



Wouter Rademaker, Saxion Hogescholen
 Marieke de Lange, Alterra

De risico's van geneesmiddelen in het aquatisch milieu

In een literatuurstudie zijn de effecten en risico's van een vijftal humane geneesmiddelen op het aquatisch milieu onderzocht. Het gaat om geneesmiddelen die frequent in Nederlandse oppervlaktewateren zijn gedetecteerd: carbamazepine, diclofenac, erytromycine, metoprolol en sulfamethoxazol. Vier van deze vijf geneesmiddelen vormen een risico voor het aquatisch milieu. Het Europese Parlement probeert risicovolle geneesmiddelen op de prioritair stoffenlijst van de Kaderrichtlijn Water te krijgen. Hierdoor zal de farmaceutische industrie gestimuleerd worden om geneesmiddelen milieuvriendelijker te maken. Tevens zullen overheden en andere partijen aangespoord worden om maatregelen voor afvalwaterzuivering en verantwoord geneesmiddelgebruik te ontwikkelen.

Van een simpele pijnstiller tegen hoofdpijn tot zware medicatie voor het behandelen van kanker, bijna iedereen gebruikt geneesmiddelen. Het totale geneesmiddelengebruik is tussen 2001 en 2006 met 21,9 procent toegenomen¹. Via het afvalwater van huishoudens, zorginstellingen en ziekenhuizen belanden geneesmiddelen in de rioolwaterzuiveringsinstallatie (rwzi) waar de meeste geneesmiddelen maar ten dele worden afgebroken². Geneesmiddelen bereiken vervolgens het oppervlakte-, grond- en drinkwater, zodat sprake is van een potentieel risico voor milieu en volksgezondheid.

Door de Gezondheidsraad is in 2001 vastgesteld dat emissie van geneesmiddelen ongewenst is en dat mogelijkheden voor reductie moeten worden onderzocht³. Bovendien schrijft de Europese Kaderrichtlijn Water voor dat een goede chemische en ecologische kwaliteit van het oppervlaktewater in 2015 moet zijn bereikt. Sinds 2006 probeert het Europese Parlement de lijst met prioritair stoffen van de Kaderrichtlijn Water met enkele geneesmiddelen uit te breiden. Indien geneesmiddelen definitief op de lijst worden geplaatst, moeten de EU-lidstaten binnen vijf jaar emissiebeperkende maatregelen ontwikkelen. Deze Europese besluitvorming hangt voor een groot deel af van een goede risicobeoordeling van de betreffende stoffen. Van een aantal geneesmiddelen zijn de effecten op bodem- en waterorganismen onderzocht, maar voor veel geneesmiddelen is informatie over het lot en milieueffecten nog niet beschikbaar.

In opdracht van Stichting Huize Aarde is middels een literatuurstudie onderzocht wat de milieu-effecten van chronische blootstelling aan geneesmiddelen kunnen zijn. Hiertoe zijn vijf geneesmiddelen geselecteerd die frequent zijn waargenomen in Nederlands oppervlaktewater⁴ en waarvan ecotoxicologische gegevens bekend zijn (zie tabel 1). De bestudeerde geneesmiddelen zijn het anti-epilepticum carbamazepine, de pijnstiller diclofenac, de bètablokker metoprolol en de antibiotica erytromycine en sulfamethoxazol. Alle middelen hebben een humane oorsprong; daarnaast worden de antibiotica ook veterinair toegepast. Met name sulfamethoxazol is in het milieu zeer mobiel, wat het moeilijker maakt de humane of veterinaire herkomst te bepalen. In een recente studie van de Global Water Research Coalition worden deze geneesmiddelen als hoog prioriteit aangegeven (klasse I), met uitzondering van metoprolol die in klasse II is ingedeeld (gewone prioriteit)⁵.

