cliënten) (concentratie* debiet)	4,2	44,2
Gemeten vracht woonwijk (5440 inwoners) (concentratie *debiet)	30,1	5,5

De vrachten van de individuele ingenomen geneesmiddelen en de berekende vrachten (inname * excretiefactor) uitgescheiden individuele geneesmiddelen zijn weergegeven in bijlage 5.

Een overzicht van de concentraties, debieten en vrachten van de individuele geneesmiddelen in het afvalwater van de zorginstelling (95 cliënten) en de woonwijk (5.440 bewoners) is weergegeven in bijlage 7.

7.2.2 Vragen 5 t/m 8

5. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid geneesmiddelen in het influent van de RWZI (kg/jaar).*
6. *wat is de jaarlijkse hoeveelheid geneesmiddelen in het effluent van de RWZI (kg/jaar).*
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 (%).*

In tabel 7-2 is voor de gemeten werkzame stoffen op basis van twee metingen de gemiddelde vracht in kg/jaar in het influent en het effluent van de RWZI Simpelveld weergegeven en het gemiddelde verwijderingspercentage. Tevens is in deze tabel aangegeven wat de vracht in kg/jaar is van de verschillende stoffen vanuit de verpleeg- en verzorginstelling en wat de berekende vracht per jaar is vanuit de woonwijken van het hele rioleringsgebied van de RWZI Simpelveld (16.530 inwoners) wanneer uitgegaan wordt van de vracht in g/p/j voor iedere werkzame stof die is afgeleid uit de metingen bij de wijk Bocholtz (5.440 inwoners).

Tabel 7-2 Gemiddelde (op basis van twee metingen) vrachten in influent en effluent per jaar per gemeten werkzame stof en gemiddeld verwijderingspercentage van de RWZI Simpelveld voor deze werkzame stoffen. Tevens gemiddelde vrachtin kg/jaar uit de verpleeg- en verzorginstelling en de berekende vracht/jaar uit het hele rioleringsgebied van RWZI Simpelveld (16.530 inwoners) op basis van extrapolatie vanuit woonwijk Bochoholtz (5440 inwoners)

ATC Code	Actieve stof	Soort stof	Vracht instelling (kg/jaar)	Vracht rioleringsgebied Simpelveld (16.530 inw.) extrapolatie metingen woonwijk (5.440 inw) kg/j	Vracht infl. RWZI Simpelveld (kg/jaar)	Vracht effl. RWZI Simpelveld (kg/jaar)	Verwijderingspercentage %	Factor vracht influent RWZI/vracht rioleringsgebied (16.530 inw.)
A10BA02	Metformine	antidiabeticum	3,7	71,3	60,0	21,3	55	0,8
B01AC07	Dipyridamol	Antithromboticum	0,20	1,5	0,2		100	0,1
C07AA07	Sotalol	Bètablokker	0,16	2,7	1,5	1,5	15	0,6
C07AB02	Metoprolol	Bètablokker	0,06	2,8	2,5	2,5	8	0,9
C10AB02	Bezafibraat	Anticholesterol		0,3	0,2	0,1	26	0,5
C10AB04	Gemfibrozil	Anticholesterol		0,4	0,3	0,2	34	0,8
J01EA01	Trimethoprim	Antibioticum		0,9				
J01EC01	Sulfamethoxazol	Antibioticum		0,3				
J01FA10	Azitromycine	Antibioticum				0,1	0	
M01AB05	Diclofenac	Pijnstillers		0,6	0,4	0,4	8	0,6
M01AE01	Ibuprofen	ontstekingsremmer	0,0001	5,8	3,8	0,3	87	0,7
M01AE02	Naproxen	ontstekingsremmer		1,5	3,0	1,4	36	2,0
N02BB01	Fenazon	Antipyreticum		0,1	0,04		100	0,7
N03AA03	Primidon	Antiepilepticum				0,2	0	
N03AF01	Carbamazepine	Antiepilepticum		0,2	0,3	0,3	6,5	1,2
N03AX12	Gabapentine	Antiepilepticum	0,002	2,0	1,8	1,9	3	0,9
N03AX14	Levetiracetam	Antipsychoticum		0,4	0,6	0,4	27	1,5
N05AD05	Pipamperon	Antipsychoticum	0,002	0,1	1,5	0,3	77	19,2
N05AH02	Clozapine	Antipsychoticum	0,000		1,1	0,2	79	
N05AH04	Quetiapine	Antipsychoticum			0,5	0,1	79	
N05BA04	Oxazepam	Anxioliticum	0,04	0,4	0,3	0,4	2	0,8
P01AB01	Metronidazol	antiparasitair middel		0,1				
	Totaal kg/jaar		4,2	91,5	78,0	31,5		0,9
	Totaal g/p/j				4,7	1,9		

1) een negatief verwijderingspercentage 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 verwijderingspercentages zijn gebaseerd op het gemiddelde van twee individuele sets en niet op de gemiddelde totaalvrachten, zie ook tabel 5.1

Bijdrage vracht uit verpleeg- en verzorginstelling aan vracht influent RWZI Simpelveld

In tabel 7-3 zijn de geneesmiddelen opgesomd waarvan de emissie uit de verpleeg- en verzorginstelling voor meer dan 1% bijdraagt aan het influent van de RWZI Simpelveld.

De vracht van het antithromboticum dipyridamol in het influent van de RWZI wordt vrijwel geheel (93%) bepaald door de emissie vanuit de verpleeg- en verzorginstelling. Ook de bijdrage van de bètablokker sotalol en het anxioliticum oxazepam vanuit de verzorginstelling is substantieel (ruim 10%).

Tabel 7-3 Geneesmiddelen waarvan de gemeten vracht vanuit het verpleeg- en verzorgingshuis voor meer dan 1% bijdraagt aan de vracht in het influent van de RWZI Simpelveld

ATC code	Werkzame stof	Type middel	Procentuele bijdrage instelling aan influent RWZI Simpelveld
A10BA02	Metformine	Antidiabeticum	6,2
B01AC07	Dipyridamol	Antithromboticum	93
C07AA07	Sotalol	Bètablokker	10,6
C07AB02	Metoprolol	Bètablokker	2,6
N05BA04	Oxazepam	Anxioliticum	12,1

Vergelijking vracht uit woonwijken versus vracht influent RWZI

De gemeten vracht geneesmiddelen in het afvalwater uit woonwijk Bocholtz (5.440 inwoners) is geëxtrapoleerd naar een emissie voor het hele rioleringsgebied Simpelveld (16.530 inwoners). Deze geëxtrapoleerde emissie is vervolgens vergeleken met de daadwerkelijk gemeten vracht in het influent van de RWZI (met blauw aangegeven factor in de laatste kolom van tabel 7-2).

De emissie vanuit het hele rioleringsgebied van RWZI Simpelveld berekend door extrapolatie van de emissie vanuit Bocholtz is voor een paar geneesmiddelen hoger (factor < 1) dan de vracht in het influent van de RWZI en voor een paar geneesmiddelen lager (factor > 1). De stoffen die in de woonwijk juist hoger gemeten zijn dan verwacht op basis van de influentgegevens (1^e kolom, tabel 7-4) zijn een antithromboticum en een anticholesterolremmer. De stoffen die in de woonwijk veel lager voorkomen dan verwacht op basis van de influentgegevens zijn een ontstekingsremmer en een antipsychoticum. De vrachten in het influent van de overige geneesmiddelen zijn goed verklaarbaar vanuit de emissiegegevens van de woonwijk (middelste kolom).

Tabel 7-4 Vergelijking vracht rioleringsgebied RWZI Simpelveld berekend door extrapolatie vanuit metingen bij dorp Bocholtz (5.440 inwoners) versus influent RWZI Simpelveld (16.530 inwoners)

Factor vracht influent RWZI Simpelveld/vracht rioleringsgebied Simpelveld		
0,1-0,5	0,5-1,5	2-19
Dipyramidol	Metformine	Naproxen
Bezafibraat	Gemfibrozil	Pipamperon
	Diclofenac	
	Levetiracetam	
	Carbamazepine	
	Fenazon	
	Sotalol	
	Ibuprofen	

7.3 Emissie zorginstelling

7.3.1 Hoofdgroepniveau

Een doelstelling van deze studie is om na te gaan of op basis van de inventarisatie van de inname van geneesmiddelen een voorspelling gedaan kan worden van de emissie van geneesmiddelen uit de zorginstelling.

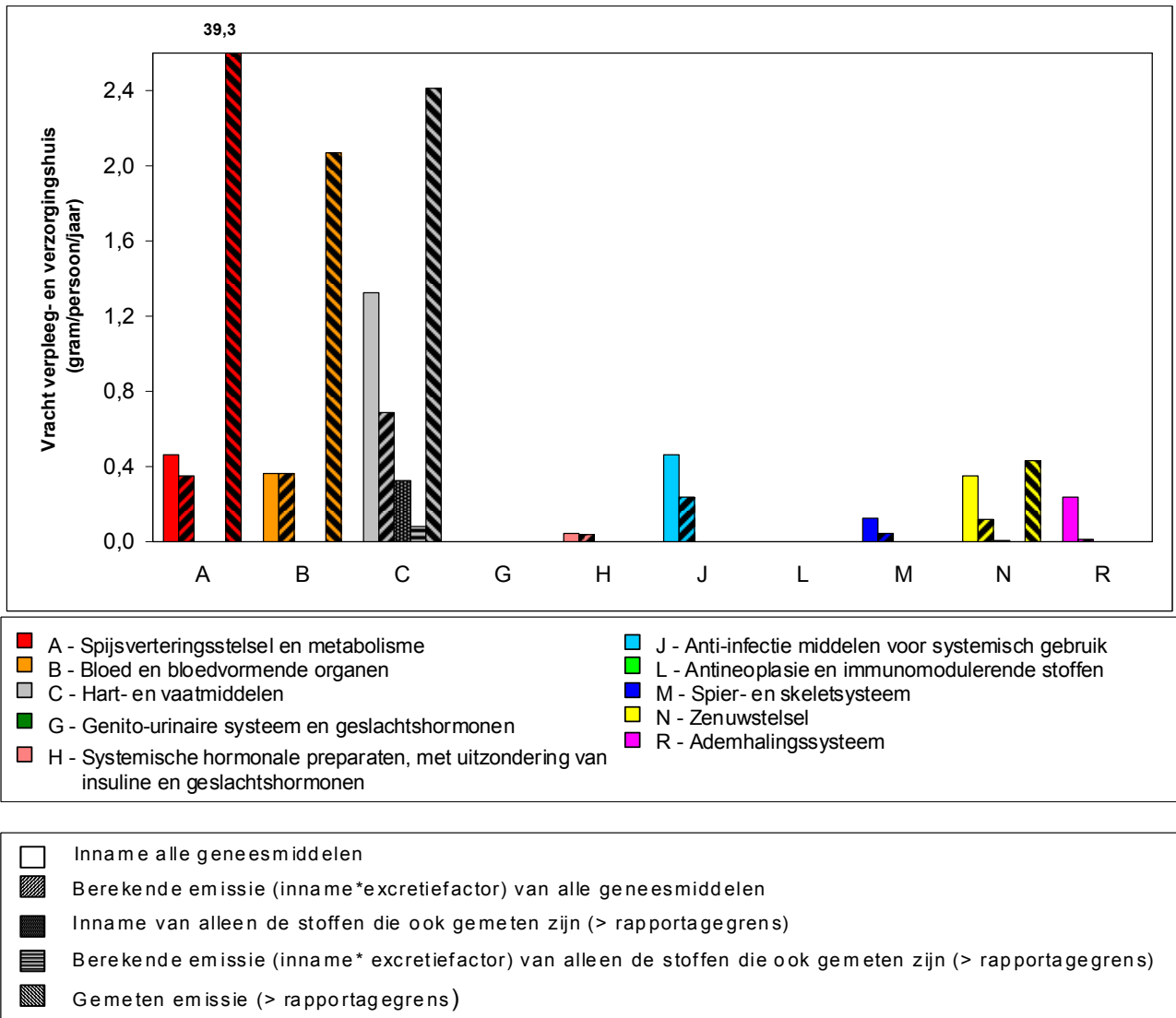
In figuur 7-1 is, gegroepeerd op ATC hoofdgroepsniveau, een vergelijking gemaakt van de vrachten in gram/persoon/jaar van de totale hoeveelheid door de cliënten ingenomen geneesmiddelen (1), de berekende totale hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen (2), de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen alleen van die geneesmiddelen die voorkomen in het analysepakket (3), de berekende hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen alleen van die geneesmiddelen die voorkomen in het analysepakket (4) en de daadwerkelijk gemeten hoeveelheid geneesmiddelen (5).

Uit vergelijking van de tweede en vierde staaf kan worden afgeleid welke emissie uit de zorginstelling op basis van berekeningen 'gemist' wordt wanneer alleen de emissie berekend wordt van de geneesmiddelen die geanalyseerd kunnen worden.

Er zijn maar weinig ingenomen geneesmiddelen die in het analysepakket voorkomen en aangetroffen zijn. Daarom ontbreekt bij de meeste hoofdgroepen de vierde kolom. Een vergelijking van de tweede kolom en de vierde kolom is daarom niet relevant behalve voor de hart- en vaatmiddelen. Voor de hart- en vaatmiddelen geldt dat de berekende emissie van alle hart- en vaatmiddelen beduidend hoger is dan de berekende emissie van alleen die hart- en vaatmiddelen die aangetroffen zijn.

Uit vergelijking van de laatste twee staven kan worden afgeleid in hoeverre de berekende emissie van de stoffen die gemeten kunnen worden overeenkomt met de gemeten emissie van die stoffen. Met andere woorden, kan de emissie voorspeld worden op basis van berekeningen.

Voor alle groepen waarvan stoffen in het afvalwater boven de rapportagegrens zijn aangetroffen zijn de gemeten vrachten veel hoger dan de berekende vrachten (vergelijking vierde en vijfde kolom, de vierde kolom ontbreekt zelfs vaak), met name voor de hart- en vaatmiddelen ©, de maagdarmmiddelen (A) en de psychopharmaca (N).

