

# VERG(H)ULDE PILLEN EINDRAPPORT



RAPPORT

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'

RAPPORT

2009

06

ISBN 978.90.5773.4236



# COLOFON

Utrecht, 2009

## **Uitgave**

STOWA 2009  
Arthur van Schendelstraat 816  
Postbus 8090  
3503 RB Utrecht  
Tel 030 2321199  
Fax: 030 2321766  
e-mail: [stowa@stowa.nl](mailto:stowa@stowa.nl)  
<http://www.stowa.nl>

## **Auteur(s)**

dr. ir. J.H. Roorda  
ir. J.G.M. Derksen  
dr. ir. M.W. Kuiper  
dr. S.A.E. Kools

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

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

Deze publicatie is ook digitaal beschikbaar

## **Prepress/druk**

Van de Garde | Jémé

## **STOWA**

Rapportnummer 2009-06  
ISBN 978.90.5773.4236

# MANAGEMENT SAMENVATTING

## Achtergrond studie

In Nederland worden 12.000 verschillende geneesmiddelen met ongeveer 850 verschillende actieve stoffen gebruikt. Het geneesmiddelengebruik per inwoner stijgt. Na inname door patiënten worden de geneesmiddelen en de in het lichaam gevormde metabolieten uitgescheiden, met name via de urine en/of de ontlasting. Vervolgens komt dit met het andere stedelijke afvalwater bij de rioolwaterzuivering (rwzi) terecht.

Deze rwzi's zijn ontworpen voor verwijdering van zuurstofbindende stoffen, stikstof en fosfaat, maar niet voor de verwijdering van geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden dan ook niet volledig in de rwzi's verwijderd en komen via lozing van het gezuiverde afvalwater (rwzi-effluent) in het oppervlaktewater terecht. Daar worden deze stoffen voor een deel afgebroken of geadsorbeerd, of ze hopen op in het water ecosysteem. Eenmaal aanwezig in het oppervlaktewater valt niet uit te sluiten dat deze stoffen organismen in het water nadelig beïnvloeden. Daarnaast wordt in toenemende mate oppervlaktewater of oeverfilteraat (ondiep grondwater gevoed door oppervlaktewater) gebruikt voor de bereiding van drinkwater. Vanuit de drinkwatersector wordt gesteld dat de aanwezigheid van deze stoffen zeer onwenselijk is en voorkómen zou moeten worden.

## Studie Verg(h)ulde Pillen

Eén van de emissieroutes van geneesmiddelen loopt via de ziekenhuizen. Over de omvang en de aard van deze route is weinig bekend. In de studie "Verg(h)ulde Pillen" wordt de omvang en aard van deze emissie vanuit ziekenhuizen onderzocht. In het eerste deel van deze studie<sup>1</sup> is op basis van beschikbare literatuur en interviews een overzicht gemaakt van de verwachte stofgroepen en emissiebronnen binnen een ziekenhuis en de wijze waarop deze de afvalwaterketen doorlopen. Daarbij zijn ook mogelijke maatregelen voor emissiereductie vanuit de ziekenhuizen op hoofdlijnen uitgewerkt.

In het tweede deel van deze studie is in detail gekeken naar de aard en de omvang van de emissie van geneesmiddelen bij drie representatieve ziekenhuizen in Nederland. Hierbij is gefocust op het verbruik in het ziekenhuis en het aandeel in de jaarlijkse vracht geneesmiddelen op de rwzi. De drie deelstudies zijn uitgevoerd bij de volgende ziekenhuizen:

- 1 een relatief klein regionaal ziekenhuis: het Refaja Ziekenhuis in Stadskanaal;
- 2 een groot regionaal ziekenhuis: het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein;
- 3 een academisch ziekenhuis: het Leids Universitair Medisch Centrum.

In de voorliggende rapportage worden de uitkomsten van deze studie samengevat. Van de deelstudies zijn drie aparte STOWA rapportages verschenen<sup>2</sup>.

## Werkwijze

Op twee verschillende manieren is onderzocht wat de aard en de omvang van de geneesmiddelenemissie is vanuit de ziekenhuizen:

- 1 Op basis van de verstrekte middelen in het ziekenhuis en in de woonwijken binnen hetzelfde bedieningsgebied van de ontvangende rwzi. Daarbij is bepaald wat de bijdrage aan de jaarvracht geneesmiddelen is vanuit het ziekenhuis. Deze bijdrage is alleen bepaald voor die stoffen die op grond van hun gebruik in het ziekenhuis in het afvalwater op de rwzi boven de drempelwaarde van 200 ng/l uitkomen;
- 2 Op basis van metingen in het afvalwater van het ziekenhuis, het afvalwater dat aankomt

1. STOWA (2007). Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. Deel A: Algemene studie naar de omvang van de emissie en de mogelijkheden tot emissiereductie. Rapport 2007.03.  
 2. Downloaden via [www.stowa.nl](http://www.stowa.nl)

op de rwzi en het gezuiverde afvalwater. Daarmee kon voor de gemeten stoffen het aandeel vanuit het ziekenhuis worden vastgesteld. Het aantal geanalyseerde stoffen was door de beschikbaarheid van analysemethoden beperkt tot ongeveer 80 stoffen;

Daarnaast is een indicatie gegeven van een mogelijk milieurisico van de aangetroffen actieve stoffen in het effluent van de rwzi's.

### Verstreckte middelen

In deel A van deze studie (STOWA, 2007) is een lijst opgesteld met ziekenhuisrelevante geneesmiddelen. Op basis hiervan zijn de hoeveelheden bepaald van deze middelen, die in het ziekenhuis en de omliggende woonwijken worden voorgeschreven. Als deze hoeveelheid gehanteerd wordt, kan de maximale vracht van deze middelen worden bepaald. De berekeningen zijn uitgevoerd op basis van de actieve stof in het geneesmiddel. Om de vracht te kunnen bepalen is rekening gehouden met metabolisme van deze stoffen in het lichaam, of het middel in het ziekenhuis of poliklinisch is toegediend en de theoretisch berekende concentraties in het afvalwater op de rwzi. Daarbij is per stof een drempelwaarde gehanteerd van 200 ng/l. Als de theoretische concentratie van een in het ziekenhuis gebruikte stof in het influent van de rwzi boven deze waarde uitkomt, is de vracht op de rwzi berekend. Middelen die op een concentratie onder deze drempelwaarde uitkomen zijn buiten beschouwing gelaten. In onderstaande tabel zijn de resultaten van de bestudeerde ziekenhuizen en rwzi's samengevat.

#### SAMENVATTING VRACHTEN GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN VERSTREKTE MIDDELEN

ziekenhuis		Refaja	St. Antonius	LUMC
rwzi		Stadskanaal	Nieuwegein	Katwijk
capaciteit		45.000 i.e.	160.000 i.e.	224.000 i.e.
Totale vracht geneesmiddelen op rwzi	(kg/jr)	476	1.153	1.353
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	97 (20%)	587 (51%)	751 (55%)
Totale vracht op rwzi, excl. Röntgencontrast	(kg/jr)	184	304	264
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	39 (21%)	131 (43%)	108 (41%)

Op grond van het totaal aantal verstreckte middelen in de ziekenhuizen en in gewone huishoudens is berekend dat de totale vracht aan geneesmiddelen op de rwzi Stadskanaal, de kleinste rwzi (45.000 i.e.), 476 kg per jaar is. Op de grotere rwzi Nieuwegein (160.000 i.e.) is de vracht 1.153 kg per jaar en op de rwzi Katwijk (224.000 i.e.) is de vracht berekend op 1.353 kg per jaar.

Van de totale vracht is een deel afkomstig van de ziekenhuizen, afhankelijk van de lokale situatie (grootte ziekenhuis en andere bronnen op de rwzi). Hiervan is afkomstig van de ziekenhuizen 20% (Refaja op rwzi Stadskanaal) tot 51% (St. Antonius op rwzi Nieuwegein) en 55% (LUMC en rwzi Katwijk). Het andere deel van de vracht komt vanuit andere bronnen, met name de woonwijken en eventuele andere zorginstellingen.

In deel A van de studie (STOWA, 2007) is ingeschat dat de bijdrage vanuit de ziekenhuizen op het totale geneesmiddelenverbruik maximaal 20% bedraagt. De bijdrage die berekend is op basis van verstreckte middelen is duidelijk hoger dan eerder ingeschat.

Verreweg het grootste deel van de totale vracht wordt bepaald door de röntgencontrastmid-

delen. Hiervan worden de joodhoudende röntgencontrastmiddelen het meeste toegepast. Per jaar komt er via het afvalwater op de bestudeerde rwzi's 145 kg tot 794 kg aan, waarvan 20% tot 74% van de ziekenhuizen afkomstig is. De vrachten metaalhoudende röntgencontrastmiddelen op de rwzi's variëren van 121 kg/jr tot 295 kg/jr en zijn voor 13% tot 20% afkomstig van de ziekenhuizen.