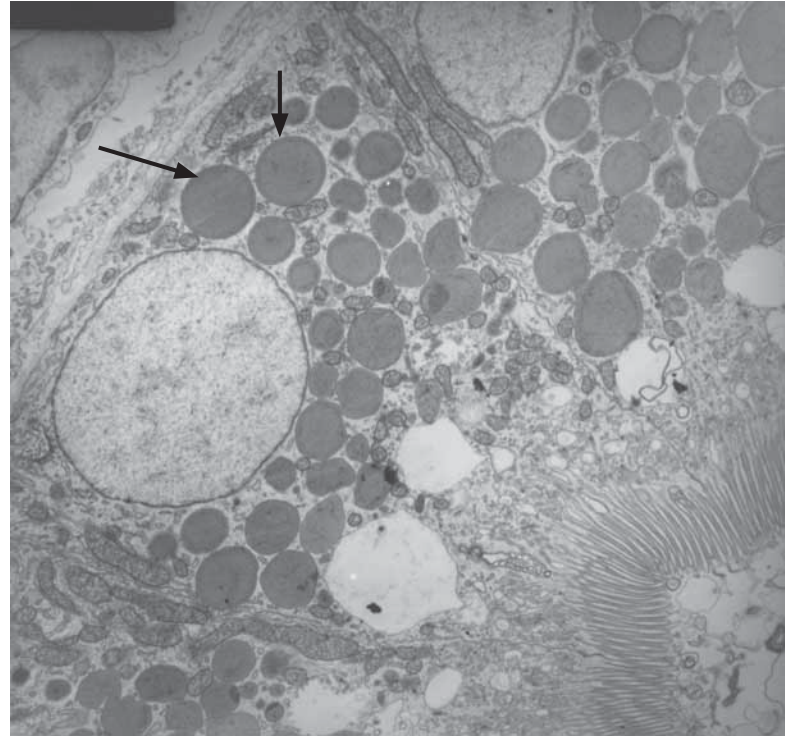
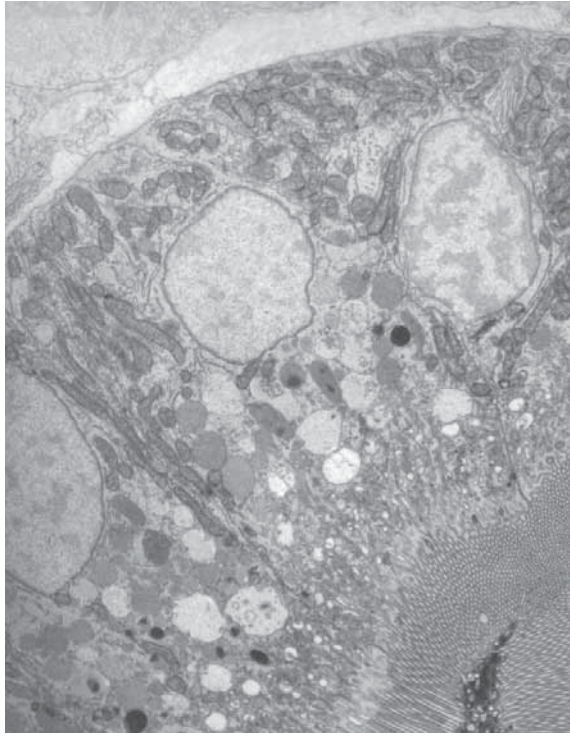
Te verwachten effecten op aquatische organismen

Geneesmiddelen zijn ontworpen om een doelgericht effect te veroorzaken in moleculaire structuren van mens en dier. Omdat receptoren, enzymen en bepaalde organen in sommige aquatische organismen vergelijkbaar zijn met die in het menselijk lichaam, is het denkbaar dat geneesmiddelen ook een effect kunnen veroorzaken bij aquatische organismen². Carbamazepine bijvoorbeeld imiteert de GABA-receptor, waardoor de toestroom van chloride-ionen in de hersenen wordt stopgezet en een

epilepsie-aanval kan worden voorkomen. De GABA-receptor is ook in vissen aangetroffen⁶. Diclofenac werkt door remming van het cyclooxygenase (COX)-enzym en onderdrukt daardoor de vorming van bepaalde hormoonachtige stoffen (prostaglandinen) die voor pijnprikkels zorgen. Onderzoek bij vissen heeft aangetoond dat het COX-enzym actief is bij ontstekingen⁷. Ook bij andere gewervelde en ongewervelde organismen worden prostaglandinen gevormd. Metoprolol werkt in op de hartspier en blokkeert de bèta-adrenalinereceptor, waardoor onder andere het hartritme wordt verlaagd. De bèta-adrenalinereceptor is aangetoond in vissen, amfibieën, zoogdieren en andere gewervelde organismen en vervult dezelfde functie als bij de mens⁸. Door verlaging van het hartritme kan metoprolol bij waterorganismen invloed hebben op de groei en het vluchtgedrag. In het oppervlaktewater is het mogelijk dat de antibiotica erytromycine en sulfamethoxazol bacteriën elimineren en daarmee het evenwicht in het ecosysteem verstoren. Ook dragen ze mogelijk bij aan de bacteriële resistentie tegen antibiotica.