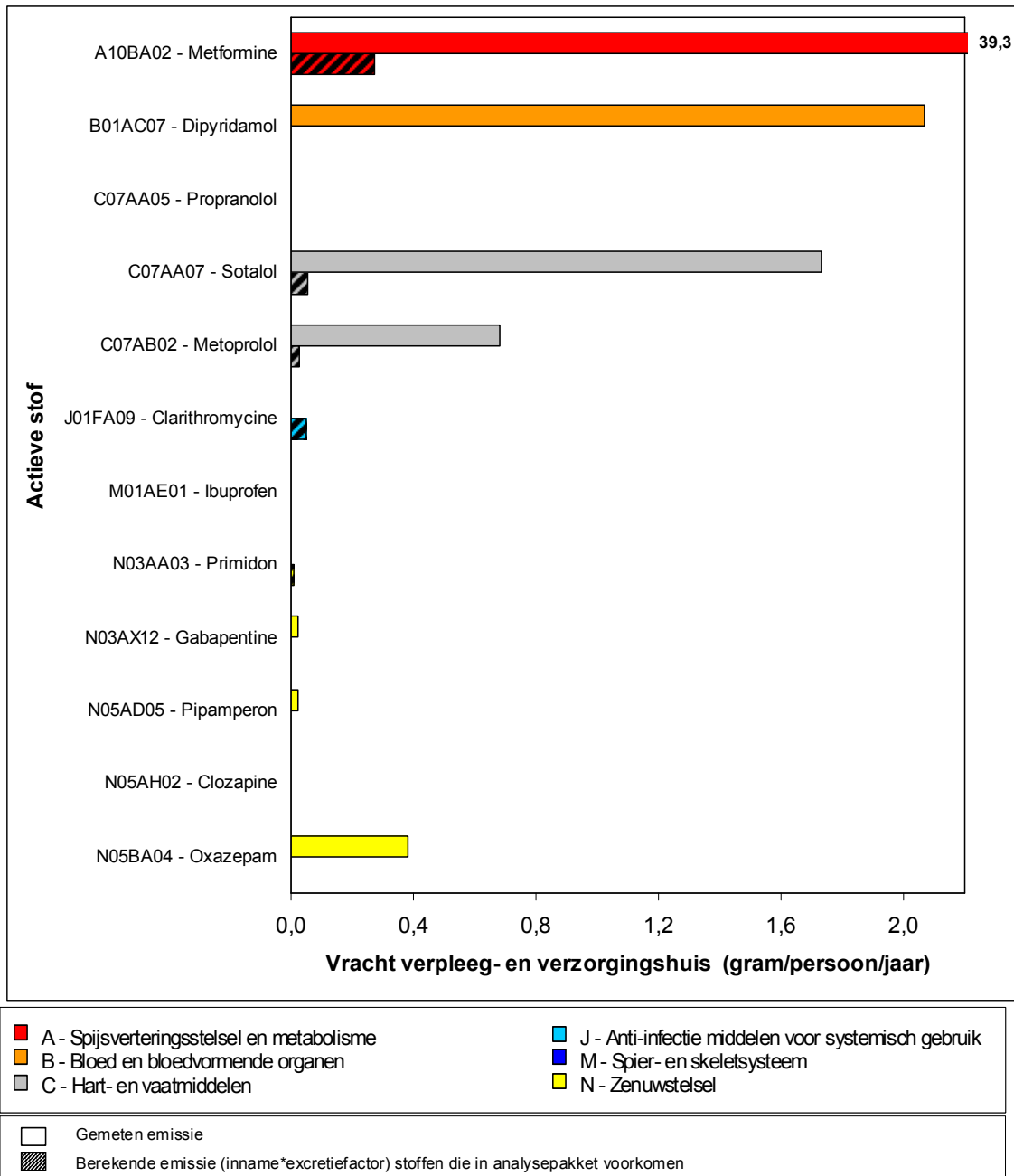


Figuur 7-1. Vergelijking op ATC hoofdgroepniveau in g/p/j van de vracht ingenomen geneesmiddelen, de berekende vracht uitgescheiden geneesmiddelen, de ingenomen en berekende vracht uitgescheiden geneesmiddelen alleen van die geneesmiddelen die aangetroffen zijn en de gemeten vracht..

7.3.2 Op stofniveau berekende emissie versus gemeten emissie

Bovenstaande figuur is uitgesplitst op stofniveau in onderstaande figuur 7-2. In deze figuur is de berekende emissie (inname* excretiefactor) van geneesmiddelen naar het afvalwater van de zorginstelling weergegeven van alle ingenomen geneesmiddelen die in het analysepakket voorkomen naast de gemeten emissie. Ook is de emissie weergegeven van geneesmiddelen die wel gemeten zijn maar niet voorkomen op de aangeleverde lijst ingenomen stoffen.

Opvallend zijn de grote verschillen in berekende emissies (veel lager) vergeleken met de gemeten emissies uit de A-groep (metformine), B-groep (dipyramidol) en de bètablokkers metropolol en sotalol (C-groep).



Figuur 7-2 Vergelijking berekende emissie geneesmiddelen van alleen die geneesmiddelen die in het analysepakket voorkomen, met de gemeten emissie geneesmiddelen. Eveneens weergegeven is de gemeten emissie van geneesmiddelen die niet voorkomen op de lijst ingenomen geneesmiddelen, maar wel gemeten zijn.

7.4 Emissie zorginstelling versus woonwijk

In tabel 7-5 is een vergelijking gemaakt van de emissie van geneesmiddelen per persoon uit de zorginstelling en uit de woonwijk.

Enkele geneesmiddelen zijn in het afvalwater vanuit de woonwijk wel gemeten en niet in het afvalwater vanuit de zorginstelling (bijvoorbeeld enkele anticholesterolmiddelen en de antibiotica).

Voor een zestal stoffen die in beide emissies voorkomen is de emissie in g/p/j vanuit de verpleeg- en verzorginstelling hoger dan de emissie vanuit de woonwijk. Dit zijn precies de stoffen waarvan de bijdrage vanuit de zorginstelling aan het influent van de RWZI meer is dan 1% (zie tabel 7-3), aangevuld met het antipsychoticum poimpamperon.

De factor waarmee de emissie van deze zes stoffen vanuit de verpleeg- en verzorginstelling hoger is dan de emissie vanuit de woonwijk ligt voor deze zes stoffen tussen 4x en 23x.

Tabel 7-5 Vergelijking gemeten emissie (gram/persoon/jaar) geneesmiddelen uit verpleeg- en verzorginstelling en uit woonwijk (in gram/persoon/jaar) in gebied Waterschap Roer en Overmaas. Het betreft alle geneesmiddelen die aangetroffen zijn in een gehalte boven de rapportagegrens.

Actieve stof	ATC Code	soort stof	Vracht Verpleeg- en verzorginstelling g/p/j	vracht woonwijk g/p/j	factor vracht instelling/vracht woonwijk
Metformine	A10BA02	Antidiabeticum	39,3	4,32	9,1
Dipyridamol	B01AC07	Anti-thromboticum	2,1	0,09	23,3
Sotalol	C07AA07	Bètablokker	1,7	0,16	10,6
Metoprolol	C07AB02	Bètablokker	0,7	0,17	4,1
Bezafibraat	C10AB02	Anticholesterol		0,02	
Gemfibrozil	C10AB04	Anticholesterol		0,02	
Trimethoprim	J01EA01	Antibioticum		0,06	
Sulfamethoxazol	J01EC01	Antibioticum		0,02	
Azitromycine	J01FA10	Antibioticum			
Diclofenac	M01AB05	Pijnstiller		0,04	
Ibuprofen	M01AE01	Ontstekingsremmer	0,001	0,35	0,004
Naproxen	M01AE02	Ontstekingsremmer		0,026	0,09
Fenazon	N02BB01	Antipyreticum		0,00	
Primidon	N03AA03	Antiepilepticum			
Carbamazepine	N03AF01	Antiepilepticum		0,01	
Gabapentine	N03AX12	Antiepilepticum	0,02	0,12	0,2
Levetiracetam	N03AX14	Antipsychoticum		0,03	0,0
Pipamperon	N05AD05	Antipsychoticum	0,02	0,005	4,7
Clozapine	N05AH02	Antipsychoticum	0,00		
Quetiapine	N05AH04	Antipsychoticum			
Oxazepam	N05BA04	Anxioliticum	0,4	0,02	16,9
Metronidazol	P01AB01	antiparasitair middel		0,01	0,0
Totaal			44,2	1,5	

7.5 RWZI

De 10 stoffen met de hoogste vracht in effluent RWZI Groesbeek Breedeweg

De vracht van de verschillende geneesmiddelen in het effluent van de RWZI hangt af van de hoogte van de inname, de excretiefactor in de mens en het verwijderingspercentage van de RWZI.

In tabel 7-6 is voor de 10 stoffen die in het effluent in de hoogste vrachten voorkomen samengevat wat de redenen zijn voor een hoge vracht in het effluent van RWZI Simpelveld. Zo wordt metformine weliswaar goed verwijderd door de RWZI, maar in enorme hoeveelheden ingenomen en ook vrijwel volledig onveranderd uitgescheiden.

Gabapentine wordt bijvoorbeeld veel minder ingenomen, maar wel vrijwel volledig uitgescheiden en ook nog slecht verwijderd door de RWZI. Voor enkele geneesmiddelen zijn de landelijke innamegegevens weergegeven (van der AA et al., 2008).

Tabel 7-6 Tien werkzame stoffen met de hoogste gemeten gehalten in het effluent van RWZI Groesbeek Breedeweg

ATC code	Actieve stof	Type stof	Inname landelijk kg (2007)	excretie-factor	Vracht infl. RWZI (kg/j)	Vracht effl. RWZI (kg/j)	gemiddeld verwijderingspercentage (%)
A10BA02	Metformine	antidiabeticum	207.190	1	60	21,3	55
C07AB02	Metoprolol	Bètablokker	22.681	0,11	2,5	2,5	8
N03AX12	Gabapentine	Antiepilepticum	6.341	1	1,8	1,9	3
C07AA07	Sotalol	Bètablokker	3.992	1	1,5	1,5	15
M01AE02	Naproxen	ontstekingsremmer	11.472	0,07	3,0	1,4	36
N03AX14	Levetiracetam	Antipsychoticum	4.764	0,95	0,6	0,4	27
M01AB05	Diclofenac	pijnstiller	6.227	0,16	0,4	0,4	8
N05BA04	Oxazepam	anxioliticum		0,15	0,3	0,4	2
N05AD05	Pipamperon	Antipsychoticum		1	1,5	0,3	77
N03AF01	Carbamazepine	Antiepilepticum	8.400	0,12	0,3	0,3	7

7.6 Milieurisico's

Om een indicatie te geven welke gemeten stoffen, die via het effluent van de RWZI Simpelveld in het oppervlaktewater terecht komen, het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico, is een milieurisico-index berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel (uitgedrukt als benodigde dagdosis) als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen. In onderstaande tabel 7-7 is de milieurisico-index van de 10 stoffen met de hoogste milieurisico index weergegeven aangevuld met de stoffen die ook voorkomen in de lijst van de 10 stoffen met de hoogste vracht in het effluent van de RWZI Simpelveld (tabel 7-7).

Tabel 7-7 Milieurisicoindex 10 stoffen met de hoogste milieurisicoindex aangevuld met stoffen die voorkomen in de top 10 met de hoogste vracht in het effluent van de RWZI

ATC code	Actieve stof	Type stof	Vracht effl. RWZI (kg/j)	Milieurisico index
C07AB02	Metoprolol	bètablokker	2457	38
A10BA02	Metformine	antidiabeticum	21275	29
N05BA04	Oxazepam	anxioliticum	394	14
C07AA07	Sotalol	bètablokker	1484	10
M01AB05	Diclofenac	pijnstiller	403	8,2
N05AD05	Pipamperon	antipsychoticum	342	4,3
N05AH02	Clozapine	antipsychoticum	228	4,0
M01AE02	Naproxen	ontstekingsremmer	1404	3,1
N03AX12	Gabapentine	antiepilepticum	1897	2,3
N03AF01	Carbamazepine	antiepilepticum	302	0,8
N03AX14	Levetiracetam	antiepilepticum	413	0,6

1) de milieurisicoindex van een geneesmiddel komt overeen met het aantal dagdoses van dat middel.

De bijdrage vanuit de zorginstelling aan het influent van de RWZI is voor de bovenste vier stoffen meer dan 2%(zie ook tabel 7-3) . De overige stoffen zijn grotendeels afkomstig van woonwijken).

De effectmetingen in het effluent van de RWZI met ER-Calux assays geven aan dat hormoonversturende effecten op aquatische organismen in het ontvangende oppervlaktewater niet uitgesloten kunnen worden. Door het ontbreken van ecotoxicologische gegevens dan wel drempelwaarden voor glucocorticoïde geneesmiddelen zijn de effecten van glucocorticoïde activiteit op aquatische organismen niet goed in te schatten. Het verdient de aanbeveling om ecotoxicologisch onderzoek te verrichten naar de groep van glucocorticoïde geneesmiddelen.

7.7 Onzekerheden

De berekeningen en conclusies zoals gepresenteerd in het onderhavige rapport hebben een zekere mate van onzekerheid. De volgende onzekerheden worden in oenschouw genomen:

Monstername

- Afvalwatermonsters zijn slechts in tweevoud genomen uit budgetaire overwegingen. Op basis van de resultaten van chemische analyses is vervolgens een gemiddelde berekend. Voor een betere weergave van emissies verspreid over de gehele meetweek zijn eigenlijk drie monsters het minimum. Omdat afvalwatermonsters slechts in tweevoud genomen zijn is de variantie (= standaard deviatie) tussen metingen in het rapport niet weergegeven omdat wiskundig een minimum van drie vereist is.
- In de riolering en de RWZI zit altijd een zekere mate van vertraging van het geloosde afvalwater. Zo kan het een paar uur duren voordat afvalwater van een instelling de RWZI bereikt, of heeft afvalwater in een RWZI een verblijftijd van een dag. Om de resultaten van de meetpunten correct met elkaar te vergelijken zou de vertraging bekend moeten zijn en het tijdstip van de monstername meegenomen moeten worden. Vooral voor het berekenen van de verwijderingspercentages van stoffen in de RWZI is dit van belang. Er is echter hetzelfde startmoment voor de bemonstering genomen uit logistieke en budgetaire redenen.