Zonder de röntgencontrastmiddelen is de vracht aan geneesmiddelen 184 kg/jr (rwzi Stadskanaal) tot 264 kg/jr (rwzi Katwijk) en 304 kg/jr (rwzi Nieuwegein), waarvan 21% (Refaja op rwzi Stadskanaal) tot 41% (LUMC op rwzi Katwijk) en 43% (St. Antonius op rwzi Nieuwegein) afkomstig van de ziekenhuizen.

Twee stofgroepen komen naar voren die voor een groot deel uit het ziekenhuis afkomstig zijn. Het gaat om de antibiotica (28%-50% uit het ziekenhuis) en de joodhoudende röntgencontrastmiddelen (20%-74% uit het ziekenhuis). Verder valt op dat er veel variatie is tussen de ziekenhuizen onderling, maar ook tussen stoffen binnen dezelfde groep van geneesmiddelen.

### Metingen

Voor een deel van de stoffen die op basis van verstrekkingen bij het ziekenhuis als relevant naar voren kwamen, bleken geen chemische analysemethoden voor handen. Deze stoffen konden daarom niet allemaal worden geanalyseerd. In de standaard analyse pakketten worden ongeveer 80 stoffen gemeten. Op basis van die middelen die wél geanalyseerd konden worden, blijkt dat de vracht aan gemeten actieve stoffen afkomstig uit de ziekenhuizen varieert in relatie tot schaalgrootte van de rwzi's. In onderstaande tabel zijn de resultaten van de bestudeerde ziekenhuizen en rwzi's samengevat.

#### SAMENVATTING VRACHTEN GENEESMIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

ziekenhuis		Refaja	St. Antonius	LUMC
rwzi		Stadskanaal	Nieuwegein	Katwijk
capaciteit		45.000 i.e.	160.000 i.e.	224.000 i.e.
Totale vracht geneesmiddelen op rwzi	(kg/jr)	427	1.228	1.512
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	82 (19%)	414 (34%)	662 (44%)
Totale vracht op rwzi, excl. Röntgencontrast	(kg/jr)	217	199	242
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	48 (22%)	17 (9%)	17 (7%)

De gemeten concentraties zijn gebruikt om te berekenen wat de totale vracht per jaar op de rwzi's bedraagt. Omdat niet alle geneesmiddelen gemeten kunnen worden, is dit een onderschatting van de totale vracht die op de rwzi aankomt. Op basis van gemeten medicijnen komt op de rwzi Stadskanaal per jaar 427 kg/jaar aan, waarvan 82 kg/jr vanuit het Refaja ziekenhuis. Voor de rwzi Nieuwegein is dit 1.228 kg/jr en uit het St. Antonius ziekenhuis 414 kg/jr. Tenslotte komt op de rwzi Katwijk 1.512 kg/jr aan geneesmiddelen waarvan 662 kg/jr vanuit het LUMC.

Deze vracht wordt in belangrijke mate bepaald door het aandeel aan röntgencontrastmiddelen. Zonder deze is de vracht op de rwzi's 199-242 kg/jr. Van deze vracht is op rwzi Stadskanaal 22% afkomstig uit het ziekenhuis, op de twee andere rwzi's is 7% tot 9% afkomstig uit het ziekenhuis. Van de overige stoffen zijn met name de antibiotica van belang. Verder wordt het anti-epilepticum Carbamazepine regelmatig aangetroffen in de afvalwaterketen.

Deze stof wordt door de rwzi niet of nauwelijks verwijderd. Carbamazepine heeft echter geen relatie met het gebruik in een ziekenhuis. Het wordt namelijk vooral diffuus in woonwijken gebruikt.

Het beeld is echter op basis van de metingen niet helemaal compleet. De stoffen die geanalyseerd kunnen worden betreffen voornamelijk algemene stoffen die met name in de woonwijken worden gebruikt. Sommige stoffen die (mogelijk) wel relevant zijn voor ziekenhuizen worden niet chemisch geanalyseerd omdat daarvoor geen analysemethoden beschikbaar zijn. Rekening houdend met het feit dat maar een beperkt aantal stoffen gemeten kan worden zal de totale vracht aan geneesmiddelen die op de rwzi aankomt in werkelijkheid hoger zijn.

Op basis van de gemeten geneesmiddelen in de drie ziekenhuizen is een lijst samengesteld van ziekenhuisrelevante stoffen. Het betreft daarbij die middelen die in het influent van de ontvangende rwzi met een concentratie van boven de detectielimiet worden aangetroffen en voor meer dan 20% van het ziekenhuis afkomstig zijn. Hieruit komen op basis van metingen alleen stoffen uit de groep van antibiotica en röntgencontrastmiddelen naar voren.

Ook na de zuiveringsstappen op de rwzi's is gemeten in het rwzi-effluent. Daaruit blijkt dat de gemiddelde verwijdering van de totale vracht aan geneesmiddelen varieert van 74-85%. Teruggerekend naar de vracht geneesmiddelen die met het effluent in het oppervlaktewater terecht komt, komt dit voor rwzi Stadskanaal overeen met 64 kg/jr, voor rwzi Nieuwegein met 309 kg/jr en voor rwzi Katwijk 399 kg/jr. Kwantitatief is daarbij de groep röntgencontrastmiddelen het grootst. Hart- en vaatmiddelen worden slecht (1-18%) verwijderd en voor antibiotica wordt veel variatie (18-71%) gevonden.

### **Milieurisico**

Risico's van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in het watersysteem bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Echter, de concentraties in de milieucompartimenten zijn niet gemeten en ook niet eenvoudig te berekenen uit de effluentconcentraties. Daarnaast zijn veel stoffen en metabolieten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar, met name voor lange termijn effecten en combinatie-effecten. De milieurisico's kunnen om die redenen niet goed worden bepaald.

Om toch een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico index berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen.

Hieruit blijkt bij alle drie locaties dat in eerste instantie reductie van de emissie van bètablokkers naar het milieu het meest effectief is om mogelijke risico's te beperken. Daarnaast zijn ook de antibiotica van belang.

Een groep van stoffen die regelmatig genoemd worden vanwege hun vermoedde hoge milieurisico zijn de cytostatica. Cytostatica kunnen echter niet meegenomen worden in de milieurisico index berekening omdat de therapeutische dosis op de individuele patiënt wordt afgestemd. Het verbruik en de berekende concentraties zijn echter laag en de twee cytostatica die gemeten zijn, zijn niet aangetroffen in het afvalwater. Vooralsnog lijken de milieurisico's van cytostatica dus mee te vallen.

### Relevantie emissie vanuit het ziekenhuis

In onderstaande tabel zijn de uitkomsten van de berekende en gemeten bijdrage vanuit het ziekenhuis samengevat met een kleurcodering. Hierbij zijn alleen de middelen meegenomen die boven de drempelwaarde in het ziekenhuisafvalwater worden verwacht. Het beeld is voor de drie ziekenhuizen op hoofdlijnen hetzelfde. Hieruit blijkt dat met name de antibiotica en röntgencontrastmiddelen op basis van verstrekte hoeveelheden in belangrijke mate uit het ziekenhuis afkomstig te zijn. Maar ook de anaesthetica en anti-astma en bronchitismiddelen lijken voor meer dan 20% uit het ziekenhuis te komen.

#### ZIEKENHUISRELEVANTIE PER STOFGROEP

Stofgroep	Ziekenhuisrelevant op basis van ...					
	Verstrekingen			Metingen		
	Refaja	Antonius	LUMC	Refaja	Antonius	LUMC
Antibiotica	Hoog	Hoog	Hoog	Hoog	Hoog	Middel
Cytostatica	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>
Röntgencontrastmiddelen	Hoog	Hoog	Hoog	Middel	Hoog	Hoog
Anaesthetica	B.D. <sup>a</sup>	Hoog	B.D. <sup>a</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A.
Anti-astma en bronchitismiddelen	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	Hoog	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A.
Hart- en vaatmiddelen	Laag	Middel	Middel	Laag	Laag	Laag
Analgetica	Middel	Hoog	Hoog	Hoog	Laag	Laag
Opiaten	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A.
Benzodiazepines	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	B.D. <sup>a</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A. <sup>b</sup>	N.A.