Aangetoonde ecotoxicologische effecten

Recentelijk zijn over de vijf geselecteerde geneesmiddelen verschillende ecotoxicologische studies gepubliceerd, waarin organismen gedurende een deel (semi-chronisch) of een hele levenscyclus (chronisch) werden blootgesteld aan milieurelevante concentraties (zie tabel 1). De laagst gemeten effectconcentratie bij chronische blootstelling aan *carbamazepine*



Afb. 1: Doorsnede van gezond (links) en door diclofenac aangetast (rechts) nierweefsel van de regenboogforel (3.700 maal vergroot). In de (drie gezonde cellen zijn rond de grote lichtgekleurde kern vele donkergekleurde mitochondriën (energieleverantie) zichtbaar. In de (twee) aangetaste cellen zijn in plaats van mitochondriën vele donkergrijs gekleurde hyalinedruppels zichtbaar (zie pijlen). Hyalinedruppels zijn gevuld met eiwitten en ze belemmeren de filterfunctie van de nier. Dit effect van diclofenac was zichtbaar vanaf 1 µg/l (regenboogforel^{9,13}) en vanaf 0,5 µg/l (forel¹²). (Foto's: Rita Triebkorn, Steinbeis-Transferzentrum für Ökotoxikologie und Ökophysiologie, Duitsland).

bedroeg in twee studies 1,0 µg/l. Bij deze concentratie werd nierschade bij karpers aangetoond⁹ en werden vrouwelijke waterlooien eerder volgroeid en produceerden meer nakomelingen als gevolg van stress¹⁰. In een onderzoek waarin het acute effect van carbamazepine op het gedrag van vlokreeftjes werd getest, bedroeg de laagste effectconcentratie 0,01 µg/l. Bij deze concentratie was de activiteit van vlokreeftjes 30 procent lager dan in de controle¹¹. De laagst gemeten effectconcentratie voor diclofenac bij forellen was 0,5 µg/l¹². Bij dit onderzoek werden de forellen gedurende drie weken blootgesteld aan verschillende concentraties diclofenac. Nier-, kieuw- en leverschade werd waargenomen bij 0,5 µg/l. In een ander onderzoek bij regenboogforellen werd nier-, lever- en kieuwschade aangetoond bij 1,0 µg/l diclofenac^{9,13} (zie afbeelding 1). Een concentratie van 1 µg/l erytromycine reduceert de populatiedichtheid van een cyanobacterie met 15 procent¹⁴. De laagst gemeten effectconcentratie van sulfamethoxazol bij de cyanobacterie *Synechococcus leopoliensis* bedroeg 6,0 µg/l¹⁵. Naast de giftigheid is ook toename van bacteriële resistentie tegen antibiotica een indicatie voor een milieu-effect en een mogelijk risico voor de volksgezondheid. De resistentie van bacteriën voor erytromycine en sulfamethoxazol is onderzocht bij drie soorten *E. coli*-bacteriën en een onbekende bacterie geïsoleerd uit een rwzi. Hieruit bleek dat alle bacteriën resistent zijn tegen erytromycine en één van de bacteriën resistent tegen sulfamethoxazol¹⁶. De laagst gemeten effectconcentratie van metoprolol voor lever- en nierschade bij karpers bedroeg 1,0 µg/l⁹.

Combinatietoxiciteit

Waterorganismen worden blootgesteld aan een cocktail van verschillende industriële stoffen, waaronder geneesmiddelen. Naar de combinatietoxiciteit van geneesmiddelen in het oppervlaktewater is weinig onderzoek verricht. Uit het beschikbare onderzoek blijkt dat hormonen, antibiotica en NSAID-pijnstillers elkaar onderling aanvullen^{17,18,19,20}. Zo werkt diclofenac additief met de pijnstiller ibuprofen¹⁷ (zie afbeelding 2) en de bètablokkers metoprolol, additief met propranolol en atenolol²⁰. Ook is bekend dat carbamazepine additief werkt met de cholesterolverlager clofibrat¹⁸. Wanneer stoffen elkaar aanvullen, is de combinatietoxiciteit hoger dan de individuele toxiciteit. Dit betekent dat geneesmiddelen onder hun laagste effectconcentratie, ook in niet-detecteerbare concentraties, toch aan de totale milieutoxiciteit kunnen bijdragen. Verder is de toxiciteit van de omzettingproducten (metabolieten) van belang. Een metaboliet van carbamazepine (carbamazepine-10, 11-epoxide), bijvoorbeeld, bezit nog 50 à 100 procent van de werking van de oorspronkelijke stof. Metabolieten kunnen hierdoor bijdragen aan de combinatietoxiciteit in het oppervlaktewater. Over de rol van de metabolieten is weinig bekend.