Chemische analyses

- De resultaten van de chemische analyses hebben betrekking op de *totaal fractie*. Er zijn 24-uur debietproportionele monsters genomen van het afvalwater die vervolgens niet zijn gefiltreerd. Monsters die te veel gesuspendeerde materie bevatten worden soms vóór de extractie gefiltreerd omdat het de analyse nadelig kan beïnvloeden. Dit is met de afvalwatermonsters in dit rapport niet gebeurd omdat ze schoon genoeg waren. Het resultaat is echter wel dat de extractie van geneesmiddelen de opgetelde som is van opgeloste fractie in water en de fractie die is geadsorbeerd aan zwevend organisch materiaal danwel slib. Geneesmiddelen die geadsorbeerd zijn aan organisch materiaal hebben een andere biobeschikbaarheid voor organismen dan de opgeloste fractie.
- De afvalwatermonsters voor de ER- en GR-Calux metingen zijn niet aangezuurd om biologische afbraak van stoffen gedurende opslag en transport tegen te gaan omdat het de gevoeligheid van de assay negatief kan beïnvloeden. De afvalwatermonsters voor Omegam zijn wel aangezuurd om biologische afbraak tegen te gaan. De resultaten van beide typen metingen zouden dus gebaseerd kunnen zijn op afvalwatermonsters die verschillen van elkaar. Echter, door het gebruik van donker glas (gaat fotolyse tegen) en gekoelde opslag en transport zal dit verschil verwaarloosbaar zijn.
- De aanzuring van de afvalwatermonsters had voor de chemische analyses van meerdere antibiotica een negatief gevolg. De terugvinding voor de stoffen oxacilline, nafcilline, cloxacilline, dicloxacilline en erythromycine was minder dan 5% waardoor geen (semi-kwantitatieve) rapportering meer mogelijk was. De lage recoveries zijn waarschijnlijk veroorzaakt door ontstaan van complexen tussen het zuur en de antibiotica.
- De chemische analyses zijn door Omegam uitgevoerd met SPE-LC-MS/MS. De gerapporteerde metingen door Omegam zijn rapportagegrenzen (LOQ; Limit Of Quantification). Dit betekent dat onzekerheden uit de analyses zijn meegenomen waarna een waarde gerapporteerd wordt die 'veilig' is. Deze LOQ ligt echter boven de detectiegrens (LOD; Limit Of Detection). Zo hebben de gemeten geneesmiddelen detectiegrenzen tussen 0,01 – 0,1 µ/l, afhankelijk van de stof. Door de moeilijk meetbare matrix afvalwater worden echter vaak verhoogde rapportagegrenzen gerapporteerd. Dit heeft als gevolg dat een groot deel van de geneesmiddelen niet gerapporteerd kunnen worden, hoewel ze zeer zeker wel in lage concentraties aanwezig kunnen zijn en ook aangetoond zijn. In de vrachtberekeningen op basis van analyses zal dus een onderschatting kunnen plaatsvinden van stoffen die zijn aangetoond, of zelfs stoffen worden uitgesloten terwijl ze op basis van innamegegevens wel aanwezig zouden moeten zijn. Zo is bijvoorbeeld de detectielimiet van het synthetisch hormoon 17a-ethynylestradiol 0,5 µ/l. De stof wordt echter zelden aangetoond in afvalwatermonsters vanwege (verhoogde) rapportagegrenzen tot wel 5 µg/l. 17a-ethynylestradiol wordt dus vaak in vrachtberekeningen niet meegenomen terwijl de stof slecht verwijderd wordt door RWZI's

en ecotoxicologisch relevant is omdat het al bij zeer lage concentraties al effecten veroorzaakt (extreem lage DDD waarde).

- Stoffenpakket 1-5 van Omegam is een volledig gevalideerd pakket waarin meetresultaten met inbegrip van onzekerheden zijn gerapporteerd (LOQ). Het bijzonder onderzoek naar 15 stoffen is echter een pilot geweest waarvoor nog geen gevalideerde technieken beschikbaar zijn. Meetresultaten van het bijzonder onderzoek zoals gerapporteerd in dit rapport moeten daarom met enige terughoudendheid geïnterpreteerd worden. De SPE-LC-MS/MS en extractiemethoden zijn volledig nieuw ontwikkeld. Aanvankelijk is voor 15 stoffen een analysemethodiek opgezet. Tijdens het onderzoek zijn direct 5 stoffen afgevallen omdat de terugvindingen te laag zijn (< 5%). Zeven stoffen zijn kwantitatief bepaald (dipyridamol, levetiracetam, metronidazol, pimproperon, oxazepam, clozapine, quetiapine). De overige 3 stoffen zijn semi-kwantitatief bepaald (metformine, vigabatrine, gabapentine). Semi-kwantitatief betekent dat de terugvinding laag is maar door toepassing van extrapolatiemethoden toch meetresultaten gerapporteerd kunnen worden, hetzij met een zekere mate van onzekerheid.

Overige onzekerheden

- De emissie uit zorginstellingen op basis van innamegegevens is berekend met de hulp van excretiefactoren van actieve stoffen uit een database. De excretiefactoren zijn geschat op basis van verschillende informatiebronnen die dikwijls verschillende excretiegegevens vermelden. In de rapportage is een gemiddelde excretiefactor (urine en ontlasting) op basis van expert judgement vastgesteld waar een bepaalde onzekerheid mee verbonden is.
- De innamegegevens zijn omgerekend tot vrachten volgens een protocol zoals beschreven in bijlage 4. Veel geneesmiddelen zijn echter in de berekening niet meegenomen omdat geen betrouwbare hoeveelheden berekend konden worden door bijvoorbeeld toepassingen als zalven en injecties. De berekende vrachten op basis van innamegegevens zullen dus de daadwerkelijke emissie onderschatten.
- Om vrachten tussen meetpunten goed met elkaar te kunnen vergelijken zijn de vrachten per persoon weergegeven. Voor RWZI's is het normaal om de belasting in i.e's weer te geven. De i.e. geeft echter geen eenduidig beeld hoeveel personen uit huishoudens in totaal lozen op de RWZI. Het waterschap heeft voor het aantal personen dat loost op het riool van de RWZI een zo accuraat mogelijke schatting gegeven.
- Bij zorginstellingen is het soms moeilijk aan te geven hoeveel patiënten ambulante of niet ambulante verblijven. Deze variabele heeft op de vrachtberekeningen invloed omdat een gedeelte van de ingenomen geneesmiddelen ook buiten de zorginstelling uitgescheiden kunnen. Daarnaast hebben zorginstellingen vaak veel personeel die ook (ambulant) aanwezig is in de zorginstelling en een bijdrage kunnen leveren aan geneesmiddelenvrachten. Deze variabele is niet meegenomen in de berekeningen.
- Zorginstellingen bieden vaak verschillende typen zorg onder één dak aan. Zo worden geestelijke en lichamelijke gehandicaptenzorg vaak samen aangeboden. Idem voor bejaardenhuizen die vaak verpleging én verzorging aanbieden. De interpretatie van de vrachtberekeningen wordt hierdoor soms bemoeilijkt.
- In bepaalde typen zorg is een groot aandeel van de patiënten incontinent. Vooral bij oudere mensen in de verpleeg- en verzorgingshuizen kunnen dit veel mensen zijn. Urine met geneesmiddelen die zich de luiers bevinden komen zo niet in de afvalwaterketen terecht. Vracht berekeningen op basis van inname gegevens houden geen rekening met deze variabele omdat betrouwbare kengetallen over incontinentie niet aanwezig zijn. Vrachtberekeningen op basis van inname gegevens kunnen dus mogelijk overschat worden voor sommige typen zorg.

7.8 Tot slot

In deze studie zijn de meetgegevens van geneesmiddelen vanuit een instelling voor lichamelijk gehandicapten, vanuit een woonwijk en van het influent en effluent van een RWZI besproken. Dit rapport moet voornamelijk beschouwd worden als een 'fact-finding' rapport. Er zijn veel feiten geconstateerd die een verklaring behoeven. De mogelijke verklaringen zijn veelal niet eenduidig.

Deze rapportage maakt onderdeel uit van een serie van 8 rapportages, waarvan 7 in opdracht van andere waterschappen. Er is voor gekozen verklaringen van geconstateerde feiten, zoals discrepanties, niet in onderhavige rapportage te presenteren, maar in de eindrapportage die een overzicht geeft van alle deelresultaten. Naar verwachting kunnen op basis van de analyse van de gecombineerde projecten de verklaringen voor geconstateerde feiten op een meer eenduidige manier worden afgeleid.

8 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>
- 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.
- GrontmijAquaSense (2008). Monitoring hormonen en geneesmiddelen: Analyses van effluent en oppervlaktewater. Rapport in opdracht van Waterschap de Dommel. Rapportnummer 239607.
- GrontmijAquaSense (2009). Monitoring hormoonverstorende activiteit in de Oude Rijn en de Kromme Rijn in 2008. Rapportnummer 244645.
- 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/>
- 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. Ruiters, A. Gerritsen & J. Lahr (2002) Estrogens and xeno-estrogens 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.
- Vewin, 2008. Drinkwaterstatistieken 2008. De watercyclus van bron tot kraan.

Bijlage 1

Uitleg ATC codes en DDD systeem

ATC-code

De ATC-code (ATC staat voor Anatomical Therapeutic Chemical) is een code van 7 posities (letters en cijfers) die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel (of een bepaalde associatie van actieve bestanddelen), en die de plaats ervan in de ATC-classificatie aangeeft. De geneesmiddelen worden in de ATC-classificatie onderverdeeld in 14 verschillende hoofdgroepen naargelang het orgaan of het stelsel waarop ze aangrijpen. Daarna worden ze verder onderverdeeld op basis van hun chemische, farmacologische en therapeutische eigenschappen in nog vier verschillende niveaus. Dit is de indeling in 5 niveaus:

Niveau 1. Anatomische hoofdgroep: één letter voor de 14 hoofdgroepen.

Niveau 2. Therapeutische hoofdgroep: twee cijfers.

Niveau 3. Therapeutische/farmacologische subgroep: één letter.

Niveau 4. Chemisch/therapeutische/farmacologische subgroep: één letter.

Niveau 5. Het individueel actief bestanddeel of de combinatie van actieve bestanddelen: twee cijfers.

ATC codes zijn op <http://www.fk.cvz.nl/> van elk geneesmiddel te achterhalen. Als voorbeeld geven we de ATC-code van de geneesmiddelen met het actief bestanddeel diazepam, namelijk N05BA01.

N	Zenuwstelsel
N05	Psycholeptica
N05B	Anxiolytica
N05BA	Benzodiazepines
N05BA01	Diazepam

DDD

De DDD (Defined Daily Dose) is een benadering van de hoeveelheid actieve stof die een volwassene met een lichaamsgewicht van 70 kg gemiddeld per dag krijgt (als onderhoudsdosis bij chronische therapie) wanneer het geneesmiddel voor de hoofdindicatie is voorgeschreven. In het Nederlands wordt dit vertaald als "standaard dagdosis", "gemiddelde dagdosis" of "doorsnee dagdosis". De DDD wordt uitgedrukt in een bepaalde eenheid (men noemt dit de DDU of Defined Dose Unit: voor enkelvoudige geneesmiddelen is dit meestal een gewichtseenheid, soms een biologische eenheid (bv. voor insulines). Voor sommige preparaten, bv. combinatiepreparaten, wordt een pragmatische eenheid gebruikt: eenheidsdosis (ed) of fixed dose (fd). De DDD voor een geneesmiddel met een bepaald actief bestanddeel kan verschillen naargelang de farmaceutische vorm (bv. budesonide oraal of budesonide via inhalatie).

Voor elke verpakking kan men uitrekenen hoeveel DDD's ze bevat, dit is de DPP (Doses Per Package): wanneer de specialiteit wordt voorgeschreven aan de DDD, komt de DPP overeen met het aantal dagen dat de patiënt verder kan met één verpakking van de specialiteit.

De DDD komt niet noodzakelijk overeen met de optimale dosering voor een patiënt of met de dosering die in de bijsluiter is vermeld. De dosering van een geneesmiddel kan verschillend zijn naar gelang de indicatie. Men kan ook beslissen voor een bepaalde indicatie meer of minder dan de DDD te geven. Tenslotte laat de sterkte van de specialiteiten die beschikbaar zijn voor een bepaald actief bestanddeel, soms zelfs niet toe de DDD te nemen als dagelijkse dosis: de DDD van theofylline is bijvoorbeeld 400 mg, maar ook bij een volwassene zal men soms hoger of lager wensen te doseren. Daarenboven zijn sommige specialiteiten op basis van theofylline alleen beschikbaar aan 250 en 350 mg, wat het geven van 400 mg daags onmogelijk maakt.

De officiële website van het ATC/DDD Systeem is te vinden op <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.html>

Bijlage 2

Gehanteerde excretiefactoren

Gebruikte excretiefactoren en DDD waarden

De excretiefactoren en DDD waarden die voor de berekeningen in dit rapport gehanteerd zijn, zijn voornamelijk afkomstig uit de Bureau studie (deel A), bijlage 7 (zie STOWA, 2010-06). Voor de werkzame stoffen die niet zijn opgenomen in het overzicht van bijlage 7 uit deel A zijn de excretiefactoren en DDD waarden gehanteerd uit onderstaande tabel:

	DDD waarde uit WHO homepage gehaald, excretiefactor geschat uit Farmacotherapeutisch Kompas.
	Martindale Drugsreference
	Geen informatie beschikbaar

ATC Code	Actieve stof	DDD (mg/d)	Gemiddelde excretiefactor onveranderd
A06AC01	Ispaghula	7000	1
A06AC03	Sterculia	8000	1
C01DA14	Isosorbidemononitrat	40	0,03
C08CA02	Felodipine	5	0,01
C08CA08	Nitrendipine	20	0,01
C08CA09	Lacidipine	4	0,01
C09AA04	Perindopril	4	0,6
C09DA03	Valsartan	80	1
C10AA03	Pravastatin	30	0,9
C10AC01	Colestyramine	14000	1
D01BA02	Terbinafine	250	0,3
G04BE08	Tadalafil	10	0,01
J01FF01	Ciindamycin	1200	0,2
J02AC01	Fluconazol	200	0,1
J02AC02	Itraconazol	200	0,01
L01BC06	Capecitabine	-	0,03
L01XX28	Glivec	400	0,05
N01BB04	Prilocaine	400	0,5
N02AA05	Oxycodon	75	0,5
N02AC02	Methadon	-	0,05
N02CC04	Rizatriptan	10	0,05
N02CC05	Almotriptan	12,5	0,4
N05AX08	Risperidon	5	0,1
N05BA06	Lorazepam	2,5	0,05
N05CG01	Zolpidem	10	0,05
N06AF04	Tranylcypromine	10	1
N07CA02	Cinnarizine	90	0,1
P01AB01	Metronidazol	2000	0,3
R05CB01	Acetylcysteine	500	0,01
R06AD02	Promethazine	25	1
A01AC02	Dexamethason	-	0,65
C03EA01	Amiloride	-	0,75
N03AX09	Lamotrigine	300	0,1
R06AE09	Levocetirizine	5	0,9
R06AX13	Loratadine	10	0,05
L04AA06	Mycofenolzuur	2000	0,06
N05AH03	Olanzapine	10	0,3
N05AG02	Pimozide	4	0,25
H02AB07	Prednison	10	0,01
N03AX16	Pregabalin	300	0,95
N05AH04	Quetiapine	400	0,05
N06AB06	Sertraline	50	0,02
G04BD08	Solifenacine	5	0,01
G04BD07	Tolterodine	4	0,01
N03AX11	Topiramaat	300	0,5
J01EA01	Trimethoprim	400	0,6
M05BA04	Alendroninezuur	10	0,5
J01FA10	Azitromycine	500	0,06
N05BA09	Clobazam	20	0,5
N03AE01	Clonazepam	8	0,02
N05AD01	Haloperidol	8	0,05
G03DC03	Lynestrenol	5	0,59
N05AG02	Pimozide	4	0,5
V03AE02	Sevelamer	6400	0,5
H01AC01	Somatropine	2	0,5
H02AA02	Fludrocortison	0,1	0,2
A06AD11	Lactulose	6700	1
A06AD12	Lactitol	10000	1
B01AC06	Acetylsalicylzuur	-	0,08
B01AC30	Acetylsalicylzuur	-	0,08
C03CA02	Bumetanide	1	0,4
J01AA02	Doxycycline	100	0,6
L04AX01	Azathioprine	150	0,05
N04BA02	Levodopa/carbidopa	600	0,01

Bijlage 3

Monsternameprotocol en analysepakketten

Monsternameprotocol

De monstername heeft plaatsgevonden op grond van onderstaand monsternameprotocol

Per waterschap worden op de volgende meetpunten monsters genomen worden voor analyses

1. het centrale meetpunt van de afvoer van het afvalwater bij de zorginstelling;
2. meetpunt gemaal bij effluent woonwijk;
3. influent rwzi;
4. effluent rwzi.