a. B.D. Beneden drempelwaarde

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

### Verwijdering geneesmiddelen in rwzi's

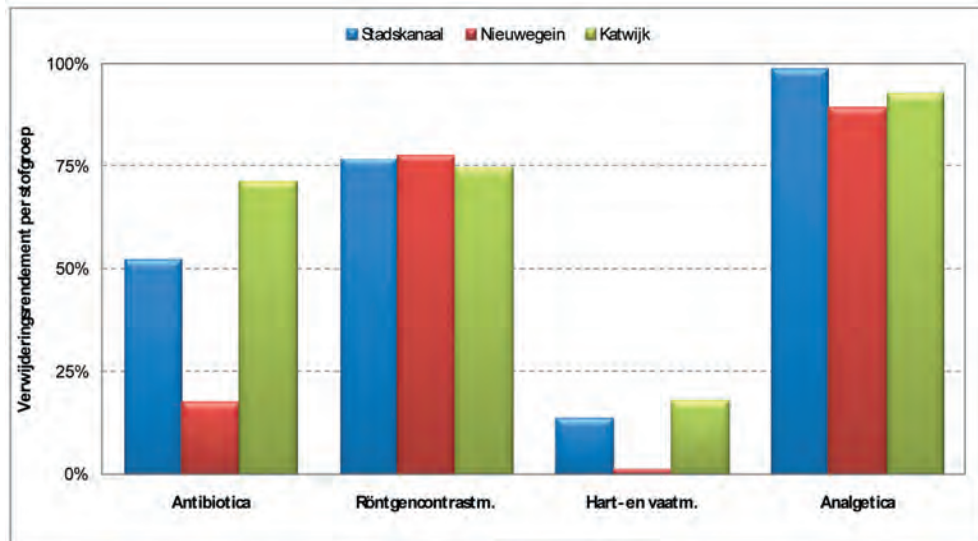
Het verwijderingsrendement van de verschillende groepen geneesmiddelen op de rwzi's is samengevat in onderstaande grafiek. Dit geeft wel een wat vertekend beeld, want per stofgroep is een grote spreiding in verwijderingsrendement mogelijk en het aantal gemeten stoffen per stofgroep varieert sterk. Antibiotica worden soms goed verwijderd, soms niet. Hart- en vaatmiddelen worden, hoewel de vracht relatief klein is, ook in effluent aangetroffen omdat ze nauwelijks verwijderd worden. De röntgencontrastmiddelen worden voor 75-78% verwijderd op de rwzi<sup>3</sup>, maar omdat de vracht relatief groot is, worden deze stoffen in relatief hoge concentraties in het oppervlaktewater aangetroffen. In het oppervlaktewater wordt het effluent van de rwzi's geloosd, de vracht geneesmiddelen die via deze route geloosd wordt (op grond van metingen) is 64 kg/jr voor rwzi Stadskanaal, 309 kg/jr voor rwzi Nieuwegein en 399 kg/jr voor rwzi Katwijk. Dit is een onderschatting van totale vracht aan geneesmiddelen, omdat voor een groot aantal stoffen geen analysemethode beschikbaar is en deze dus niet gemeten konden worden. Ook afbraakproducten zijn niet bepaald. Voor Carbamazepine (*niet opgenomen in onderstaande grafiek*) wordt een minimale verwijdering tot een toename (!) in de rwzi gevonden. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt<sup>4</sup> doordat metabolieten van deze stof in de rwzi weer terugvormen naar de oorspronkelijke stof.

3. Dit is een relatief hoog verwijderingsrendement in vergelijking tot andere onderzoeken

4. Zie bijvoorbeeld Kümmerer (2008), p. 429



## GEMIDDELD VERWIJDERINGSRENDEMENT GENEESMIDDELEN BIJ DE DRIE RWZI'S



## Mogelijkheden voor emissiereductie

Om de emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater te verlagen, kunnen verschillende maatregelen worden genomen. Daarbij kunnen maatregelen zowel bij de rwzi (end-of-pipe) als bij de bron, in dit geval de ziekenhuizen, worden gerealiseerd. Verschillende opties zijn doorgerekend. Er wordt hierbij uitgegaan van de veronderstelling dat het aandeel/percentage geneesmiddelen afkomstig van het ziekenhuis in het influent en het effluent van de rwzi vergelijkbaar is.

Door bij het ziekenhuis urine te scheiden middels urinescheidingstoiletten en deze apart te zuiveren, wordt een reductie van de geneesmiddelenvracht naar de rwzi van 14% tot 33% gerealiseerd. De jaarlasten zijn daarbij begroot op 20-85 k€ per ziekenhuis, afhankelijk van schaalgrootte.

Door al het afvalwater van het ziekenhuis apart te behandelen wordt een emissiereductie behaald van 19-44%. De jaarlijkse kosten komen dan, afhankelijk van de grootte van het ziekenhuis (en daarmee de hoeveelheid afvalwater) uit op 50-386 k€.

Door zuiveringstechnische maatregelen te nemen bij de rwzi kan de emissie van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater gereduceerd worden met 85%, zowel afkomstig uit het ziekenhuis als uit huishoudens. Een 100% reductie kan door grote verschillen bij regenperiodes onmogelijk worden gerealiseerd. De vergaande zuivering van het effluent van de rwzi is begroot op jaarlijkse lasten voor zuivering van 0,9 tot 2,1 M€.

Hieruit kan geconcludeerd worden dat emissiereducerende maatregelen bij ziekenhuizen kosteneffectief kunnen zijn om de totale emissie naar het milieu terug te dringen.

## Overige conclusies en aanbevelingen

Er blijven een aantal onzekerheden in de berekeningen van het aandeel van het ziekenhuis op de totale geneesmiddelenvracht naar de rwzi, zowel op basis van verstrekkingen als op basis van metingen. Redenen hiervoor zijn onder andere dat:

- Het geneesmiddelengebruik en de gemeten concentraties zeer variabel blijken te zijn, zowel in de tijd als in de ruimte.
- Onzekerheden en variatie in het percentage ingenomen geneesmiddel dat uitgescheiden wordt.

- Bij de bepaling van de vrachten op basis van de verstrekkingen is als selectie criterium een drempelwaarde van 200 ng/l van actieve stof in het influent van de zuivering meegenomen. Er zijn dus actieve stoffen met een lagere verwachte concentratie in het influent die niet zijn meegenomen in de analyse.
- Bij de berekeningen op basis van de verstrekkingen is alleen gefocust op de ziekenhuisrelevante stoffen zoals deze bepaald zijn in deel A van Verg(h)ulde Pillen. In het ziekenhuis worden nog met geneesmiddelen verstrekt.
- Onzekerheden in het percentage ingenomen geneesmiddel dat daadwerkelijk in het ziekenhuis wordt uitgescheiden. Dit geldt met name voor middelen die poliklinisch worden toegediend.
- Generieke geneesmiddelen, die via drogisterijen worden verkocht, niet meegenomen zijn in de berekeningen. Deze komen via de woonwijken bij de rwzi en zorgen voor een overschatting van het aandeel uit het ziekenhuis.
- Er maar een beperkt deel van de stoffen gemeten kan worden. Over de overige stoffen zijn geen gegevens.

Desondanks kan geconstateerd worden dat het aandeel vanuit het ziekenhuis groter is dan verwacht op basis van literatuur en interviews.

De (diffuse) emissie vanuit huishoudens via de riolering is op basis van deze studie hoger dan de (punt)emissie vanuit het ziekenhuis. Maar ook andere zorginstellingen waar relatief veel geneesmiddelen worden gebruikt, zijn een (potentiële) puntbron voor de emissie van geneesmiddelen. Over de aard en omvang van de emissie van deze niet-ziekenhuis zorginstellingen is weinig bekend en het verdient aanbeveling daar verder op in te zoomen.

Deze studie heeft aangetoond dat de resultaten op basis van verstrekte geneesmiddelen op hoofdlijnen overeen komen met de uitkomsten op basis van metingen. Om een indicatie te krijgen van de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen, is daarom aan te bevelen om indicatief geneesmiddelen te meten in plaats van een uitgebreide analyse van verstrekte middelen.

Voor een aantal ziekenhuisrelevante geneesmiddelen is geen analysemethode beschikbaar. Het verdient aanbeveling de ontwikkeling van analysemethoden voor een aantal van deze geneesmiddelen te stimuleren.

In toenemende mate wordt door zorgverzekeraars bepaald welke geneesmiddelen vergoed worden. Door te stimuleren dat hierbij ook milieurisico's van geneesmiddelen mee worden gewogen in de selectie, kunnen geneesmiddelen met een verhoogd milieurisico worden gereduceerd.

Naast het meten van individuele stoffen, kan een goede aanvulling zijn om somparameters als bijvoorbeeld de activiteit, zoals antibacteriële werking, antibiotica resistentie en toxiciteit, van een afvalwatermonster te bepalen.

Aanvullend onderzoek is nodig om te bepalen of een reductie van de geneesmiddelenvracht in het influent van de rwzi ook een reductie van de geneesmiddelenvracht in het rwzi-effluent oplevert.

Tenslotte, in deze studie is door de keuze voor de hoeveelheid voorgeschreven ziekenhuisrelevante geneesmiddelen een onderschatting gemaakt van de totale vracht van alle geneesmiddelen die in het afvalwater terecht komen. Het bepalen van de mate van onderschatting

kan worden uitgevoerd door ook andere geneesmiddelen, inclusief generiek verkrijgbare (zonder recept) middelen in een analyse mee te nemen. Daarbij moet ook worden bedacht dat het geneesmiddelengebruik de komende jaren zal veranderen en naar verwachting zal gaan stijgen door de toenemende vergrijzing.

# DE STOWA IN HET KORT

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

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

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

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

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

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

Email: [stowa@stowa.nl](mailto:stowa@stowa.nl).