Risicobeoordelingen

Om het risico van milieuvreemde stoffen voor het aquatisch milieu te bepalen, wordt een risicobeoordeling opgesteld. Deze is gebaseerd op het quotiënt tussen de PEC (voorspelde concentratie in het milieu) en de PNEC (voorspelde nul-effectconcentratie). Een PEC/PNEC groter dan één betekent een hoog risico voor het aquatisch milieu; een PEC/PNEC kleiner dan één betekent een laag

risico. In tabel 2 worden de in de literatuur beschreven risicoquotiënten van de geselecteerde geneesmiddelen samengevat. De waarden kunnen per geneesmiddel nogal uiteenlopen, omdat de PEC per land kan variëren door verschillen in gebruik. De PNEC kan variëren doordat van andere ecotoxicologische gegevens gebruikt wordt gemaakt (acuut, semi-chronisch of chronisch) of met andere aangrijpingspunten in de organismen (groei, reproductie, histologie). Uit de tabel blijkt dat carbamazepine, erytromycine en sulfamethoxazol door de meeste studies als geneesmiddelen met een hoog risico worden beoordeeld. Diclofenac wordt door de meeste studies als een laag risico beoordeeld (door één studie echter als zeer hoog risico). In deze studie zijn misvormingen in de lever aangetoond bij concentraties van 0,5 µg/l¹². Metoprolol wordt door alle studies als een geneesmiddel met een laag risico beoordeeld. Hierbij moet worden opgemerkt dat voor metoprolol nog geen PEC/PNEC-berekening is uitgevoerd die gebruik maakt van de lage effectconcentratie (1,0 µg/l) voor lever- en nierschade bij vissen⁹. Uit tabel 2 blijkt dat het belangrijk is om te weten op welk aangrijpingspunt de PNEC is gebaseerd. Vanuit het voorzorgsprincipe zijn de conclusies gebaseerd op de hoogste PEC/PNEC.

Conclusies en aanbevelingen

Van de geselecteerde geneesmiddelen zijn, op sulfamethoxazol na, in verschillende ecotoxicologische studies (semi-)chronische effecten aangetoond bij milieurelevante concentraties. De vergelijking tussen gepubliceerde laagste effectconcentraties en gemeten concentraties in Nederlands oppervlaktewater (tabel 1) laat zien dat voor alle onderzochte genees-

middelen, behalve sulfamethoxazol, de hoogst gemeten concentratie in Nederlands oppervlaktewater dicht bij de laagst gemeten effectconcentratie ligt. De effectconcentraties van carbamazepine en diclofenac liggen

tevens dicht bij de gemiddelde waterconcentraties, waardoor de kans op milieuschade bij deze middelen het grootst is.

Uit de internationale risicobeoordelingen

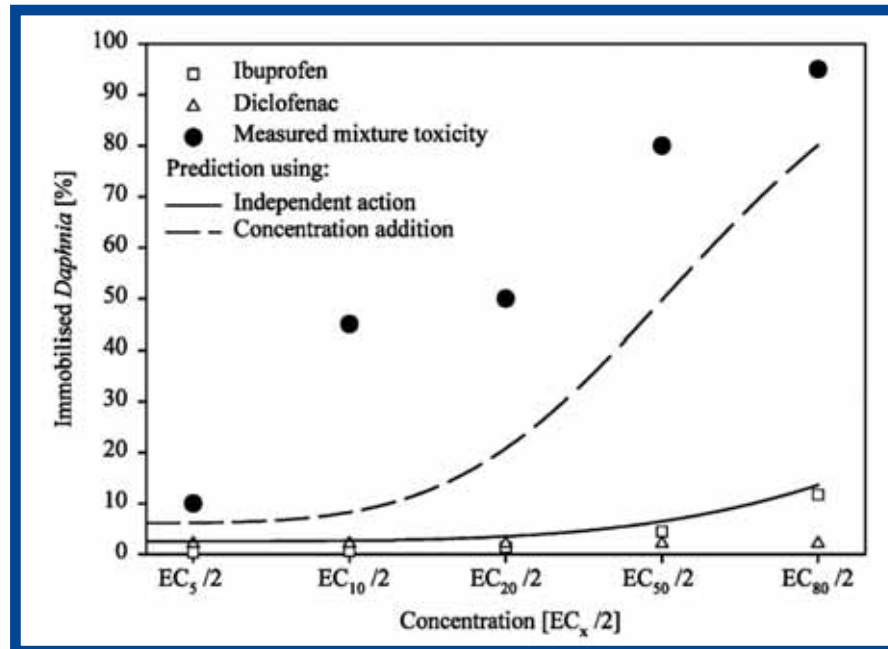
(tabel 2) blijkt dat vier van de vijf geneesmiddelen een risico vormen voor het aquatisch milieu: carbamazepine, erytromycine, sulfamethoxazol en diclofenac. Voor diclofenac is de risicobeoordeling niet eenduidig, maar vanuit het voorzorgsprincipe moet ervan uitgegaan worden dat dit geneesmiddel ook een hoog risico vormt. Metoprolol geeft vermoedelijk een laag risico in het aquatisch milieu, maar in de risicobeoordeling is nog geen rekening gehouden met onderzoeksgegevens naar orgaanschade bij regenboogforel⁹⁾.