Op elke locatie worden debietsproportionele 24-uurs monsters genomen worden. De monstername bij de rwzi's wordt verzorgd worden door de medewerkers op de rwzi. Het heeft sterk de voorkeur deze medewerkers op de rwzi de monstername te laten uitvoeren omdat ze apparatuur en materiaal beschikbaar hebben om gekoelde debietsproportionele bemonsteringen uit te voeren, ter plekke aanwezig zijn en de bemonstering kunnen combineren met reguliere metingen. De monsters bij de meetpunten van de zorginstelling en woonwijk kunnen door medewerkers van het waterschap worden uitgevoerd. Indien dit niet mogelijk is kan hiervoor een extern bureau ingeschakeld worden.

In alle gevallen geldt voor de monstername bij effluent zorginstelling en woonwijk dat er een mobiele unit beschikbaar moet zijn waarmee debietsproportionele 24-uurs monsters genomen kunnen worden en debieten bepaald kunnen worden.

Per locatie worden slechts 2 bemonsteringen worden uitgevoerd om de analysekosten te beperken. Deze bemonsteringen worden uitgevoerd op twee verschillende dagen in één week. De twee verschillende dagen in een week worden aangehouden omdat in de instellingen vermoedelijk bepaalde behandelingen op bepaalde vaste dagen in de week plaatsvinden. Door het spreiden van de bemonsteringen in een week wordt de representativiteit van de metingen verbeterd. De bemonsteringen op alle 4 meetpunten vinden in beginsel plaats op dezelfde dag, in ieder geval wanneer de zorginstelling en de woonwijk op hetzelfde gemaal uitkomen. Consequentie is dat hierdoor geen rekening gehouden wordt met de vertraging die er in het afvalwatersysteem zit. Wanneer woonwijk en zorginstelling op dezelfde zuivering uitkomen kunnen ze ook in twee opvolgende dagen genomen worden, mits het droog weer is en de wateraanvoer hetzelfde is op die twee dagen.

Bij de rwzi moet nagevraagd worden of de verblijftijd van afvalwater < dag is. Zo niet, dan zal monstername van effluent 1 dag later plaatsvinden dan de monstername van het influent.

De bemonsteringen dienen zoveel mogelijk plaats te vinden bij droogweeraanvoer (DWA). Het goed bijhouden van weersvoorspellingen (KNMI) enkele dagen vóór een geplande meetinspanning is essentieel. Communicatie met de medewerker op de rwzi is belangrijk om dat hij weet wat DWA omstandigheden zijn. Omdat de concentraties van de te meten stoffen laag zijn, is er bij regenweeraanvoer (RWA) het risico dat de waarden onder de detectielimiet komen te liggen en de metingen waardeloos zijn. Daarnaast moeten de monsternames plaatsvinden op 'normale' dagen met betrekking tot de procesomstandigheden van de rwzi. Dit alles vergt enige flexibiliteit in de planning.

Voor een goede bepaling van de geneesmiddelenconcentraties in het afvalwater, zullen de monsters op een juiste manier genomen moeten worden. Hiervoor gelden een aantal bemonsteringsvoorschriften.

- Alle monsternames worden onder zo hygiënisch mogelijke omstandigheden genomen. De algemene werkwijzen worden daarbij gevolgd (handen wassen, geen vuile flessen of dozen gebruiken, enzovoorts).
- Voor het vullen van de twee flessen per meetpunt van een locatie eerst het opvangvat doorroeren.
- Per meetpunt van een locatie wordt 2 liter genomen verdeeld over 2 gescheiden 1 L flessen voor geneesmiddelen analyse in een laboratorium. De twee flessen stapsgewijs vullen, dus niet fles voor fles geheel vullen, maar eerst alle flessen gedeeltelijk vullen: Flessen niet he-

lemaal vullen, zodat de monsters op het laboratorium nog gemengd kunnen worden. Van deze twee flessen zal uiteindelijk maar één chemische analyse plaatsvinden. Voor 2 meetdagen (inclusief woonwijk) op vier monsterpunten betekend dit dus dat er 16 flessen nodig zijn!

- Let op! Flessen moeten aangezuurd worden en bevatten dus 1 ml HCl = ZUUR (dus absoluut niet voorspoelen!). De flessen zijn standaard 1 L monsterflessen die groen/bruin gekleurd zijn om degradatie als gevolg van UV blootstelling tegen te gaan. De flessen worden verkregen van OMEGAM en toegestuurd aan het waterschap.
- Monstername van schoon naar vuil, dus eerst het effluent bemonsteren en van daaruit naar het influent werken. Daarna: koel bewaren!
- Etiketten met de monstercode en monsterpuntcode voor de betreffende locatie worden door het adviesbureau verzorgd en aan het waterschap toegestuurd. Handeling tijdens monstername: monsterdatum handmatig noteren!
- Na monstername op een monsterdag moeten de flessen zo snel als mogelijk (gekoeld) naar het laboratorium ter analyse. Een koeriersbedrijf verzorgt gekoeld transport van de monsterlocatie naar het analytisch laboratorium. Dit betekent dus dat de koerier in 1 week twee keer een ronde gaat rijden om de monsters op te halen.

Aanbevelingen om problemen te voorkomen:

- Enkele dagen vóór een meetinspanning moet dagelijks de weersvoorspellingen bijgehouden worden om DWA te waarborgen. De RWZI weet uiteindelijk of het debiet normaal is of niet, informeren!
- Voór een meetinspanning moeten alle betrokken (rwzi, zorginstelling, waterschap, adviesbureau, monsternemer en koerier) elkaars contactgegevens hebben (mobiel nummer!) en tijdens monstername goed contact hebben.
- Voór een meetinspanning moeten alle betrokkenen een duidelijk uitvoeringsplan (verschilt per betrokkene) hebben.
- Wanneer monsters door een persoon ergens opgehaald dan wel afgeleverd worden, moet er achteraf altijd nagebeld worden of alles gelukt is. Daarnaast moet die persoon een formulier in zijn bezit hebben om welke monstercodes/aantal flessen het gaat zodat er afgevinkt kan worden.
- Het accuraat bestickeren/coderen is van essentieel belang! Fouten kunnen achteraf niet meer goedge maakt worden. Bij twijfel direct aan de bel trekken. Het adviesbureau verzorgt vóór monstername de stickers.
- Informeer goed bij de zorginstelling wanneer een monstername plaatsvindt zodat mensen daar op de hoogte zijn (toegang riool etc). Daarnaast informeren of er in meetweek niet rare lozingen plaatsvinden.
- Regelen (nood)koelcel voor mogelijkheid stalling monsters in geval van problemen overdracht flessen aan koerier;

Analysepakketten

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.	
4813	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	metaboliëet	-	
	cloxacilline	61-72-3	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	diclofenac	15307-86-5	0.01 µg/l	pijnstillers	Q	
	dicloxacilline	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	pijnstillers	-	
	indomethacine	53-86-1	0.02 µg/l	pijnstillers	-	
	ketoprofen	22071-15-4	0.01 µg/l	pijnstillers / anti reuma	-	
	nafcilline	147-52-4	0.01 µg/l	antibiotica	-	
	naproxen	22204-53-1	0.02 µg/l	pijnstillers	Q	
	oxacilline	66-79-5	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	sulfamethoxazol	723-46-6	0.01 µg/l	antibiotica	Q	
	tofenaminezuur	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.	
4814	Afvalwater			1 x OME 422		
	17a-ethynylestradiol	57-91-0	0.5 µg/l	synthetisch hormoon	-	
	4-dimethylaminoantipyrine	58-15-1	0.05 µg/l	pijnstillers	Q	
	carbamazepine	298-46-4	0.01 µg/l	anti epilepticum	Q	
	clofibraat	637-07-0	0.02 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	coffeine	58-08-2	0.05 µg/l	diversen	-	
	cyclofosfamide	50-18-0	0.01 µg/l	cytostatica	Q	
	dapson	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	pijnstillers	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	125-33-7	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	80214-83-1	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	pijnstillers	-	
	sotalol	3930-20-9	0.05 µg/l	hart en vaatmiddel	-	
	sulfadimethoxine	122-11-2	0.01 µg/l	antibiotica	-	
(5 verbindingen)						

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	-	
(2 verbindingen)						

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	-	
(1 verbinding)						

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	-	-	
	fluclozilline	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	-	-	
(12 verbindingen)						

Onderzoek nieuwe geneesmiddelen

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

ONDERZOEKSRAPPORT GENEESMIDDELEN IN AFVALWATER (VERZORGINGSTEHUIS)

OZP nummer : 1558
Datum : 10 september 2009
Van : Drs. Selim Gökmen
Aan :
Opdrachtgever : Dr. Barry J. Pieters (Grontmij / AquaSense)
Datum klaar :

Inleiding

Omegam is een onafhankelijk milieulaboratorium dat analyses (standaard en specialistisch) uitvoert gefundeerd op vier peilers: kwaliteit, relaties, innovatie en kennis.

In dit project heeft de klant, Grontmij / AquaSense, aangegeven om een methode te willen ontwikkelen voor de analyse van 15 geneesmiddelen met behulp van LC-MS/MS. De klant heeft al te bekennen gegeven dat de matrix "afvalwater" is van verzorgingstehuizen.

Tabel 1 laat een overzicht zien van desbetreffende 15 geneesmiddelen.

Tabel 1; te onderzoeken 15 geneesmiddelen

Geneesmiddel	Cas nummer
Acetylcysteïne	616-91-1
Metformine	1115-70-4
Dipyridamol	58-32-2
Furosemide	54-31-9
Valproïnezuur	1069-66-5
Levatiracetam	102767-28-2
Flucloaxilline	1847-24-1
Metronidazol	443-48-1
Levothyroxine	51-48-9
Vigabatrine	60643-86-9
Gabapentine	60142-96-3
Pipamperon	2448-68-2
Clozapine	5786-21-0
Oxazepam	604-75-1
Quetiapine	111974-72-2

Dit rapport beschrijft de analyse- resultaten welke behaald zijn tijdens de ontwikkeling van de analyse en extractie.

Doel

Het doel van dit onderzoek is om een methode te ontwikkelen (in opdracht van Grondmij / AquaSense) voor de bepaling van 15 geneesmiddelen in afvalwater met behulp van Solid Phase Extractie (SPE) en LC-MS/MS.

Het onderzoek is opgesplitst in 3 etappes;

1. Bestellen van chemicalien en literatuuronderzoek
2. Ontwikkeling LC-MS/MS
3. Ontwikkeling extractie (SPE)

Materiaal en apparatuur

- LC-MS/MS
- SPE cartridge (Waters Oasis HLB, ENVichrom, Isolute ENVI+)
- Methanol
- Polpest elutiemiddel
- Acetylcysteine (cas 616-91-1)
- Metformine (cas 1115-70-4)
- Dipyridamol (cas 58-32-2)
- Furosemide (54-31-9)
- Valproïnezuur (cas 1069-66-5)
- Levatiracetam (cas 102767-28-2)
- Flucloaxilline (cas 1847-24-1)
- Metronidazol (cas 443-48-1)
- Levothyroxine (cas 51-48-9)
- Vigabatrine (cas 60643-86-9)
- Gabapentine (cas 60142-96-3)
- Pipamperon (cas 2448-68-2)
- Clozapine (cas 5786-21-0)
- Oxazepam (cas 604-75-1)
- Quetiapine hemifumarate (cas 111974-72-2)

Procedures

Alle 15 geneesmiddelen zijn afzonderlijk opgelost in methanol, welke een concentratie hebben van ca. 1000 µg/ml. Van deze oplossing zijn de tussen en werkstandaarden gemaakt.

Hierbij is gebleken dat het component Levothyroxine niet oplosbaar was in methanol, maar ook niet in andere oplosmiddelen.

Uit literatuur [1] kan worden opgemaakt dat Levothyroxine inderdaad niet oplost, waardoor deze waarschijnlijk ook niet in het afvalwater zullen voorkomen.

Hierdoor is deze component in de ontwikkeling buiten beschouwing gehouden.

Resultaten

De afzonderlijke geneesmiddel oplossingen zijn o.a. gebruikt om de HPLC scheiding en de MSMS detectie parameters te optimaliseren.

Tabel 2 laat de resultaten zien die ontwikkeld zijn voor MS/MS detectie, en Tabel 3 van de HPLC scheiding.

Tabel2: Ontwikkelde parameters MS/MS

Component	cas	MW	precursor (m/z)	fragmentor	Quantifier	CE	Qualifier	CE	Opmerking
Acetylcysteine	616-91-1	163	164	100	76	15	59	35	
Dipyridamole	58-32-2	504.6	505	200	385	50	429	50	
Furosemide	54-31-9	330.7	353	200	309	6	81	24	
Metformine	1115-70-4	129	130	100	60	10	71	20	
Levetiracetam	102767-28-2	170.2	171	50	126	10	69	30	
Valproïnezuur	1059-66-5	166.19							lijkt niet
Vigabatrin	60643-86-9	129.16	130	50	71	10	113	0	
Metronidazole	443-48-1	171.15	172	50	128	10	82	25	
Gabapentin	60142-96-3	171.24	172	120	134	10	137	14	
Levothyroxine	51-48-9	776.87							lost niet op
Flucloxaciline	1847-24-1	475.8	476	160	317	12	182	12	
Pipamperon	2448-68-2	375	376	160	165	30	291	20	
Oxazepam	604-75-1	286	287	120	241	25	269	15	
Clozapine	5785-21-0	326	327	135	270	25	84	25	
Quetiapine hemifumarate	111974-72-2	383	384	140	253	25	279	25	

Tabel 3: Ontwikkelde HPLC analyse

Component	Retentietijd (min)	R ²	Meetgebied (µg/l)	Opmerking
Acetylcysteine	3.9	0.9931	0.02 - 2	
Dipyridamole	11.2	0.99	0.005 - 0.5	
Furosemide				analytisch niet gelukt
Metformine	3.7	0.9983	0.005 - 0.5	
Levetiracetam	8.4	0.9953	0.005 - 0.5	
Valproïnezuur				analytisch niet gelukt
Vigabatrin	3.8	0.9984	0.005 - 0.5	
Metronidazole	8.3	0.9907	0.005 - 0.5	
Gabapentin	8.3	0.9971	0.005 - 0.5	
Levothyroxine				lost niet op
Flucloxaciline				analytisch niet gelukt
Pipamperon	9.8	0.9977	0.005 - 0.5	
Oxazepam	10.5	0.999	0.005 - 0.5	
Clozapine	11.2	0.9882	0.005 - 0.5	
Quetiapine hemifumarate	11	0.9885	0.005 - 0.5	

* Rapportagegrens is afhankelijk van de matrix (verduunning)

Uit deze resultaten kan worden opgemaakt dat alle componenten met deze methode gemeten kunnen worden met uitzondering van Furosemide, Valproïnezuur, Levothyroxine en Flucloxaciline. Voor deze componenten is verder onderzoek / optimalisatie noodzakelijk.