Website: [www.stowa.nl](http://www.stowa.nl)



# 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

## INHOUD

### MANAGEMENT SAMENVATTING STOWA IN HET KORT

<b>1</b>	<b>INLEIDING</b>	<b>1</b>
	1.1 Deze rapportage	1
	1.2 Achtergrond	1
	1.2.1 Algemeen	1
	1.3 Opzet van het onderzoek Verg(h)ulde Pillen	2
	1.4 Onderzoeksvraag	3
	1.5 Leeswijzer	4
<b>2</b>	<b>OPZET CASESTUDIES</b>	<b>5</b>
	2.1 Ziekenhuizen	5
	2.2 Ontvangende rwzi's	7
	2.3 Bepaling ziekenhuisrelevante geneesmiddelen	8

	2.3.1	Algemeen	8
	2.3.2	Geneesmiddelverstrekkingen	8
	2.3.3	Metingen in afvalwaterstromen	9
	2.3.4	Milieurisico geneesmiddelen	9
<b>3</b>		<b>UITKOMSTEN VERSTREKTE GENEESMIDDELEN</b>	<b>10</b>
	3.1	Inleiding	10
	3.2	Geneesmiddelenverstrekkingen	10
	3.3	Ziekenhuisrelevante middelen	13
<b>4</b>		<b>UITKOMSTEN METINGEN</b>	<b>14</b>
	4.1	Gemeten geneesmiddelen	14
	4.2	Ziekenhuisrelevante middelen op basis van metingen	16
	4.3	Invloed rwzi op aangetroffen stoffen	17
<b>5</b>		<b>MILIEURISICO'S</b>	<b>19</b>
	5.1	Achtergrondinformatie	19
	5.1.1	Concentraties stoffen in het milieu	19
	5.1.2	Toxiciteit en blootstelling	20
	5.2	Alternatieve aanpak	20
	5.2.1	Methode	20
	5.2.2	Uitkomsten alternatieve aanpak milieurisico-index	21
	5.3	Samenvatting milieurisico's	23
<b>6</b>		<b>ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN</b>	<b>23</b>
	6.1	Aard van de geneesmiddelen	23
	6.2	Discussie ziekenhuisrelevante stoffen	23
	6.2.1	Antibiotica	23
	6.2.2	Cytostatica	23
	6.2.3	Röntgencontrastmiddelen	23
	6.2.4	Anaesthetica	23
	6.2.5	Anti-astma en bronchitismiddelen	25
	6.2.6	Hart- en vaatmiddelen	25
	6.2.7	Analgetica	25
	6.2.8	Opiaten	25
	6.2.9	Benzodiazepines	26
<b>7</b>		<b>MAATREGELEN</b>	<b>27</b>
	7.1	Zuiveringstechnische maatregelen voor verwijdering van geneesmiddelen	28
	7.1.1	Maatregel 1: Apart behandelen van het afvalwater van het ziekenhuis	28
	7.1.2	Maatregel 2: Gescheiden inzameling en zuivering van urine	28
	7.1.3	Maatregel 3: vergaande zuivering van het effluent van de rwzi	29
	7.2	Kosten en effectiviteit per maatregelen (samengevat)	29
<b>8</b>		<b>CONCLUSIES</b>	<b>31</b>
	8.1	Conclusies Verg(h)ulde Pillen	31
	8.2	Kennisleemten	34
		Referenties	35

**Bijlage**

<b>1</b>	Meetprotocol geneesmiddelen	36
<b>2</b>	Flowschema gevolgde systematiek Verg)hulde Pillen deel B	37





# 1

## INLEIDING

### 1.1 DEZE RAPPORTAGE

De geneesmiddelen emissies vanuit ziekenhuizen lijken een belangrijke bijdrage aan de totale geneesmiddelen emissies in de gehele waterketen te leveren. Echter, tot op heden is de aard en omvang van deze emissie in Nederland niet vastgesteld. De onderhavige studie Verg(h)ulde Pillen is uitgevoerd om de aard en omvang van deze emissie vast te stellen aan de hand van verbruiksgegevens en meetgegevens bij een drietal representatieve ziekenhuizen in Nederland. Dit rapport is het eindrapport van de studie, waarin de uitkomsten van de algemene studie (deel A van STOWA 2007-03) en van drie case studies (deel B) zijn samengevat.

De casestudies zijn uitgevoerd bij het Refaja Ziekenhuis in Stadskanaal, het St. Antonius ziekenhuis in Nieuwegein en het LUMC in Leiden. Daarbij is het geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis vastgesteld aan de hand van de verstrekte geneesmiddelen en door daadwerkelijk te meten in het afvalwater. Ook is gemeten in het influent en effluent van de rioolwaterzuiveringsinstallaties waar het afvalwater van het ziekenhuis op geloosd wordt. De case studies leveren nieuwe kwantitatieve gegevens op. De titel “Verg(h)ulde Pillen” is een verwijzing naar menselijke urine als een belangrijke uitscheidingsroute van geneesmiddelen(resten).

### 1.2 ACHTERGROND

#### 1.2.1 ALGEMEEN

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

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

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

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

In 2001 heeft de Gezondheidsraad in haar advies 'Milieurisico's van geneesmiddelen' nadrukkelijk aandacht gevraagd voor deze problematiek. Zij stelde expliciet, ten aanzien van het mogelijke effect op waterorganismen, dat de gevolgen van de langdurige blootstelling aan een continue mix van geneesmiddelen niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde geschoven mogen worden. Ook het RIZA (Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling), de STOWA (Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer) en het ministerie van VROM hebben in verschillende publicaties gewezen op de problematiek van de geneesmiddelenresten (vaak in samenhang met hormonen en hormoonverstorende stoffen). Om de route naar het oppervlaktewater beter in beeld te brengen en te kwantificeren, is in opdracht van het ministerie van VROM in 2005 een studie uitgevoerd naar de herkomst en transportroutes van geneesmiddelen en de mogelijke emissiereducerende maatregelen van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen. In deze 'Ketenanalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu' zijn zorginstellingen (ziekenhuizen, verzorgingshuizen en verpleeghuizen) als potentieel belangrijke emissiebronnen aangemerkt, die nadere aandacht behoeven (Derksen en Roorda, 2005). Daarbij werd vastgesteld dat een goede analyse van het werkelijke geneesmiddelengebruik in zorginstellingen en de daaraan gerelateerde emissie naar het afvalwater en oppervlaktewater nog ontbreekt. Ook het aantal meetgegevens in afvalwater van dergelijke zorginstellingen is zeer beperkt en verre van voldoende om definitieve conclusies te kunnen trekken over de aard en de omvang van deze emissie. Deze constatering vormde de directe aanleiding om voor deze studie nader in te zoomen op het geneesmiddelengebruik van zorginstellingen. Het onderzoek concentreert zich op ziekenhuizen, andere zorginstellingen worden buiten beschouwing gelaten.

### 1.3 OPZET VAN HET ONDERZOEK VERG(H)ULDE PILLEN

Het onderzoek "Verg(h)ulde Pillen" bestaat uit een algemeen inventariserende studie (deel A) naar de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. Deze is op basis van beschikbare literatuur en gerichte interviews uitgevoerd. Daarnaast is bij drie ziekenhuizen verder ingezoomd en is de emissie berekend op basis van verstrekte geneesmiddelen in het ziekenhuis en op basis van metingen van de geneesmiddelenconcentraties in het afvalwater (deel B).

Deel A van het onderzoek "Verg(h)ulde Pillen" is uitgevoerd in opdracht van STOWA en Rijkswaterstaat (RIZA, thans Waterdienst). In deel A wordt inzicht gegeven in de relevante stofgroepen en de emissiebronnen binnen een ziekenhuis en de wijze waarop zij de afvalwaterketen en de rwzi doorlopen. Aangrijpingsmogelijkheden voor emissiereductie vanuit een ziekenhuis zijn uitgewerkt in enkele maatregelen voor bronaanpak en in zuiverings-technische maatregelen. De uitkomsten zijn gerapporteerd in STOWA rapport 2007-03:

“Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen”. De belangrijkste conclusies in dit eerste deel van het onderzoek zijn:

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

In deel B van het onderzoek wordt vanuit het algemene beeld op drie praktijksituaties ingezoomd. Dit is uitgevoerd in opdracht van STOWA en de betreffende lokale waterschappen, in nauw overleg met de betrokken ziekenhuizen. In dit onderzoek is gekozen voor drie ziekenhuizen met een verschillende schaalgrootte:

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

Bij deze ziekenhuizen is ingezoomd op zowel de verstrekte geneesmiddelen als op metingen van geneesmiddelen in het afvalwater en de rwzi waar het ziekenhuisafvalwater op geloosd wordt. Per ziekenhuis wordt tevens aan de hand van de specifieke situatie nagegaan welke maatregelen er mogelijk zijn om de emissie naar de rwzi en naar het oppervlaktewater te reduceren.

#### 1.4 ONDERZOEKSVRAAG

In het tweede deel van het onderzoek (deel B) is de belangrijkste onderzoeksvraag wat de aard en de omvang van de emissie van geneesmiddelen bij drie representatieve ziekenhuizen in Nederland is.