Met mengseltoxiciteit en metaboliëten wordt in deze risicobeoordelingen geen rekening gehouden. De beoordelingen komen overeen met de prioritering volgens de Global Water Research Coalition⁵⁾. Verder is bij sommige bacteriën resistentie tegen de antibiotica erytromycine en sulfamethoxazol in het oppervlaktewater aangetoond. De onderzoeksresultaten geven daarmee aan dat de geselecteerde geneesmiddelen mogelijk effecten kunnen veroorzaken in het aquatisch milieu en dat maatregelen noodzakelijk zijn. De stroom geneesmiddelen die via de rwzi in het oppervlaktewater terecht komt, gaat immers continu door en alle waterorganismen worden gedurende hun hele levenscyclus blootgesteld aan een cocktail van verschillende geneesmiddelen. Een belangrijke stap in de goede richting zou zijn om de geneesmiddelen met de grootste risico's voor het milieu op de prioritaire stoffenlijst van de Kaderrichtlijn Water te plaatsen. Hierdoor wordt de farmaceutische industrie gestimuleerd om geneesmiddelen milieuvriendelijker te maken. Bovendien worden hierdoor overheden en andere partijen aangespoord om maatregelen voor afvalwaterzuivering en verantwoord geneesmiddelgebruik te ontwikkelen.

Tabel 1: Gemeten concentraties in Nederlands oppervlaktewater⁴⁾ en laagst gemeten chronische effectconcentraties (µg/l) van de geselecteerde geneesmiddelen.

stof	totaal aantal monsters	aantal positieve monsters	frequentie (%)	hoogste concentratie	gemiddelde concentratie	laagst gemeten effectconcentratie
sulfamethoxazol	133	109	82	0,11	0,028	6,0 ¹⁵⁾
(anhydro)erytromycine	106	75	71	0,11	0,020	1,0 ¹⁴⁾
carbamazepine	153	99	65	0,26	0,067	1,0 ^{9),10)}
diclofenac	172	85	49	0,70	0,033	0,5 ¹²⁾
metoprolol	120	59	49	0,42	0,023	1,0 ⁹⁾

Afb. 2: Individuele en combinatietoxiciteit van diclofenac en ibuprofen bij watervlooiën. EC = gestandaardiseerde effectconcentratie. Het gemeten combinatie-effect ligt hoger dan het verwachte combinatie-effect enkel op basis van concentratie (overgenomen uit¹⁸⁾).



Tabel 2: Gepubliceerde risicoquotiënten van geneesmiddelen in het oppervlaktewater.