Voor deze analyse zal 1 liter water worden opgewerkt. De opwerking is gedaan met behulp van Solid Phase Extraction (SPE).

Hiervoor zijn diverse SPE kolommen met verschillende stationaire fases en eluatiemiddelen getest, waaronder ook een bestaande SPE methode, die door OMEGAM wordt toegepast, genaamd Polpest. Tabel 4 laat de behaalde resultaten zien met verschillende SPE kolommen.

Uit de resultaten van SPE kan worden opgemaakt dat de meeste componenten met Polpest geëxtraheerd worden, respectievelijk Dipyridamole, Levetiracetam, Metronidazole, Pipamperon, Oxazepam, Clozapine en Quetiapine.

De overige 4 componenten (Acetylcysteine, Metformine, Vigabatrin en Gabapentin) die wel goed gaan met de LC-MS/MS analyse geven niet acceptabele (relatief lage terugvindingen) resultaten met 4 verschillende SPE kolommen.

Tabel 4; Resultaten SPE

Component	Spike conc. (µg/ml)	Recovery Polpest %	Recovery Envichrom %	Recovery HLB %	Recovery ENVI+ %
Acetylcysteine	0.999	0.000	0.000	0.000	0.000
Dipyridamole	0.235	89.130	80.513	68.023	17.426
Furosemide	0.250	0.000	0.000	0.000	0.000
Metformine	0.250	0.000	0.000	0.000	0.000
Levetiracetam	0.239	56.735	59.014	10.620	72.037
Valproïnezuur	0.250	0.000	0.000	0.000	0.000
Vigabatin	0.248	0.000	0.000	0.000	0.000
Metronidazole	0.250	54.568	63.839	48.020	109.996
Gabapentin	0.249	0.000	0.000	0.000	0.000
Levothyroxine	0.248	0.000	0.000	0.000	0.000
Flucloxacilline	2.239	0.000	0.000	0.000	0.000
Pipamperon	0.250	82.411	77.645	71.797	0.000
Oxazepam	0.250	111.840	96.600	105.640	87.200
Clozapine	0.262	81.584	65.161	56.778	0.000
Quetiapine hemifumarate	0.248	106.677	68.979	76.466	0.000

Uit de resultaten van SPE kan worden opgemaakt dat de meeste componenten met Polpest geëxtraheerd worden, respectievelijk Dipyridamole, Levetiracetam, Metronidazole, Pipamperon, Oxazepam, Clozapine en Quetiapine.

Van de overige 8 componenten, gaan 4 componenten respectievelijk (Acetylcysteine, Metformine, Vigabatin en Gabapentin) wel goed gaan met de LC-MS/MS analyse geven niet acceptabele (relatief lage terugvindingen) resultaten met 4 verschillende SPE kolommen.

De overige 4 componenten respectievelijk Furosemide, Valproïnezuur, Levothyroxine en Flucloxacilline gaan überhaupt niet goed met de analyse.

Conclusie

Uit de resultaten van dit onderzoek kan geconcludeerd worden, dat 7 componenten, respectievelijk Dipyridamole, Levetiracetam, Metronidazole, Pipamperon, Oxazepam, Clozapine en Quetiapine, kwantitatief bepaald kunnen worden in water met behulp van SPE-LC-MSMS.

4 componenten, respectievelijk Acetylcysteine, Metformine, Vigabatin en Gabapentin kunnen niet kwantitatief worden bepaald, omdat de extractie niet acceptabel is. Maar het is wel mogelijk om deze semi-kwantitaief te rapporteren, aangezien ze analytisch wel gemeten kunnen worden. Hierbij kan ondermeer gedacht worden aan direct injectie (groot volume), zonder SPE opwerking.

De resterende 4 componenten, respectievelijk Furosemide, Valproïnezuur, Levothyroxine en Flucloxacilline kunnen niet gerapporteerd worden, waarvan de analyse en de extractie niet acceptabel zijn. Verder onderzoek is noodzakelijk voor deze componenten.

Literatuur

[1] Angela L. Batt; Mitch S. Kostich; and James M. Lazorchak, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 5021-5030

Bijlage 4

Protocol verwerking gegevens inname geneesmiddelen

Verwerking geneesmiddelen

De gegevens die door een apotheek verstrekt worden omvatten over het algemeen voorschriften voor gebruik van een specifiek geneesmiddel voor een patiënt gedurende een bepaalde tijdsperiode. De naam van een geneesmiddel is niet altijd hetzelfde als de naam van de werkzame stof in het geneesmiddel.

Om de verkregen voorschriften te kunnen verwerken tot hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden werkzame stof worden de volgende stappen doorlopen:

- Per geneesmiddel wordt de werkzame stof en de bijbehorende ATC code opgezocht in het farmacotherapeutisch kompas (www.fk.cvz.nl/).
- Per voorschrift wordt berekend hoeveel werkzame stof wordt ingenomen (bijvoorbeeld voorschrift 30 mg 12 stuks betekent ingenomen 360 mg werkzame stof) gedurende de voorgeschreven tijdsperiode.
- De hoeveelheden van de voorschriften met dezelfde werkzame stof worden opgeteld en omgerekend naar de ingenomen hoeveelheden per werkzame stof in de instelling per jaar.
- Per werkzame stof wordt de ingenomen hoeveelheid omgerekend naar de ingenomen hoeveelheid per persoon per jaar door de ingenomen hoeveelheid te delen door het aantal cliënten.
- Per werkzame stof wordt de totale hoeveelheid ingenomen stof vermenigvuldigd met de excretiefactor (zie bijlage 2). Dit resulteert in de verwachte hoeveelheid uitgescheiden stof per werkzame stof per jaar.
- Per werkzame stof wordt de totale hoeveelheid uitgescheiden stof omgerekend naar de uitgescheiden hoeveelheid per persoon per jaar door de uitgescheiden hoeveelheid te delen door het aantal cliënten.

Geneesmiddelen die niet meegenomen zijn bij de verwerking

Onderstaand zijn de motivaties beschreven om stoffen buiten beschouwing te laten bij de vrachtberekeningen. Verwijderd zijn de volgende actieve stoffen:

- Vitamines zoals thiamine (Vitamine B1), pyridoxine (Vitamine B6) en foliumzuur (vitamine B11, B03BB01);
- maagmiddelen zoals lactulose (A06AD11) en movicolon (A06AD65) gebruikt voor obstipatie (onschuldige polymeren en suikers die water aantrekken of electrolyten als magnesiumhydroxide of macrogol) of diaree (norit);
- algemene stoffen als kalktabletten/kauwgom (A12AA04);
- ijzerpreparaten zoals ferrofumaraat (B03AA02), ferrogluconaat (B03AA03) en lithium(carbonaat) (N05AN01).
- Coffeïne (N06BC01) is een pepmiddel dat voorkomt in koffie en energiedranken. Daarnaast wordt het vaak in anti-griep tabletten in combinatie met vitamine C toegepast. De aangetroffen hoeveelheid coffeïne is in het afvalwater in vergelijking met andere stoffen zeer hoog en wordt daarom niet meegenomen omdat het de weergave van andere stoffen in grafieken vertroebeld. Daarnaast wordt coffeïne goed verwijderd door rwzi's.

NB: Paracetamol (N02BE01) en acetylsalicylzuur (aspirine; N02BA01) vallen onder de groep N (werking op het centraal zenuwstelsel), maar de meest gebruikte toepassing is als pijnstiller met koortswerende en ontstekingsremmende werking. Deze middelen worden vaak ook zonder voorschrift gebruikt. Je krijgt dus een onvolledig beeld van de inname van deze middelen wanneer alleen uitgegaan wordt van de inname bij zorginstellingen. Beiden worden zeer goed afgebroken in de mens en in de rioolwater zuivering en vormen daarom geen milieuprobleem. Acetylsalicylzuur in de vorm als calciumzureumzout (carbasalaatcalcium; B01AC08) wordt in lage dosering (80 mg/tablet) o.a. ook gebruikt als bloedverdunner bij patiënten voor het voorkomen van vasculaire complicaties. Wanneer acetylsalicylzuur is toegediend vanwege bovengenoemde reden is acetylsalicylzuur verwijderd uit de databestanden.

Actieve stoffen zijn ook verwijderd omdat uit aangeleverde datasets niet eenduidig de vrachten berekend konden worden. Dit omvatte vaak problemen als:

- ontbreken totaal volumes van tubes, zakjes (sachets), ampullen
- weergave I.E.
- % oplossingen

- injecties

Op basis van toedieningswijze zijn de volgende groepen van actieve stoffen verwijderd (dosis niet te bepalen):

- oog- en oordruppels
- huidcrèmes en zalven
- inhalatiemiddelen en sprays
- pleisters

NB: hierdoor worden veel glycocorticosteroiden zoals prednisolon niet meegenomen (deze worden vaak toegepast in de vorm van crèmes en oogdruppels).

Bijlage 5

Basisbestand ingenomen en
uitgescheiden geneesmiddelen

Tabel B 5.1. Berekende emissie (ingenomen hoeveelheid x excretiefactor) werkzame stof omgerekend per persoon per jaar per werkzame stof en gesommeerd per ATC hoofdgroep.

Stof niet meegenomen in vrachtberekeningen van rapportage

ATC code	Actieve stof	Totaal (g/persoon/jaar)	Totaal met excretie (g/persoon/jaar)	ATC hoofdgroep	Totaal (g/persoon/jaar)	Totaal met excretie (g/persoon/jaar)
Omeprazol	A02BC01	0,0357	0,0068			
Pantozol	A02BC02	0,1098	0,0274			
Esomeprazol	A02BC05	0,0384	0,0384			
Metoclopramide	A03FA01	0,0027	0,0007			
Domperidone	A03FA03	0,0027	0,0022			
Loperamide	A07DA03	0,0005	0,0001			
Metformine	A10BA02	0,2744	0,2744	A	0,4643	0,3501
Acenocoumarol	B01AA07	0,0005	0,0000			
Clopidogrel	B01AC04	0,0412	0,0395			
Carbasalaatcalcium	B01AC08	0,3227	0,3227	B	0,3645	0,3623
Amiodaron	C01BD01	0,1098	0,0549			
Isosorbidedemononitraat	C01DA14	0,1166	0,0035			
Ivabradine	C01EB17	0,0014	0,0001			
Hydrochlorothiazide	C03AA03	0,0240	0,0240			
Furosemide	C03CA01	0,2744	0,2744			
Bumetadine	C03CA02	0,0008	0,0005			
Spirolacton	C03DA01	0,0892	0,0847			
Triamterene	C03DB02	0,0137	0,0041			
Propranolol	C07AA05	0,0220	0,0011			
Sotalol	C07AA07	0,0549	0,0549			
Metoprolol	C07AB02	0,2676	0,0294			
Celiprolol	C07AB08	0,1098	0,1098			
Carvedilol	C07AG02	0,0034	0,0034			
Amlodipine	C08CA01	0,0041	0,0016			
Nifedipine	C08CA05	0,0082	0,0000			
Diltiazem	C08DB01	0,0796	0,0024			
Captopril	C09AA01	0,0034	0,0015			
Enalapril	C09AA02	0,0014	0,0005			
Perindopril	C09AA04	0,0022	0,0022			
Quinapril	C09AA06	0,0014	0,0014			
Losartan	C09CA01	0,0034	0,0022			
Irbesartan	C09CA04	0,0858	0,0017			
Pravastatin	C10AA03	0,0274	0,0115			
Atorvastatine	C10AA05	0,0165	0,0165			
Rosuvastatin	C10AA07	0,0014	0,0013	C	1,3224	0,6876
Solifenacine	G04BD08	0,0027	0,0003			
Tamsulosine	G04CA02	0,0002	0,0000	G	0,0030	0,0003
Prednisolon	H02AB06	0,0096	0,0048			
Levothyroxine	H03AA01	0,0343	0,0343	H	0,0440	0,0391
Doxycycline	J01AA02	0,0549	0,0549			
Amoxicilline	J01CA04	0,1372	0,1029			
Clavulaanzuur	J01CR02	0,0343	0,0206			
Clarithromycine	J01FA09	0,1372	0,0480			
Nitrofurantoin	J01XE01	0,0137	0,0055			
Fluconazol	J02AC01	0,0823	0,0082	J	0,4597	0,2401
Letrozol	L02BG04	0,0007	0,0000	L	0,0007	0,0000
Allopurinol	M04AA01	0,0823	0,0231			
Colchicine	M04AC01	0,0003	0,0003			
Alendroninezuur	M05BA04	0,0439	0,0220	M	0,1265	0,0453
Oxycodone	N02AA05	0,0014	0,0014			
Tramadol	N02AX02	0,0549	0,0137			
Acetylsalicylzuur	N02BA01	0,0878	0,0070			
Paracetamol	N02BE01	0,5489	0,0220			
Primidon	N03AA03	0,0172	0,0069			
Clonazepam	N03AE01	0,0001	0,0000			
Valproïnezuur	N03AG01	0,1372	0,0055			
Haloperidol	N05AD01	0,0003	0,0003			
Olanzapine	N05AH03	0,0014	0,0005			
Oxazepam	N05BA04	0,0082	0,0012			
Lorazepam	N05BA06	0,0007	0,0000			
Hydroxyzine	N05BB01	0,0027	0,0026			
Lormetazepam	N05CD06	0,0003	0,0000			
Temazepam	N05CD07	0,0165	0,0148			
Zopiclone	N05CF01	0,0021	0,0004			
Zolpidem	N05CF02	0,0027	0,0026			
Imipramine	N06AA02	0,0027	0,0003			
Amitriptyline	N06AA09	0,0082	0,0001			
Citalopram	N06AB04	0,0027	0,0027			
Fluvoxamine	N06AB08	0,0137	0,0003			
Mirtazapine	N06AX11	0,0535	0,0482			
Galantamine	N06DA04	0,0066	0,0020			
Memantine	N06DX01	0,0055	0,0052			
Bethahistine	N07CA01	0,0088	0,0083	N	0,9841	0,1459
Theophylline	R03DA04	0,068609023	0,008233083			
Acetylcysteine	R05CB01	0,164661654	0,001646617			
Codeine	R05DA04	0,002744361	0,000329323			
Cetirizine	R06AE07	0,002744361	0,002607143			
Levocetirizine	R06AE09	0,00137218	0,00137218	R	0,240131579	0,014188346