Daarbij komen de volgende aspecten aan de orde:

- Een inventarisatie van het daadwerkelijk geneesmiddelengebruik binnen ziekenhuizen met een focus op de in deel A geselecteerde geneesmiddelen / geneesmiddelengroepen;
- De berekening van de te verwachten hoeveelheid actieve stof in het ziekenhuisafvalwater op basis van metabolisme van de geneesmiddelen en de locatie van uitscheiding (binnen of buiten het ziekenhuis);
- Het chemisch analyseren van geneesmiddelen(resten) in het ziekenhuisafvalwater, het influent en het effluent van de ontvangende rwzi;

- Het vaststellen van de representativiteit van de drie ziekenhuizen;
- Inzicht verkrijgen in het milieurisico van de gevonden geneesmiddelen in de verschillende afvalwaterstromen en met name het rwzi-effluent;
- Op basis van het bovenstaande, het vaststellen wat de ziekenhuisrelevante geneesmiddelen zijn en wat de aard en omvang van de emissie is (in relatie tot die uit huishoudens en eventuele andere bronnen);
- Een globale uitwerking van mogelijke emissiereducerende maatregelen in en om het ziekenhuis en op de rwzi.

## 1.5 LEESWIJZER

In Hoofdstuk 2 wordt de gehanteerde onderzoekopzet beschreven. In Hoofdstuk 3 worden de resultaten op basis van verstrekte geneesmiddelen gerapporteerd. In Hoofdstuk 4 worden de resultaten van de metingen in het afvalwater gegeven en vervolgens wordt in Hoofdstuk 5 ingegaan op het onderdeel milieurisico. De ziekenhuisrelevante stoffen die uit deze studie naar voren zijn gekomen worden in Hoofdstuk 6 gepresenteerd en in Hoofdstuk 7 zijn de mogelijke maatregelen voor reductie van de geneesmiddelenvracht naar het oppervlaktewater beschreven. Tenslotte zijn in Hoofdstuk 8 de conclusies en aanbevelingen te vinden.

# 2

## OPZET CASESTUDIES

### 2.1 ZIEKENHUIZEN

De casestudies zijn uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van het lokale waterschap, de STOWA en het betreffende ziekenhuis. Gekozen is voor de drie genoemde ziekenhuizen met een verschillende schaalgrootte:

- klein regionaal ziekenhuis: Refaja Ziekenhuis in Stadskanaal;
- groot regionaal ziekenhuis: St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein;
- groot academisch ziekenhuis: Leids Universitair Medisch Centrum.

De studie bij het Refaja Ziekenhuis is gestart in 2006 en afgerond in 2007, de studies bij de twee andere ziekenhuizen zijn gestart in 2007 en afgerond in 2008.

Het Refaja Ziekenhuis is een klein regionaal ziekenhuis. Het ziekenhuis is gelegen in Stadskanaal en is opgericht in 1968. In het ziekenhuis werken circa 50 specialisten, waarbij alle specialismen en een groot aantal deelspecialismen zijn vertegenwoordigd. Daarnaast wordt veel samengewerkt met andere gezondheidszorginstellingen, om een zo goed mogelijke en bereikbare zorg te waarborgen. Sinds 2006 is het Refaja Ziekenhuis in het bezit van het kwaliteitscertificaat voor ziekenhuizen, de NIAZ-certificering. Verder heeft het Refaja in 2007 een Kwaliteitsbureau opgericht om de kwaliteit van zorg en service aan de patiënt verder te verbeteren. In 2009 zal begonnen worden met nieuwbouw. Deze nieuwbouw zal bestaan uit een verpleeghuis (eerste verdieping, 25 bedden) met daaronder de nieuwe poliklinieken. Het Refaja Ziekenhuis heeft een speciaal pijnbestrijdingscentrum met een grotere regionale functie. In 2006 werkten er meer dan 500 medewerkers.

Het St. Antonius Ziekenhuis is een groot regionaal ziekenhuis. Het ziekenhuis werd geopend in 1910 in Utrecht en verhuisde in 1938 naar Nieuwegein. In 2002 hebben het St. Antonius Ziekenhuis en Mesos Medisch Centrum de AntoniusMesosGroep gevormd. Vrijwel alle specialismen zijn vertegenwoordigd in het ziekenhuis. Landelijk is het ziekenhuis bekend vanwege de behandeling van patiënten met hart-, vaat- en longziekten. Het St. Antonius Ziekenhuis draagt kwaliteit in een hoog vaandel. Het is in het bezit van het kwaliteitscertificaat voor ziekenhuizen, de NIAZ-certificering. Het ziekenhuis heeft tevens drie Smiley's ontvangen van de vereniging Kind en Ziekenhuis, die dit keurmerk toekent aan ziekenhuizen die zich positief onderscheiden door hun kindgerichte voorzieningen. Daarnaast is het St. Antonius Ziekenhuis het eerste ziekenhuis met TNO-keur voor medische ruimten en beschikt de afdeling Vastgoed & Techniek over ISO9001 certificering. In 2006 werkten in het ziekenhuis ruim 2600 medewerkers.

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

Het LUMC streeft naar een continue verbetering van de kwaliteit van de gezondheidszorg

en wil hierin zowel nationaal als internationaal een leidende rol blijven spelen. De kerntaken van het LUMC zijn:

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

De vijf bovengenoemde kerntaken zijn nauw met elkaar verbonden: het toegepaste onderzoek wordt gedaan aan de hand van het soort patiënten met bijzondere ziektebeelden dat in de instelling wordt behandeld en die tevens de basis zijn voor onderwijs, opleiding, bij- en nascholing. Omgekeerd trekt vooraanstaand onderzoek weer bepaalde patiëntencategorieën aan. De patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek geven vervolgens invulling aan onderwijs, opleiding, bij- en nascholing. In 2006 werkten er in het LUMC meer dan 6.000 personen.

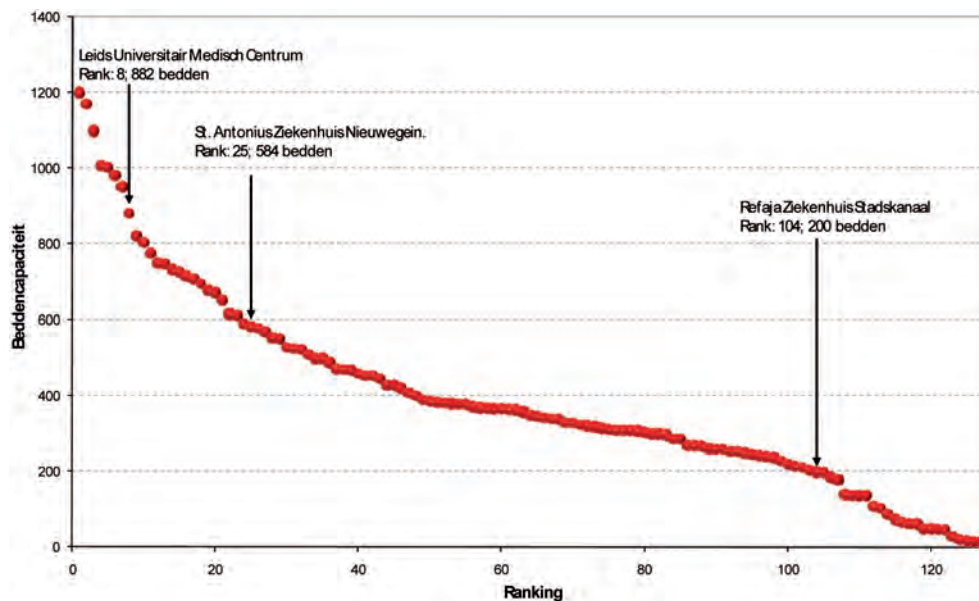
In onderstaande tabel zijn de belangrijkste kengetallen van de drie ziekenhuizen samengevat.

**TABEL 2.1 KENGETALLEN VAN DE DRIE DEELNEMENDE ZIEKENHUIZEN (STATUS 2006)**

	Refaja te Stads kanaal	St. Antonius te Nieuwegein	LUMC te Leiden
Aantal bedden	200	580	882
Gemiddelde verpleegduur:	6,08	6,6	7,5
1 <sup>e</sup> polikliniekbezoeken:	47.104	128.806	77.442
Overige polikliniekbezoeken:	63.526	196.788	224.119
Dagverplegingen of deeltijdbehandelingen:	12.204	23.846	11.957
Klinische verpleegdagen	49.064	158.990	141.128
Aantal personeelsleden in loondienst excl. medisch specialisten op 31 december	508	3.132	5.958
Aantal medisch specialisten (loondienst + inhuur + vrij beroep) op 31 december		180	436
Waterverbruik (m <sup>3</sup> /jr)	25.000	86.000	193.000

De omvang van de verschillende ziekenhuizen in Nederland is bepaald aan de hand van het aantal bedden. Hoewel naast het aantal bedden ook bijvoorbeeld de gemiddelde verpleegduur en het aantal poliklinische bezoeken van belang is, bleek de relatie tussen aantal bedden en de grootte van het ziekenhuis de meest eenvoudige. Daar komt bij dat een andere maat niet voor handen bleek. Hieronder is het overzicht van alle ziekenhuizen in Nederland weergegeven in relatie tot het aantal bedden. Hieruit blijkt dat de ziekenhuizen qua grootte een goede afspiegeling vormen van de ziekenhuizen in Nederland.