geneesmiddel	PEC/PNEC	risico	aangrijpingspunt	chronisch of acuut	land	bron
sulfamethoxazol	0,1	laag	populatiegroei vlokreeft	chronisch	Italië	21
	1,31	hoog	mossel immunotoxiciteit	acuut	Canada	22
erytromycine	11,4 - 59,3	hoog	blauwalggroei	semi-chronisch	Duitsland	15
	97 - 101	hoog	blauwalggroei	semi-chronisch	Noorwegen	23
carbamazepine	1,0	hoog	algengroei	semi-chronisch	Italië	21
	2,4	hoog	algengroei	semi-chronisch	Duitsland	24
diclofenac	0,017	laag	algengroei	semi-chronisch	Duitsland	24
	1,4	hoog	mossel immunotoxiciteit	acuut	Canada	22
	2,4 - 3,85	hoog	reproductie vlokreeft	chronisch	Duitsland/ Frankrijk	15
	0,033 - 0,124	laag	reproductie vlokreeft	chronisch	Duitsland/Frankrijk	15
metoprolol	0,079	laag	overleving watervlo	acuut	Duitsland	24
	0,51 - 5,7	laag/hoog	reproductie vlokreeft	chronisch	Noorwegen	23
	100	hoog	histologie lever vis	semi-chronisch	Duitsland	12
metoprolol	0,0016	laag	overleving vis	acuut	Duitsland	24
	0,029 - 0,032	laag	watervlo	semi-chronisch	Noorwegen	23
	0,28	laag	algengroei	semi-chronisch	Duitsland	25

LITERATUUR

- 1) Deuning, C. (2007). Standaarddagdosering alle geneesmiddelen 2006. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning Nationale atlas Volksgezondheid RIVM.

- 2) Fent K. *et al.* (2005). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* nr. 76, pag. 122-159.
- 3) Gezondheidsraad (2001). Jaarverslag. Publicatie A2002/05.
- 4) Verstraaten M. (2008). Gezond watermilieu. Ongepubliceerd rapport Civiele Techniek, Universiteit Twente. RIZA-rapport 2003.023, RIWA-rapporten 2003/116, 2004/134 en 2005/140 en RIVM-rapport 2003/703719004.
- 5) GWRC (2008). Development of an international priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle.
- 6) Cole L. *et al.* (1984). Similar properties of (35S)-butylbicyclophosphorothionate receptor and coupled components of the gaba receptor-ionophore complex in brains of human, cow, rat, chicken and fish. *Life sciences* 35, pag. 1755-1762.
- 7) Zou J. *et al.* (1999). Fish macrophages express a cyclo-oxygenase-2 homologue after activation. *Biochemical Journal* nr. 340, pag. 153-159.
- 8) Nickerson J. *et al.* (2001). A putative beta-adrenoceptor from the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Molecular characterisation and pharmacology. European Journal of Biochemistry* nr. 268, pag. 6465-6472.
- 9) Trieborskorn R. *et al.* (2007). Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* nr. 387, pag.1405-1416.
- 10) Lürling M. *et al.* (2005). Life-history consequences for *Daphnia pulex* exposed to pharmaceutical carbamazepine. *Environmental Toxicology* nr. 21, pag. 172-180.
- 11) De Lange H. *et al.* (2006). Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* nr. 78, pag. 209-216.
- 12) Hoeger B. *et al.* (2005). Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta*). *Aquatic Toxicology* nr. 75, pag. 53-64.
- 13) Trieborskorn R. *et al.* (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part 2. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* nr. 68, pag. 151-166.
- 14) Pomati F. *et al.* (2004). Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* nr. 67, pag. 387-396.
- 15) Ferrari B. *et al.* (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* nr. 23, pag.1344-1354.
- 16) Costanzo B. *et al.* (2004). Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic system. *Marine Pollution Bulletin* nr. 51, pag. 218-223.
- 17) Cleuvers M. (2004). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* nr. 59, pag. 309-315.
- 18) Cleuvers M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* nr. 142, pag. 185-194.
- 19) Kortenkamp A. *et al.* (2007). Low-level exposure to multiple chemicals: reason for human health concerns? *Environmental Health Perspectives* nr. 115, 106-114.
- 20) Escher, B., N. Bramaz, M. Richter en J. Lienert (2006). Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environmental Science and Technology* nr. 40, pag. 7402-7408.
- 21) Isidori, M., M. Lavorgna, A. Nardelli, L. Pascarella en A. Parrella (2005). Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of The Total Environment* nr. 346, pag. 87-98.
- 22) Gagné, F. *et al.* (2006). Effects of selected pharmaceutical products on phagocytic activity in *Elliptio complanata* mussels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* nr. 143, pag. 179-186.
- 23) Grung M. *et al.* (2007). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety* nr. 71, pag. 328-340.
- 24) Huschek G. *et al.* (2004). Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to European Commission recommendations. *Environmental Toxicology* nr. 19, pag. 226-240.
- 25) Cleuvers M. (2005). Initial risk assessment for three (beta)-blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* nr. 59, pag. 199-205.