Bijlage 6

Analyse certificaten Omegam en BDS

Tabel 1 van 13

ANALYSECERTIFICAAT				
Project code	:	327180		
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas		
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense		
Monsterreferenties				
1106366 = BO INFL RWZI 1A				
1106368 = BO EFFL RWZI 1A				
1106370 = BO EFFL ZORG 1A				
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	16/03/2010	16/03/2010	16/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106366	1106368	1106370
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater	Afvalwater
Organische parameters - geneesmiddelen				
<i>Geneesmiddelen - humaan:</i>				
17a-ethynyl-estradiol	µg/l	< 0,50	< 2,50	< 3
4-dimethylaminoantipyrine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,05
azitromycine	µg/l	< 0,05	0,07	< 0,05
bezafibraat	µg/l	0,11	0,13	< 0,01
carbamazepine	µg/l	0,25	0,36	< 0,15
chloramphenicol	µg/l	< 0,10	< 0,05	< 0,01
clarithromycine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,05
clofibraat	µg/l	< 0,05	< 0,15	< 1
clofibrinezuur	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,01
coffeine	µg/l	51	2,3	200
cyclofosfamide	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,10
dapson	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,20
diclofenac	µg/l	0,32	0,43	< 0,08
fenazon	µg/l	< 0,02	< 0,01	< 0,15
fenofibraat	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,04
fenoprofen	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,01
fenoterol	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,10
furazolidon	µg/l	< 0,1	< 0,1	< 0,1
gemfibrozil	µg/l	0,19	0,30	< 0,08
ibuprofen	µg/l	2,5	0,62	< 0,01
indomethacine	µg/l	< 0,20	< 0,05	< 0,06
ketoprofen	µg/l	< 0,10	< 0,03	< 0,03
lidocaine	µg/l	< 0,04	< 0,07	< 0,05
lincomycine	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,15
metoprolol	µg/l	2,1	2,6	14
monensin	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,20
naproxen	µg/l	1,6	1,7	< 0,04
oestron	µg/l	< 0,20	< 0,30	< 0,70
oleandomycine	µg/l	< 0,02	< 0,02	< 0,15
pentoxifylline	µg/l	< 0,01	< 0,05	< 0,50
primidon	µg/l	< 0,15	< 0,05	< 0,70
progesteron	µg/l	< 0,03	< 0,03	< 0,15
propranolol	µg/l	< 0,05	< 0,08	< 0,08
roxithromycine	µg/l	< 0,01	< 0,03	< 0,05
sotalol	µg/l	0,98	1,6	33
spiramycine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,50
sulfachloorpyridazine	µg/l	< 0,1	< 0,1	< 0,1
sulfadimethoxine	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,04
sulfadimidine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 1
sulfamethoxazol	µg/l	< 0,01	< 0,10	< 0,05
sulfaquinoxaline	µg/l	< 0,10	< 0,25	< 0,20
tiamuline	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,08
tolfenaminezuur	µg/l	< 0,10	< 0,01	< 0,01
trimethoprim	µg/l	< 0,20	< 0,20	< 0,09

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.

- De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer LD86).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

ANALYSECERTIFICAAT

Project code : 327180
Project omschrijving : Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever : Grontmij AquaSense

Monsterreferenties

1106366 = BO INFL RWZI 1A

1106368 = BO EFFL RWZI 1A

1106370 = BO EFFL ZORG 1A

Opgegeven bemonsteringsdatum :	16/03/2010	16/03/2010	16/03/2010
Ontvangstdatum opdracht :	17/03/2010	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum :	19/03/2010	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode :	1106366	1106368	1106370
Matrix :	Afvalwater	Afvalwater	Afvalwater

Bijzonder onderzoek volgens onderzoeksplan
 bijzonder onderzoek volgens
 onderzoeksplan

uitgevoerd

uitgevoerd

uitgevoerd

Tabel 3 van 13

ANALYSECERTIFICAAT				
Project code	:	327180		
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas		
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense		
Monsterreferenties				
1106366	=	BO INFL RWZI 1A		
1106368	=	BO EFFL RWZI 1A		
1106370	=	BO EFFL ZORG 1A		
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	16/03/2010	16/03/2010	16/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106366	1106368	1106370
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater	Afvalwater
Uitbestede analyses				
GR kalux (ext.lab.) uitbesteding BDS		bijlage uitbesteed	bijlage uitbesteed	bijlage uitbesteed
Extra aangetroffen verbindingen				
Clozapine [[5786-21-0]]	µg/l	1,24	0,26	0,10
Dipyridamole [[58-32-2]]	µg/l	0,24	<0,10	75,61
Gabapentin [[60142-96]]	µg/l	1,50	1,97	0,47
Levetiracetam [[102767-28]]	µg/l	0,52	0,50	<0,10
Metformine [[1115-70-4]]	µg/l	40,38	27,48	897,15
Metronidazole [[443-48-1]]	µg/l	<0,10	<0,10	<0,10
Oxazepam [[604-75-1]]	µg/l	0,28	0,27	4,85
Pipamperon [[2448-68-2]]	µg/l	1,69	0,39	0,37
Quetiapine [111974-72-2]	µg/l	0,57	0,12	<0,10
Vigabatrin [[60643-86-9]]	µg/l	<0,10	<0,10	<0,10

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
- De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 4 van 13

ANALYSECERTIFICAAT				
Project code	:	327180		
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas		
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense		
Monsterreferenties				
1106372 = BO WOONWIJK 1A				
1106374 = BO INFL RWZI 2A				
1106376 = BO EFFL RWZI 2A				
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	16/03/2010	18/03/2010	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106372	1106374	1106376
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater	Afvalwater
Organische parameters - geneesmiddelen				
<i>Geneesmiddelen - humaan:</i>				
17a-ethynyl-estradiol	µg/l	< 2	< 3	< 0,50
4-dimethylaminoantipyrine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,05
azitromycine	µg/l	< 0,05	< 0,05	0,07
bezafibraat	µg/l	0,21	0,27	0,13
carbamazepine	µg/l	0,33	0,40	0,35
chloramphenicol	µg/l	< 0,04	< 0,15	< 0,15
clarithromycine	µg/l	< 0,05	< 0,25	< 0,05
clofibraat	µg/l	< 0,30	< 0,60	< 0,02
clofibrinezuur	µg/l	< 0,01	< 0,04	< 0,01
caffeïne	µg/l	110	120	0,28
cyclofosfamide	µg/l	< 0,05	< 0,08	< 0,02
dapson	µg/l	< 0,05	< 0,30	< 0,05
diclofenac	µg/l	0,84	0,62	0,52
fenazon	µg/l	0,08	0,05	< 0,02
fenofibraat	µg/l	< 0,01	< 0,06	< 0,01
fenoprofen	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,01
fenoterol	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,02
furazolidon	µg/l	< 0,1	< 0,1	< 0,1
gemfibrozil	µg/l	0,43	0,53	0,17
ibuprofen	µg/l	5,0	6,6	0,06
indomethacine	µg/l	< 0,10	< 0,30	< 0,06
ketoprofen	µg/l	< 0,15	< 0,10	< 0,04
lidocaine	µg/l	< 0,09	< 0,15	< 0,06
lincomycine	µg/l	< 0,06	< 0,08	< 0,01
metoprolol	µg/l	3,1	3,8	3,2
monensin	µg/l	< 0,01	< 0,05	< 0,01
naproxen	µg/l	1,7	5,7	1,6
oestron	µg/l	< 0,15	< 0,60	< 0,05
oleandomycine	µg/l	< 0,06	< 0,20	< 0,02
pentoxifylline	µg/l	< 0,07	< 0,08	< 0,01
primidon	µg/l	< 0,20	< 0,04	0,21
progesteron	µg/l	< 0,05	< 0,06	< 0,01
propranolol	µg/l	< 0,06	< 0,15	< 0,09
roxithromycine	µg/l	< 0,01	< 0,01	< 0,01
sotalol	µg/l	2,8	2,7	1,9
spiramycine	µg/l	< 0,05	< 0,08	< 0,05
sulfachloorpyridazine	µg/l	< 0,1	< 0,1	< 0,1
sulfadimethoxine	µg/l	< 0,01	< 0,04	< 0,03
sulfadimidine	µg/l	< 0,05	< 0,05	< 0,05
sulfamethoxazol	µg/l	< 0,08	< 0,06	< 0,10
sulfaquinoxaline	µg/l	< 0,10	< 0,15	< 0,05
tiamuline	µg/l	< 0,01	< 0,04	< 0,01
tofenaminezuur	µg/l	< 0,03	< 0,04	< 0,05
trimethoprim	µg/l	< 0,60	< 0,80	< 0,25

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
 - De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 5 van 13

ANALYSECERTIFICAAT			
Project code	:	327180	
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas	
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense	
Monsterreferenties			
1106372 = BO WOONWIJK 1A			
1106374 = BO INFL RWZI 2A			
1106376 = BO EFFL RWZI 2A			
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	16/03/2010	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106372	1106374
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater
Bijzonder onderzoek volgens onderzoeksplan			
bijzonder onderzoek volgens onderzoeksplan		uitgevoerd	uitgevoerd
			uitgevoerd

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
 - De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).
 Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 6 van 13

ANALYSECERTIFICAAT				
Project code	:	327180		
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas		
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense		
Monsterreferenties				
1106372	=	BO WOONWIJK 1A		
1106374	=	BO INFL RWZI 2A		
1106376	=	BO EFFL RWZI 2A		
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	16/03/2010	18/03/2010	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106372	1106374	1106376
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater	Afvalwater
Uitbestede analyses				
GR kalux (ext.lab.) uitbesteding BDS		bijlage uitbesteed	bijlage uitbesteed	bijlage uitbesteed
Extra aangetroffen verbindingen				
Clozapine [[5786-21-0]]	µg/l	<0,10	<0,10	<0,10
Dipyridamole [[58-32-2]]	µg/l	0,13	<0,10	<0,10
Gabapentin [[60142-96]]	µg/l	2,45	2,66	2,51
Levetiracetam [[102767-28]]	µg/l	<0,10	0,95	0,47
Metformine [[1115-70-4]]	µg/l	79,03	102,72	22,42
Metronidazole [[443-48-1]]	µg/l	0,11	<0,10	<0,10
Oxazepam [[604-75-1]]	µg/l	0,59	0,43	0,67
Pipamperon [[2448-68-2]]	µg/l	0,10	<0,10	<0,10
Quetiapine [111974-72-2]	µg/l	<0,10	<0,10	<0,10
Vigabatrin [[60643-86-9]]	µg/l	<0,10	<0,10	<0,10

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
 - De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).
 Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 7 van 13

ANALYSECERTIFICAAT			
Project code	:	327180	
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas	
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense	
Monsterreferenties			
1106378 = BO EFFL ZORG 2A			
1106380 = BO WOONWIJK 2A			
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	18/03/2010	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106378	1106380
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater
Organische parameters - geneesmiddelen			
<i>Geneesmiddelen - humaan:</i>			
17a-ethynyl-estradiol	µg/l	< 10	< 1,5
4-dimethylaminoantipyrine	µg/l	< 0,05	< 0,05
azitromycine	µg/l	< 0,05	< 0,05
bezafibraat	µg/l	< 0,01	0,58
carbamazepine	µg/l	< 0,06	0,26
chloramphenicol	µg/l	< 0,02	< 0,01
clarithromycine	µg/l	< 0,05	< 0,05
clofibraat	µg/l	< 2	< 0,15
clotibrinezuur	µg/l	< 0,01	< 0,01
coffeine	µg/l	230	150
cyclofosfamide	µg/l	< 0,15	< 0,02
dapson	µg/l	< 0,40	< 0,15
diclofenac	µg/l	< 0,06	0,83
fenazon	µg/l	< 0,07	< 0,04
fenofibraat	µg/l	< 0,05	< 0,01
fenoprofen	µg/l	< 0,01	< 0,01
fenoterol	µg/l	< 0,60	< 0,03
furazolidon	µg/l	< 0,1	< 0,1
gemfibrozil	µg/l	< 0,05	0,61
ibuprofen	µg/l	0,03	10
indomethacine	µg/l	< 0,05	< 0,30
ketoprofen	µg/l	< 0,06	< 0,25
lidocaine	µg/l	< 0,04	< 0,15
lincomycine	µg/l	< 0,05	< 0,05
metoprolol	µg/l	14	4,1
monensin	µg/l	< 0,14	< 0,01
naproxen	µg/l	< 0,02	2,3
oestron	µg/l	< 0,50	< 0,27
oleandomycine	µg/l	< 0,19	< 0,08
pentoxifylline	µg/l	< 0,10	< 0,01
primidon	µg/l	< 0,30	< 0,30
progesteron	µg/l	< 0,05	< 0,04
propranolol	µg/l	< 0,18	< 0,05
roxithromycine	µg/l	< 0,18	< 0,01
sotalol	µg/l	38	4,2
spiramycine	µg/l	< 0,70	< 0,05
sulfachloorpyridazine	µg/l	< 0,1	< 0,1
sulfadimethoxine	µg/l	< 0,06	< 0,03
sulfadimidine	µg/l	< 0,40	< 0,05
sulfamethoxazol	µg/l	< 0,01	0,44
sulfaquinoxaline	µg/l	< 0,20	< 0,10
tiamuline	µg/l	< 0,10	< 0,01
tofenaminezuur	µg/l	< 0,01	< 0,01
trimethoprim	µg/l	< 0,10	1,2

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.

- De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 8 van 13

ANALYSECERTIFICAAT		
Project code	:	327180
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense
Monsterreferenties		
1106378 = BO EFFL ZORG 2A		
1106380 = BO WOONWIJK 2A		
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010
Monstercode	:	1106378
Matrix	:	Afvalwater
Bijzonder onderzoek volgens onderzoeksplan		
bijzonder onderzoek volgens onderzoeksplan	uitgevoerd	uitgevoerd

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
 - De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Tabel 9 van 13

ANALYSECERTIFICAAT			
Project code	:	327180	
Project omschrijving	:	Waterschap Roer en Overmaas	
Opdrachtgever	:	Grontmij AquaSense	
Monsterreferenties			
1106378 = BO EFFL ZORG 2A			
1106380 = BO WOONWIJK 2A			
Opgegeven bemonsteringsdatum	:	18/03/2010	18/03/2010
Ontvangstdatum opdracht	:	17/03/2010	17/03/2010
Startdatum	:	19/03/2010	19/03/2010
Monstercode	:	1106378	1106380
Matrix	:	Afvalwater	Afvalwater
Uitbestede analyses			
GR kalux (ext.lab.) uitbesteding BDS		bijlage uitbesteed	bijlage uitbesteed
Extra aangetroffen verbindingen			
Clozapine [[5786-21-0]]	µg/l	<0,10	<0,10
Dipyridamole [[58-32-2]]	µg/l	9,23	3,69
Gabapentin [[60142-96]]	µg/l	0,47	2,81
Levetiracetam [[102767-28]]	µg/l	<0,10	0,55
Metformine [[1115-70-4]]	µg/l	712,50	106,42
Metronidazole [[443-48-1]]	µg/l	<0,10	0,19
Oxazepam [[604-75-1]]	µg/l	10,75	0,38
Pipamperon [[2448-68-2]]	µg/l	0,52	<0,10
Quetiapine [111974-72-2]	µg/l	<0,10	<0,10
Vigabatrin [[60643-86-9]]	µg/l	<0,10	<0,10

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.
- De met een 'Q' gemerkte analyses zijn door RvA geaccrediteerd (registratienummer L086).