FIGUUR 2.1 AANTAL BEDDEN PER ZIEKENHUIS EN DE DRIE ZIEKENHUIZEN WAARBIJ HET ONDERZOEK VERG(H)ULDE PILLEN IS UITGEVOERD DAARIN GEPLAATST (GEGEVENS 2006).



## 2.2 ONTVANGENDE RWZI'S

Het afvalwater van de ziekenhuizen wordt op dit moment zonder voorbehandeling bij het ziekenhuis naar de rwzi's geleid. Het afvalwater wordt in het rioolsysteem opgemengd met afvalwater afkomstig van huishoudens en industrie en met regenwater.

Voor het Refaja Ziekenhuis is dit de rwzi Stadskanaal die beheerd wordt door het Waterschap Hunze en Aa's. Het afvalwater van het St. Antonius ziekenhuis komt terecht op de rwzi Nieuwegein, waarvan het beheer ligt bij het Hoogheemraadschap de Stichtse Rijnlanden. Tenslotte komt het afvalwater van het LUMC op de rwzi Katwijk terecht. Deze wordt beheerd door het Hoogheemraadschap van Rijnland. In onderstaande tabel zijn een aantal relevante kenmerken van de verschillende rwzi's samengevat.

TABEL 2,2 KENGETALLEN VAN DE RWZI'S (2006)

	Rwzi Stadskanaal (Hunze en Aa's)	Rwzi Nieuwegein (HDSR)	Rwzi Katwijk (Rijnland)
<b>Soort</b>	Carrousel	Voorbezinking Carrousel Chem. P-verwijdering	
Ontwerp belasting (i.e.)	45.000	158.824	224.000
Jaardebiet (DWA) (m <sup>3</sup> /jaar)	2,1x10 <sup>6</sup>	6,0x10 <sup>6</sup>	8,8x10 <sup>6</sup>
<b>Werkelijke belasting</b>			
Totaal behandeld afvalwater (m <sup>3</sup> /jaar)		9,3 x10 <sup>6</sup>	
<b>Zuiveringsprestaties</b>			
BZV-verwijdering	97%	95%	
CZV-verwijdering	90%	84%	
N-verwijdering	66%	73%	
P-verwijdering	81%	83%	
Opgeloste bestanddelen effluent (mg/l)	10	36	



## 2.3 BEPALING ZIEKENHUISRELEVANTE GENEESMIDDELEN

### 2.3.1 ALGEMEEN

Ten behoeve van de bepaling van de aard en omvang van de geneesmiddelen vanuit het ziekenhuis is een aanpak ontworpen. Dit is als leidraad gebruikt bij de uitwerking bij elk ziekenhuis. De gevolgde systematiek is schematisch weergegeven in het overzicht in bijlage 2.

### 2.3.2 GENEESMIDDELVERSTREKKINGEN

Op basis van de verstrekte geneesmiddelen in het ziekenhuis en in de woonwijken kan berekend worden wat de totale vracht aan geneesmiddelen in het afvalwater op de rwzi theoretisch maximaal is. Van de drie ziekenhuizen zijn de databestanden met verstrekte geneesmiddelen in 2005 beschikbaar gesteld. De gegevens van verstrekte middelen in huishoudens (lozend op dezelfde rwzi als de ziekenhuizen) zijn opgevraagd bij de Stichting Farmaceutische Kentallen, SFK, dit betreft alleen die middelen die via een recept bij de apotheek worden versterkt. Geneesmiddelen uit de vrije verkoop zijn niet meegenomen.

Van de geneesmiddelen zijn de actieve stoffen vastgesteld. De actieve stoffen zijn gerangschikt aan de hand van de ATC-codes (Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie Systeem). Deze indeling is gebaseerd op therapeutische of chemische eigenschappen van de stoffen. Iedere actieve stof heeft één of meerderde ATC-codes. De sterkte van de verschillende geneesmiddelen is bepaald aan de hand van gegevens in geneesmiddelenhandboeken (zoals op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)). Vervolgens zijn metabolisme data voor elke actieve stof gebruikt om de hoeveelheid die na toediening, door de patiënt wordt uitgescheiden te bepalen. Deze gegevens zijn te vinden in onder andere het Farmacotherapeutisch Kompas van het College van Zorgverzekeringen en op de site van het College ter bevordering van Geneesmiddelen ([www.cbg-med.nl](http://www.cbg-med.nl)). Daarbij is de informatie van het CBG leidend geweest.

Op basis van deze gegevens is voor alle actieve stoffen van geneesmiddelen die in het ziekenhuis verstrekt zijn, uitgerekend wat de totale vracht in het ziekenhuisafvalwater theoretisch (en maximaal) is. Vervolgens is berekend wat de concentratie na verdunning met huishoudelijk afvalwater zou zijn in het influent van de ontvangende rwzi. Hierbij is uitgegaan van een droog weer situatie.

Tenslotte zijn die stoffen geselecteerd die op de rwzi in een concentratie van meer dan 200 ng/l kunnen worden aangetroffen en uit het ziekenhuis afkomstig zijn. Deze concentratie is als grenswaarde aangehouden omdat dit vaak een chemisch analytische drempelwaarde is voor detecteerbaarheid in vervuild afvalwater.

Ook heeft nog een correctie plaatsgevonden voor die middelen die niet alleen in de klinische situatie worden toegediend, maar die poliklinisch worden toegediend. In dit laatste geval zal uitscheiding via urine en/of ontlasting namelijk niet (of beperkt) in het ziekenhuis plaatsvinden, maar buiten het ziekenhuis als patiënten weer thuis zijn. Dit betreft met name de metaalhoudende röntgencontrastmiddelen en de cytostatica. Röntgencontrastmiddelen zijn op grond van gebruikte hoeveelheden wel meegenomen. Een inschatting van de verhouding tussen uitscheiding in het ziekenhuis en thuis van deels poliklinisch toegediende middelen, is gemaakt in overleg met de ziekenhuisapothekers.

Ten aanzien van de bij huishoudens verstrekte geneesmiddelen is gefocused op die stoffen die theoretisch gezien vanuit het ziekenhuis op de rwzi aangetroffen worden (en dus op basis van gebruik in het ziekenhuis in een concentratie boven de 200 ng/l worden verwacht). Bij het SFK wordt van 90% van alle reguliere apotheken geregistreerd welke en hoeveel

geneesmiddelen worden verstrekt. Op basis van de postcode is de informatie opgevraagd vanuit het hele bedieningsgebied waarvan het afvalwater op de rwzi terecht komt waar ook het ziekenhuisafvalwater naartoe gaat. Als daarbij informatie van één of meerdere reguliere apothekers ontbrak, is hiervoor na rato gecorrigeerd.

Op basis van bovenstaande stappen is tenslotte de herkomst en de vrachten van geneesmiddelen in het influent van de rwzi bepaald. Hiermee kon de theoretische bijdrage vanuit het ziekenhuis in relatie tot die vanuit de huishoudens (en andere decentrale zorginstellingen) worden vastgesteld.

### 2.3.3 METINGEN IN AFVALWATERSTROMEN

Een meetprogramma is opgesteld om de geneesmiddelenvracht te bepalen in het afvalwater van de drie ziekenhuizen en op de ontvangende rwzi's. Hiertoe is op een drietal dagen, bij droog weer, een debietproportioneel 24-uurs monster genomen van het ziekenhuisafvalwater, het influent en het effluent van de rwzi. Er is daarbij geen rekening gehouden met vertragingen in het afvalwatersysteem. De monsters zijn vervolgens verstuurd naar het Technologiecentrum Wasser in Karlsruhe, waar een 80-tal actieve stoffen in deze monsters zijn geanalyseerd. In Bijlage 1 is het gebruikte meetprotocol bijgevoegd.

### 2.3.4 MILIEURISICO GENEESMIDDELEN

Risico's van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in het watersysteem bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Echter, de concentraties in de milieucompartimenten zijn niet gemeten en ook niet eenvoudig te berekenen uit de effluentconcentraties. Daarnaast zijn veel stoffen en metabolieten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar, met name voor lange termijn effecten en combinatie-effecten. Daarom is geconcludeerd dat de milieurisico's niet bepaald kunnen worden.

Om toch een indicatie te kunnen geven welke van de gemeten stoffen mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico-index berekend op basis van die gegevens die wel beschikbaar zijn. De uitkomsten hiervan worden in hoofdstuk 5 beschreven.