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

ANALYSECERTIFICAAT

Project code : 327180
Project omschrijving : Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever : Grontmij AquaSense

Opmerkingen m.b.t. analyses

Uw referentie : BO INFL RWZI 1A
Monstercode : 1106366

Opmerking(en) bij resultaten:

sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
tofenaminezuur:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
clofibrat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
fenazon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix

Uw referentie : BO EFFL RWZI 1A
Monstercode : 1106368

Opmerking(en) bij resultaten:

sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
sulfamethoxazol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
clofibrat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
pentoxifylline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
roxithromycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. steringen in de monstermatrix

Tabel 11 van 13

ANALYSECERTIFICAAT	
Project code	: 327180
Project omschrijving	: Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever	: Grontmij AquaSense
Uw referentie	: BO EFFL ZORG 1A
Monstercode	: 1106370
Opmerking(en) bij resultaten:	
sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimethoxine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
diclofenac:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
gemfibrozil:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
naproxen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfamethoxazol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
carbamazepine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
clofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dapson:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenazon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lincomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
monensin:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oleandomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
pentoxifylline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
roxithromycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
spiramycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimidine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
tiamuline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
Uw referentie	: BO WOONWIJK 1A
Monstercode	: 1106372
Opmerking(en) bij resultaten:	
sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfamethoxazol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
tolfenaminezuur:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
clofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lincomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oleandomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
pentoxifylline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

ANALYSECERTIFICAAT

Project code : 327180
Project omschrijving : Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever : Grontmij AquaSense

Uw referentie : BO INFL RWZI 2A
Monstercode : 1106374

Opmerking(en) bij resultaten:

sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimethoxine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
clarithromycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dofibrinezuur:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfamethoxazol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
toifenaminezuur:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dapson:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lincomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
monensin:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oleandomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
pentoxifylline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
spiramycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
tiamuline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix

Uw referentie : BO EFFL RWZI 2A
Monstercode : 1106376

Opmerking(en) bij resultaten:

lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimethoxine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfamethoxazol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
toifenaminezuur:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenazon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix

Tabel 13 van 13

ANALYSECERTIFICAAT	
Project code	: 327180
Project omschrijving	: Waterschap Roer en Overmaas
Opdrachtgever	: Grontmij AquaSense
Uw referentie	: BO EFFL ZORG 2A
Monstercode	: 1106378
Opmerking(en) bij resultaten:	
sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimethoxine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
chloramphenicol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
diclofenac:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
gemfibrozil:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
carbamazepine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
clofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dapson:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenazon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lincomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
monensin:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oleandomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
pentoxifylline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
roxithromycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
spiramycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimidine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
tiamuline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
trimethoprim:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
Uw referentie	: BO WOONWIJK 2A
Monstercode	: 1106380
Opmerking(en) bij resultaten:	
sulfaquinoxaline:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lidocaine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
sulfadimethoxine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
indomethacine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
ketoprofen:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
17a-ethynyl-estradiol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
clofibraat:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
cyclofosfamide:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
dapson:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenazon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
fenoterol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
lincomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oestron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
oleandomycine:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
primidon:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
progesteron:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix
propranolol:	- verhoogde rapportagegrens t.g.v. storingen in de monstermatrix

Dit analyse-certificaat, inclusief voorblad en eventuele bijlage(n), mag niet anders dan in zijn geheel worden gereproduceerd.

Opdrachtverificatiecode: SZVR-GVRL-NHRJ-SIQY

Ref.: 327180_certificaat_v4

Report of analysis

Report number: Va2508 . Version number: Rap1 Date: 09-04-2010

Client: OMEGAM Laboratoria BV
H.J.E. Wenckebachweg 120
1096 AR Amsterdam

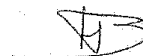
tel: 020 5976779
fax: 020 5976689

Contact person client: Steffan Sietsma
e-mail: S.Sietsma@omegam.nl
Contact person BDS: Harrie Besselink
Authorised by: Harrie Besselink
Head of laboratories

Characteristics of analysis:

Matrix: water
Type of analysis: Shake extraction with ethylacetate, ER + GR CALUX[®] analysis
No. of samples: 8
Sample delivery: 24-11-2010
Results: ER CALUX[®] EEQ in matrix (ng 17 β -oestradiol equivalenten (EEQ)/l water)
GR CALUX[®] DEQ in matrix (ng dexamethasone DEQ/l water)
Method description: Extraction by means of shake solvent extraction (ethylacetate);
the extracts are dissolved in DMSO; the ER CALUX[®] activity is
determined (24h exposure).
BDS protocols: p-bds-010; p-bds-011; p-bds-012; p-bds-039; p-bds-040; p-bds-
053.
ISO17025 (RvA-L401): ER CALUX: Yes
GR CALUX: No
Measurement uncertainty: ER CALUX: 26%

Remarks: Projectnaam: Waterschap Roer en Overmaas
Projectnummer: 327180
Ordernummer: UA100240



Results of analysis

Table 1. Coding, extracted amount of sample.

Client code	BDS-code	Amount of sample processed (ml)
1106366 BO INFL RWZI 1A	25030	250
1106368 BO EFFL RWZI 1A	25031	250
1106370 BO EFFL ZORG 1A	25032	252
1106372 BO WOONWIJK 1A	25033	252
1106374 BO INFL RWZI 2A	25034	252
1106376 BO EFFL RWZI 2A	25035	253
1106378 BO EFFL ZORG 2A	25036	253
1106380 BO WOONWIJK 2A	25037	251

Table 2. Results of the ER and GR CALUX[®] bioassay.

Client code	BDS-code	ER CALUX [®] EEQ	GR CALUX [®] EEQ
		(ng 17 β -estradiol EEQ/l water)	(ng dexamethasone DEQ/l water)
1106366 BO INFL RWZI 1A	25030	19	51
1106368 BO EFFL RWZI 1A	25031	15	401
1106370 BO EFFL ZORG 1A	25032	0.93	816
1106372 BO WOONWIJK 1A	25033	51	131
1106374 BO INFL RWZI 2A	25034	48	369
1106376 BO EFFL RWZI 2A	25035	4.3	423
1106378 BO EFFL ZORG 2A	25036	31	2213
1106380 BO WOONWIJK 2A	25037	302	138

Note 1: Data are quantifiable between the limit of quantification (LOQ) and the EC₅₀. Only results within this range are included in the final analysis results. For results below the limit of quantification, an estimate is given (between parentheses).

Bijlage 7

Basisbestanden verwerking analyseresultaten

Tabel B7.1. Overzicht analysesresultaten 4 meetpunten op 3 locaties (verpleeg- en verzorgingshuis, woonwijk Bocholtz, RWZI Simpelveld) verdeeld over twee bemonsteringsdagen.

 niet analyseerbaar door OMEGAM
 < rapportagegrens

Actieve stof	ATC Code	Eenheid	Verpleeg- en verzorgingshuis		Woonwijk Bocholtz		Influent RWZI Simpelveld		Effluent RWZI Simpelveld	
			16-3-2010	18-3-2010	16-3-2010	18-3-2010	16-3-2010	18-3-2010	16-3-2010	18-3-2010
Metformine	A10BA02	µg/l	897,15	712,5	79,03	106,42	40,38	102,72	27,48	22,42
Dipyridamol	B01AC07	µg/l	75,61	9,23	0,13	3,69	0,24			
Lidocaïne	C01BB01	µg/l								
Furosemide	C03CA01	µg/l								
Pentoxifylline	C04AD03	µg/l								
Propranolol	C07AA05	µg/l								
Sotalol	C07AA07	µg/l	33	38	2,8	4,2	0,98	2,7	1,6	1,9
Metoprolol	C07AB02	µg/l	14	14	3,1	4,1	2,1	3,8	2,6	3,2
Clofibrat	C10AB01	µg/l								
Clofibrinezuur	C10AB01	µg/l								
Bezafibrat	C10AB02	µg/l			0,21	0,58	0,11	0,27	0,13	0,13
Gemfibrozil	C10AB04	µg/l			0,43	0,61	0,19	0,53	0,3	0,17
Fenofibrat	C10AB05	µg/l								
Erythromycine	D10AF02	µg/l								
Dapson	D10AX05	µg/l								
Furazolidon	G01AX06	µg/l								
17a-ethynylestradiol	G03CA01	µg/l								
Oestron	G03CA07	µg/l								
Progesteron	G03DA04	µg/l								
Levothyroxine	H03AA01	µg/l								
Dicloxacilline	J01CF01	µg/l								
Cloxacilline	J01CF02	µg/l								
Oxacilline	J01CF04	µg/l								
Flucloxacilline	J01CF05	µg/l								
Trimethoprim	J01EA01	µg/l				1,2				
Sulfadimidine	J01EB03	µg/l								
Sulfamethoxazol	J01EC01	µg/l				0,44				
Sulfadimethoxine	J01ED01	µg/l								
Oleandomycine	J01FA05	µg/l								
Roxithromycine	J01FA06	µg/l								
Clarithromycine	J01FA09	µg/l								
Azitromycine	J01FA10	µg/l							0,07	0,07
Lincomycine	J01FF02	µg/l								
Spiramycine	J01RA04	µg/l								
Cyclofosfamide	L01AA01	µg/l								
Indomethacine	M01AB01	µg/l								
Diclofenac	M01AB05	µg/l			0,84	0,83	0,32	0,62	0,43	0,52
Ibuprofen	M01AE01	µg/l		0,03	5	10	2,5	6,6	0,62	0,06
Naproxen	M01AE02	µg/l			1,7	2,3	1,6	5,7	1,7	1,6
Ketoprofen	M01AE03	µg/l								
Fenoprofen	M01AE04	µg/l								
Tolfenaminezuur	M01AG02	µg/l								
Fenazon	N02BB01	µg/l			0,08			0,05		
4-dimethylaminoantipyrine	N02BB03	µg/l								
Primidon	N03AA03	µg/l								0,21
Carbamazepine	N03AF01	µg/l			0,33	0,26	0,25	0,4	0,36	0,35
Valproïnezuur	N03AG01	µg/l								
Vigabatrine	N03AG04	µg/l								
Gabapentine	N03AX12	µg/l	0,47	0,47	2,45	2,81	1,5	2,66	1,97	2,51
Levetiracetam	N03AX14	µg/l				0,55	0,52	0,95	0,5	0,47
Pipamperon	N05AD05	µg/l	0,37	0,52	0,1		1,69		0,39	
Clozapine	N05AH02	µg/l	0,1				1,24		0,26	
Quetiapine	N05AH04	µg/l					0,57		0,12	
Oxazepam	N05BA04	µg/l	4,85	10,75	0,59	0,38	0,28	0,43	0,27	0,67
Nafcilline	nvt	µg/l								
Metronidazol	P01AB01	µg/l			0,11	0,19				
Sulfachloorpyridazine	QJ01EQ12	µg/l								
Sulfaquinoxaline	QJ01EQ16	µg/l								
Monensin	QP51AH03	µg/l								
Tiamuline	QP51AX15	µg/l								
Fenoterol	R03CC04	µg/l								
Acetylcysteïne	R05CB01	µg/l								
Chloramphenicol	S01AA01	µg/l								

Tabel B7.2. Overzicht verwerking analyseresultaten tot vrachten (gram/persoon/jaar) voor verpleeg- en verzorgingshuis en woonwijk Bocholtz.

	Verpleeg- en verzorgingshuis		Woonwijk Bocholtz	
	22-3-2010	24-3-2010	22-3-2010	24-3-2010
Debiet (m ³ /dag)	12,7	12,7	693,6	693,6
Aantal inwoners	95		5440	

Actieve stof	ATC Code	Vracht (g/persoon/jaar)			Vracht (g/persoon/jaar)		
		Verpleeg- en verzorgingshuis			Woonwijk Bocholtz		
		16-3-2010	18-3-2010	Gemiddeld	16-3-2010	18-3-2010	Gemiddeld
Metformine	A10BA02	43,8	34,8	39,3	3,7	5,0	4,3
Dipyridamol	B01AC07	3,7	0,45	2,1	0,006	0,17	0,09
Lidocaïne	C01BB01						
Pentoxifylline	C04AD03						
Propranolol	C07AA05						
Sotalol	C07AA07	1,6	1,9	1,7	0,13	0,20	0,16
Metoprolol	C07AB02	0,68	0,68	0,68	0,14	0,19	0,17
Clofibraat	C10AB01						
Clofibrinezuur	C10AB01						
Bezafibraat	C10AB02				0,01	0,03	0,02
Gemfibrozil	C10AB04				0,02	0,03	0,02
Fenofibraat	C10AB05						
Dapson	D10AX05						
Furazolidon	G01AX06						
17a-ethynylestradiol	G03CA01						
Oestron	G03CA07						
Progesteron	G03DA04						
Trimethoprim	J01EA01					0,06	0,06
Sulfadimidine	J01EB03						
Sulfamethoxazol	J01EC01					0,02	0,02
Sulfadimethoxine	J01ED01						
Oleandomycine	J01FA05						
Roxithromycine	J01FA06						
Clarithromycine	J01FA09						
Azitromycine	J01FA10						
Lincomycine	J01FF02						
Spiramycine	J01RA04						
Cyclofosfamide	L01AA01						
Indomethacine	M01AB01						
Diclofenac	M01AB05				0,04	0,04	0,04
Ibuprofen	M01AE01		0,001	0,001	0,23	0,47	0,35
Naproxen	M01AE02				0,08	0,11	0,09
Ketoprofen	M01AE03						
Fenoprofen	M01AE04						
Tolfenaminezuur	M01AG02						
Fenazon	N02BB01				0,004		0,004
4-dimethylaminoantipyrine	N02BB03						
Primidon	N03AA03						
Carbamazepine	N03AF01				0,02	0,01	0,01
Vigabatrine	N03AG04						
Gabapentine	N03AX12	0,02	0,02	0,02	0,11	0,13	0,12
Levetiracetam	N03AX14				0,00	0,03	0,01
Pipamperon	N05AD05	0,02	0,03	0,02	0,005		0,005
Clozapine	N05AH02	0,005		0,002			
Quetiapine	N05AH04						
Oxazepam	N05BA04	0,24	0,52	0,38	0,03	0,02	0,02
Metronidazol	P01AB01				0,01	0,01	0,01
Sulfachloorpyridazine	QJ01EQ12						
Sulfaquinoxaline	QJ01EQ16						
Monensin	QP51AH03						
Tiamuline	QP51AX15						
Fenoterol	R03CC04						
Chloramphenicol	S01AA01						

Tabel B.7.3. Overzicht verwerking analyseresultaten tot vrachten (kg/jaar) voor influent en effluent RWZI Simpelveld.