# 3

## UITKOMSTEN VERSTREKTE GENEESMIDDELEN

### 3.1 INLEIDING

Bij inventarisatie van de geneesmiddelen is ingezoomd op die stoffen die in deel A van de studie als ziekenhuisrelevant zijn aangemerkt. Dit betreft de stofgroepen: antibiotica, cytostatica, röntgencontrastmiddelen, anaesthetica, analgetica, hart- en vaatmiddelen, anti-astma en bronchitismiddelen, opiaten en benzodiazepines. Hieronder zijn de hoeveelheden afgeleverde eenheden vanuit de ziekenhuisapothek voor alle geneesmiddelen (inclusief de geselecteerde stofgroepen) gepresenteerd. Daarnaast is het aantal actieve stoffen (van alle verstrekte middelen) gepresenteerd.

**TABEL AANTAL VERSTREKTE MIDDELEN PER ZIEKENHUIS**

	Refaja	St. Antonius <sup>a</sup>	LUMC
Verstreckte middelen (eenheden)	0,66 miljoen	1,7 miljoen	17 miljoen
Soorten middelen	771	289	1.600
Actieve stoffen	557	283	Ca. 700

a. Het aantal verstrekte middelen, het aantal soorten middelen en het aantal actieve stoffen bij het St. Antonius Ziekenhuis betreft alleen de vooraf geselecteerde stofgroepen, bij het Refaja Ziekenhuis en het LUMC zijn alle geneesmiddelen meegenomen in deze analyse.

Uiteindelijk bleek het aantal stoffen uit de geselecteerde stofgroepen dat verwacht wordt in een concentratie > 200 ng/l in het influent van de rwzi beperkt te zijn tot enkele tientallen actieve stoffen per ziekenhuis.

### 3.2 GENEESMIDDELENVERSTREKKINGEN

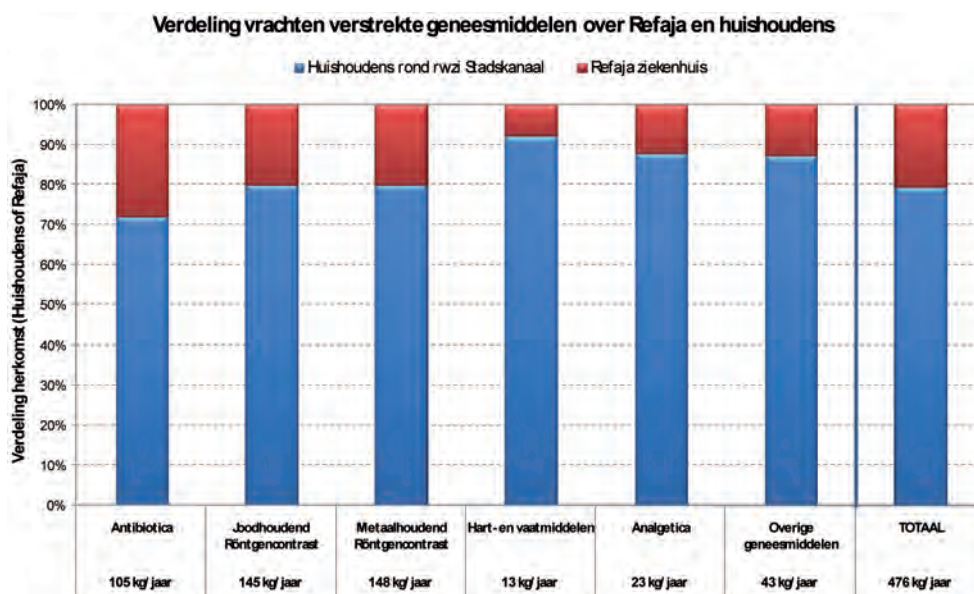
Op basis van de verstrekte middelen is per ziekenhuis en per rwzi bepaald wat de bijdrage vanuit respectievelijk de ziekenhuizen (op basis van gegevens ziekenhuis) en de woonwijken (op basis van SFK-gegevens) is. De uitkomsten hiervan zijn in figuren 3.1-3.3 en in onderstaande tabel samengevat.

TABEL 3.1 RESULTATEN GENEESMIDDELENVRACHTEN IN INFLUENT RWZI OP BASIS VAN VERSTREKTE MIDDELEN

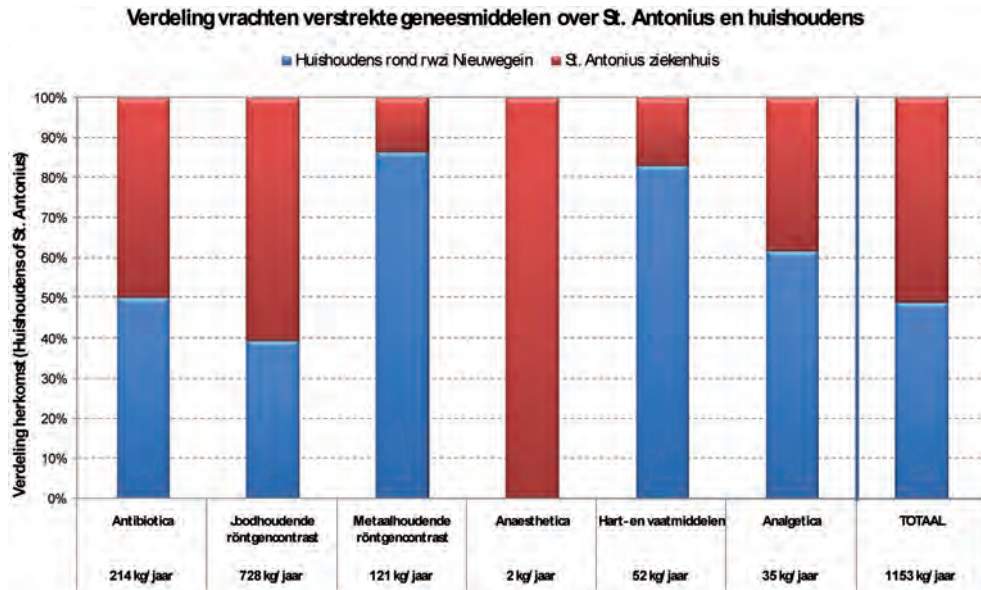
		Refaja	Antonius	LUMC
Totale vracht geneesmiddelen	(kg/jr)	476	1.153	1.353
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	97 (20%)	587 (51%)	751 (55%)
Totale vracht excl. Röntgencontrast	(kg/jr)	184	304	264
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	39 (21%)	131 (43%)	108 (41%)
Antibiotica totaal	(kg/jr)	105	214	222
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	29 (28%)	107 (50%)	901 (41%)
Joodhoudend Röntgencontrast totaal	(kg/jr)	145	728	794
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	29 (20%)	440 (60%)	585 (74%)
Metaalhoudend Röntgencontrast totaal	(kg/jr)	148	121	295
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	30 (20%)	16 (13%)	57 (19%)
Hart- en vaatmiddelen totaal	(kg/jr)	82	52	3
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	1 (8%)	9 (17%)	3 (100%)
Analgetica totaal	(kg/jr)	23	35	34
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	3 (12%)	13 (38%)	10 (82%)
Overig totaal	(kg/jr)	43	2	
Aandeel ziekenhuis	(kg/jr; %)	5 (13%)	2 (100%) <sup>a</sup>	

a. op basis van één enkele stof waarvan gegevens van huishoudens niet voorhanden waren

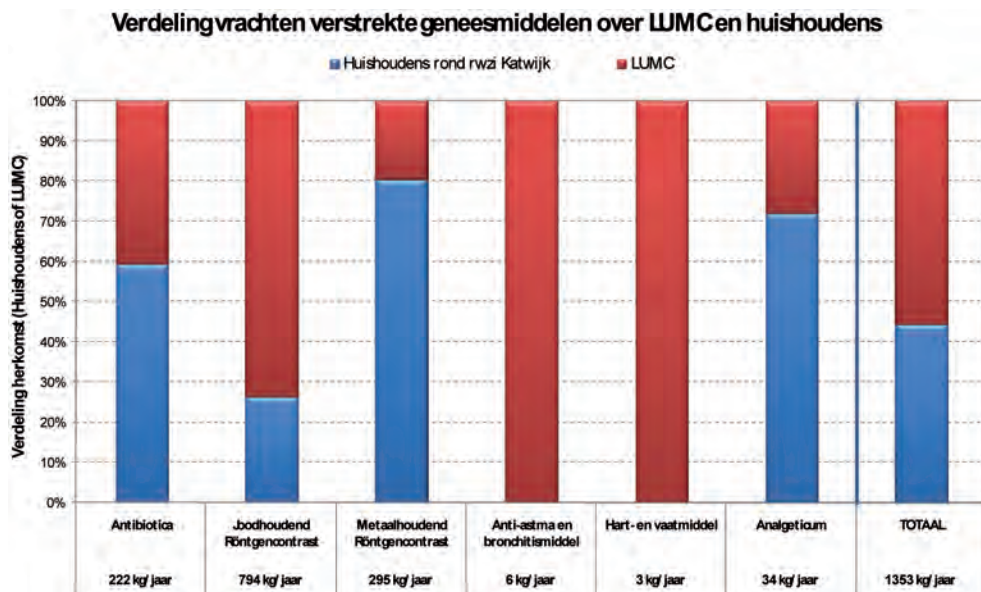
FIGUUR 3.1 VERDELING TUSSEN WOONWIJK EN REFAJA ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI STADSKANAAL; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUIS RELEVANT ZIJN AANGEMERKT



FIGUUR 3.2 VERDELING TUSSEN WOONWIJK IN BEDIENINGSGBIED RWZI NIEUWEGEIN EN ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE (MOGELIJK) ZIEKENHUIS RELEVANT ZIJN AANGEMERKT.