		Influent RWZI Simpelveld		Effluent RWZI Simpelveld			
		22-3-2010	24-3-2010	22-3-2010	24-3-2010		
Debiet (m ³ /dag)		2400	2258	2400	2258		
Actieve stof	ATC Code	Vracht (kg/jaar)			Vracht (kg/jaar)		
		Influent RWZI Simpelveld			Effluent RWZI Simpelveld		
		16-3-2010	18-3-2010	Gemiddeld	16-3-2010	18-3-2010	Gemiddeld
Metformine	A10BA02	35,4	84,7	60,0	24,1	18,5	21,3
Dipyridamol	B01AC07	0		0			
Lidocaïne	C01BB01						
Pentoxifylline	C04AD03						
Propranolol	C07AA05						
Sotalol	C07AA07	0,86	2,2	1,5	1,4	1,6	1,5
Metoprolol	C07AB02	1,8	3,1	2,5	2,3	2,6	2,5
Clofibraat	C10AB01						
Clofibrinezuur	C10AB01						
Bezafibraat	C10AB02	0,10	0,22	0,16	0,11	0,11	0,11
Gemfibrozil	C10AB04	0,17	0,44	0,30	0,26	0,14	0,20
Fenofibraat	C10AB05						
Dapson	D10AX05						
Furazolidon	G01AX06						
17a-ethynylestradiol	G03CA01						
Oestron	G03CA07						
Progesteron	G03DA04						
Trimethoprim	J01EA01						
Sulfadimidine	J01EB03						
Sulfamethoxazol	J01EC01						
Sulfadimethoxine	J01ED01						
Oleandomycine	J01FA05						
Roxithromycine	J01FA06						
Clarithromycine	J01FA09						
Azitromycine	J01FA10				0,06	0,06	0,06
Lincomycine	J01FF02						
Spiramycine	J01RA04						
Cyclofosfamide	L01AA01						
Indomethacine	M01AB01						
Diclofenac	M01AB05	0,28	0,51	0,40	0,38	0,43	0,40
Ibuprofen	M01AE01	2,2	5,4	3,8	0,54	0,05	0,30
Naproxen	M01AE02	1,4	4,7	3,0	1,5	1,3	1,4
Ketoprofen	M01AE03						
Fenoprofen	M01AE04						
Tolfenaminezuur	M01AG02						
Fenazon	N02BB01		0,04	0,02			
4-dimethylaminoantipyrine	N02BB03						
Primidon	N03AA03					0,17	0,09
Carbamazepine	N03AF01	0,22	0,33	0,27	0,32	0,29	0,30
Vigabatrine	N03AG04						
Gabapentine	N03AX12	1,3	2,2	1,8	1,7	2,1	1,9
Levetiracetam	N03AX14	0,46	0,78	0,62	0,44	0,39	0,41
Pipamperon	N05AD05	1,5		0,74	0,34		0,17
Clozapine	N05AH02	1,1		0,54	0,23		0,11
Quetiapine	N05AH04	0,50		0,25	0,11		0,05
Oxazepam	N05BA04	0,25	0,35	0,30	0,24	0,55	0,39
Metronidazol	P01AB01						
Sulfachloorpyridazine	QJ01EQ12						
Sulfaquinoxaline	QJ01EQ16						
Monensin	QP51AH03						
Tiamuline	QP51AX15						
Fenoterol	R03CC04						
Chloramphenicol	S01AA01						

Bijlage 8

Toelichting ER- en GR-Calux analyses

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 17b-oestradiol, als oestradiol equivalenten (ng EEQ/l). Hiertoe wordt bij elke serie analyses een calibratiecurve met 17b-oestradiol meegenomen. De analyse is uitbesteed aan het laboratorium van Bio Detection Systems te Amsterdam waar de ER-Calux als standaard-analyse 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 9

Overige studies ER-Calux

Tabel met literatuuroverzicht 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.	<i>n</i> = 1, 3 locaties	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Echten	?	19	0,36	n.b.	<i>n</i> = 1, 2 locaties	Grontmij AquaSense, 2008a
Ziekenhuis Bethesda	?	n.v.t.	54	n.b.	<i>n</i> = 1, <i>n</i> = 1,	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Tilburg-Noord	?	n.b.	3,17	3,62	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	<i>n</i> = 75, 4 locaties ^a	Puijker, 2007
LOES (RWZI type onbekend)	Liquid / liquid (DEE)	38-3264	3,3	<d.l. - 0,17	<i>n</i> = 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.	<i>n</i> = 6, 3 locaties	Grontmij AquaSense, 2005
Conventioneel	SPE	9,1 - 71,0 ^c	0,18 - 5,2	n.b.	<i>n</i> = 20, 7 locaties	STOWA, 2005
Conventioneel, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	0,03 - 1,02	n.b.	<i>n</i> = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
RWZI Steenwijk - Conventioneel	Liquid / liquid	n.b.	<0,05 - 0,83	n.b.	<i>n</i> = 2, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2007
Conventioneel	Liquid / liquid	n.b.	0,98 - 5,7	n.b.	<i>n</i> = 5, 5 locaties	Grontmij AquaSense, 2008b
RWZI met nageschakelde techniek				n.b.		
Na zandfilter	SPE	n.b.	0,20 - 3,4	n.b.	<i>n</i> = 11, 4 locaties	STOWA, 2005
RWZI Steenwijk - na zandfilter	?	n.b.	0,31	n.b.	<i>n</i> = 1, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2008a
RWZI Steenwijk - Zandfilter	Liquid / liquid	n.b.	0,33	n.b.	<i>n</i> = 1, 1 locatie	Grontmij AquaSense, 2007
Na zandfilter, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	0,23 - 1,68	n.b.	<i>n</i> = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
Na koolfilter, Maasbommel	Liquid / liquid (BDS)	n.b.	<d.l. - 0,76	n.b.	<i>n</i> = 1, 1 locatie	STOWA, 2007
Na zand- en actief koolfilter	SPE	n.b.	0,21 - 0,37	n.b.	<i>n</i> = 2, 1 locatie	STOWA, 2005
RWZI "F" - Nageschakelde MBR	SPE	n.b.	0,06 - 0,10	n.b.	<i>n</i> = 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

Samenvatting Bureaustudie (deel A)

1. Resultaten Fase A. Bureaustudie

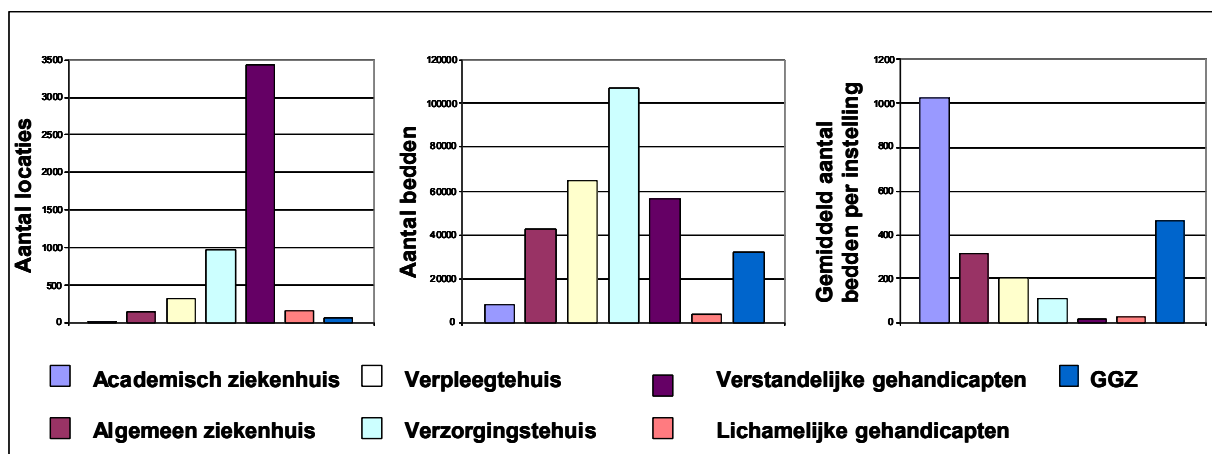
Instellingen: typen, aantallen en grootte

Figuur B10.1 laat grafisch de verschillende typen zorginstellingen en de gemiddelde grootte van de instellingen zien.

De emissie van geneesmiddelen 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 geneesmiddelen uit de individuele kleine instellingen zal dan ook laag zijn. Toch zijn er ook bij dit type enkele grotere locaties.



Figuur B10.1 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 Kentalen⁴) 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.

⁴ Bij de SFK zijn alle openbare apotheken aangesloten. De SFK heeft geen verzamelde gegevens van de apotheekhoudende huisartsen (ca 8%) en van de ziekenhuisapotheken.

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.

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 %
◦ antidiabeticum (metformine)	1,6 %
◦ analgetica (pijnstillers)	1,3 %
◦ maagzuurremmers	1,3 %
◦ antiepileptica	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.

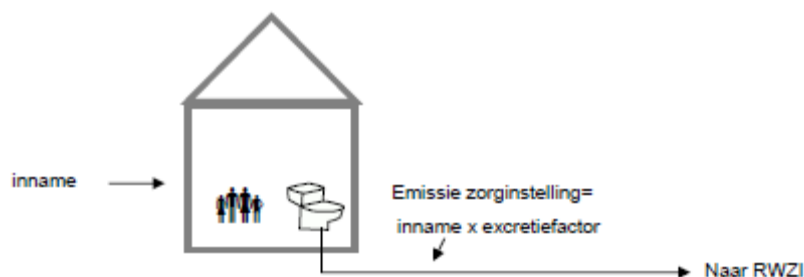
- **Conclusie trends**

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.

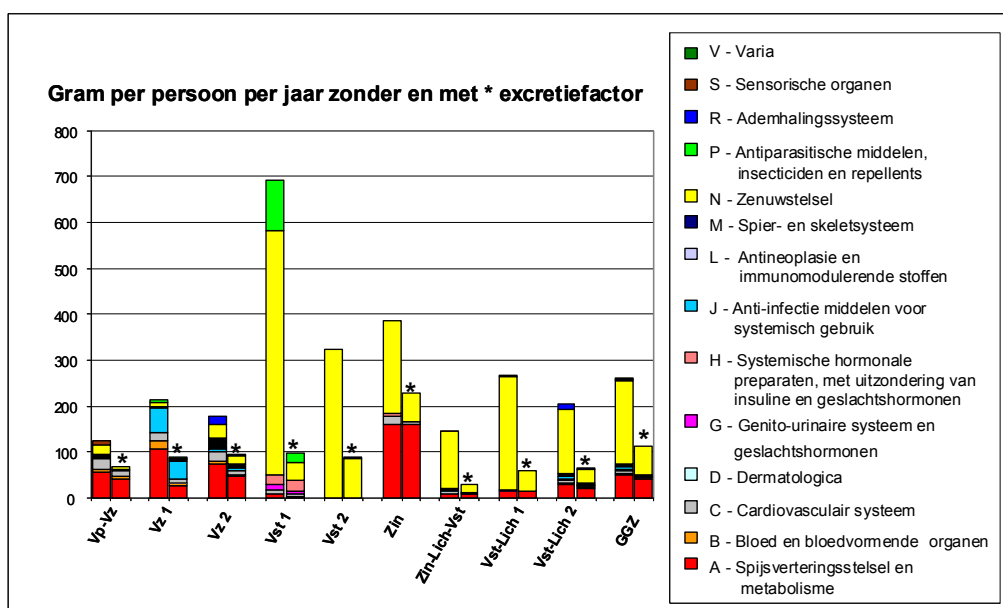
Inname en emissie geneesmiddelen uit zorginstellingen

Bij tien zorginstellingen is geïnventariseerd wat de inname van geneesmiddelen gedurende een bepaalde tijdsperiode 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:

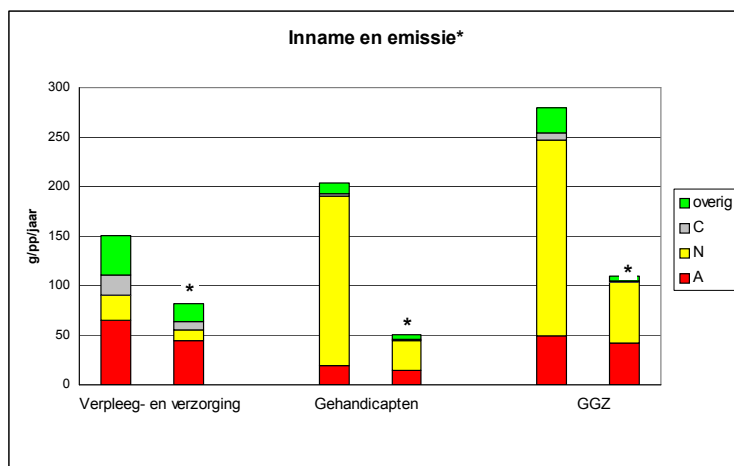


In figuur B10.2 zijn de ingenomen en uitgescheiden hoeveelheden van de verschillende zorginstellingen in grammen per persoon per jaar weergegeven.



Figuur B10-2. Overzicht van de totale hoeveelheden geneesmiddelen per zorginstelling in grammen per persoon per jaar met en zonder toepassing van excretie factoren. De totale hoeveelheden geneesmiddelen zijn weer onderverdeeld in de ATC-hoofdgroepen. Vz= verzorgingshuis, Vp= verpleeghuis, Vst= verstandelijk gehandicapt, lich= lichamenlijk gehandicapt, Zin= zintuiglijk gehandicapt, GGZ= instelling voor geestelijke gezondheidszorg.

Op basis van deze gegevens zijn de volgende kentallen voor de verschillende typen zorginstellingen in gram per persoon per jaar afgeleid (zie figuur B10-3):



	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

Figuur B10-3. Afgeleide kentallen voor geneesmiddelen inname (linkerkolommen) en geneesmiddelen uitscheiding (emissie, berekend op basis van excretiefactoren) (rechterkolommen) per persoon per jaar voor drie hoofdtypen instellingen. A (spijsverteringsstelsel en metabolisme), C (hart- en vaatmiddelen) en N (psychopharmaca).

- 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 psychopharmaca (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 geïnterviewde 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 psychopharmaca 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.

2 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 geneesmiddelen 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 geneesmiddelen uit specifieke instellingen en tot extrapolatie naar andere instellingen van hetzelfde type.

stowa