FIGUUR 3.3 VERDELING TUSSEN WOONWIJK BEDIENINGSGBIED RWZI KATWIJK EN LUMC VAN DE VRACHTEN VAN DE ACTIEVE STOFFEN PER STOFGROEP IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK; VERDELING IS GEBASEERD OP DIE STOFFEN DIE ALS (MOGELIJK) ZIEKENHUIS RELEVANT ZIJN AANGEMERKT.



Uit deze gegevens blijkt dat per ziekenhuis verschillen worden gevonden in de totale vracht actieve stoffen die in aantoonbare concentraties op de rwzi zou kunnen worden aangetroffen (dat wil zeggen in het influent van de rwzi een berekende concentratie heeft die hoger is dan 200 ng/l). Het kleinste ziekenhuis (Refaja) heeft ook de kleinste vracht aan geneesmiddelen op de ontvangende rwzi. Ook de relatieve bijdrage van het ziekenhuis aan de totale vracht geneesmiddelen blijkt bij het Refaja Ziekenhuis het laagste te zijn. De meerderheid van de aangetroffen middelen is afkomstig van uitscheiding in huishoudens.

Geconcludeerd wordt dat de totale vracht aan ziekenhuisgerelateerde geneesmiddelen die in meetbare hoeveelheden op de rwzi aan kan komen, varieert van 476 tot 1.353 kg per jaar. Daarbij is gefocust op middelen die vooral in het ziekenhuis gebruikt worden en die ook verstrekt zijn via apothekers in de woonwijken van het bedieningsgebied van de rwzi's. Echter, geneesmiddelen die bijvoorbeeld via drogisterijen worden verstrekt (zoals pijnstillers) zijn hierin niet meegenomen. Als alle geneesmiddelen worden meegenomen, dan zal de totale vracht vanuit de woonwijken hoger zijn. Vanwege dit aspect kunnen de berekende vrachten beschouwd worden als een ondergrens.

De belangrijkste stofgroepen op basis van hoeveelheden zijn de röntgencontrastmiddelen, antibiotica en hart- en vaatmiddelen. De vracht van deze stoffen komt respectievelijk voor 13-74% (röntgencontrastmiddelen), 28-50% (antibiotica) en 8-17% (hart- en vaatmiddelen) uit de ziekenhuizen.

Op basis van de berekende vrachten van verstrekte geneesmiddelen blijkt dat wanneer röntgencontrastmiddelen niet worden meegenomen 21-43% van de totale vracht aan geneesmiddelen afkomstig is van het ziekenhuis. Als de röntgencontrastmiddelen wel worden meegenomen is dit zelfs 20-55%.

### 3.3 ZIEKENHUISRELEVANTE MIDDELEN

Op basis van de verstrekte geneesmiddelen in de drie ziekenhuizen en door de reguliere apothekers is een lijst samengesteld van ziekenhuisrelevante stoffen. Het betreft daarbij die middelen die op basis van verstrekte middelen in het ziekenhuis aangetroffen kunnen worden in het influent van de ontvangende rwzi met een concentratie van boven de 200 ng/l en voor meer dan 20% afkomstig zijn uit het ziekenhuis. Het betreft vooral stoffen uit de groep van antibiotica en röntgencontrastmiddelen. Door laag gebruik of voornamelijk poliklinische toediening komen andere groepen, zoals cystostatica helemaal niet boven de drempelwaarde van 200 ng/l in het influent van de rwzi. Deze stoffen zijn daarom veel minder ziekenhuisrelevant dan op voorhand gedacht.

TABEL 3.2 ZIEKENHUIS RELEVANTE MIDDELEN NA CORRECTIE VOOR % UITSCHEIDING EN POLIKLINISCHE TOEDIENING

Stofgroep	Refaja	Antonius	LUMC
<i>Antibiotica</i>	Cefazoline, Cefuroxim, Clavulaanzuur, Flucloxacilline, Metronidazol, Piperacilline en Tazobactam	Amoxicilline, Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Ciprofloxacine, Clavulaanzuur, Flucloxacilline, Gentamicine, Metronidazol en Sulfamethoxazol	Cefazoline, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefuroxim, Chloorhexidine, Ciprofloxacine, Metronidazol, Neomycine, Tetracycline en Vancomycine
<i>Cytostatica</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Röntgencontrastmiddelen</i>	Bariumsulfaat, Joxelol en Joxitalaminezuur	Amidotrisoort, Gadolinium (Gd), Jobitridol, Jopromide en Joxitalamaat	Amidotrisoort, Barium (Ba), Gadolinium (Gd), Jobitridol, Jomeprol en Joxitalamaat
<i>Anaesthetica</i>	Geen	Sevofluraan	Geen
<i>Anti-astma en bronchitismiddelen</i>	Geen	Geen	Ipratropium
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>	Ramipril	Amiodaron <sup>a</sup>	Colestyramine <sup>a</sup>
<i>Analgetica</i>	Geen	Paracetamol	Paracetamol
<i>Opiaten</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Benzodiazepines</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Overige geneesmiddelen</i>	Geen	Geen	Geen

- a. Van deze stoffen zijn geen gegevens opgevraagd bij het SFK, gezien de aard en het werkingsmechanisme van deze stoffen wordt verwacht dat deze ook veel in de woonwijken zullen worden gebruikt. Aangenomen wordt dat het percentage dat afkomstig is uit het ziekenhuis lager is dan 20%.

## 4

## UITKOMSTEN METINGEN

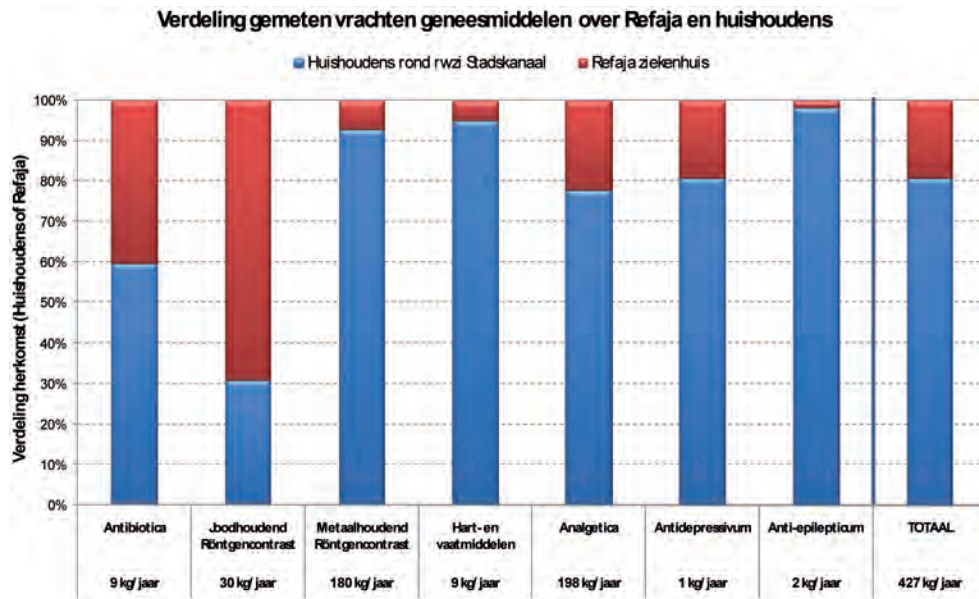
## 4.1 GEMETEN GENEESMIDDELEN

Een deel van de stoffen die op basis van verstrekkingen bij het ziekenhuis als relevant naar voren kwamen, konden niet worden geanalyseerd. In de standaard analyse pakketten bij TZW (zie deelrapportages) worden circa 80 stoffen gemeten. Deze lijst is door TZW samengesteld op basis van chemisch-analytische mogelijkheden, op basis van middelen die in diverse studies naar voren komen als belangrijk en op basis van kosten. Verder ligt de detectielimiet rond de 200 ng/l voor vuil water (zoals ziekenhuiseffluent en influent van de rwzi) en worden stoffen die wel aanwezig zijn maar niet gedetecteerd kunnen worden niet meegenomen. Ook metabolieten (afbraakproducten) worden niet bepaald. De gemeten concentraties (en daarbij uitgerekende vrachten) zijn daarom een ondergrens, de totale vracht (alle geneesmiddelen) zal nog hoger liggen. Bij de drie ziekenhuizen is gemeten in het afvalwater van het ziekenhuis en in influent en effluent van de ontvangende rwzi's. De resultaten hiervan zijn grafisch gepresenteerd in figuren 4.1-4.3. In onderstaande tabel zijn de resultaten samengevat.

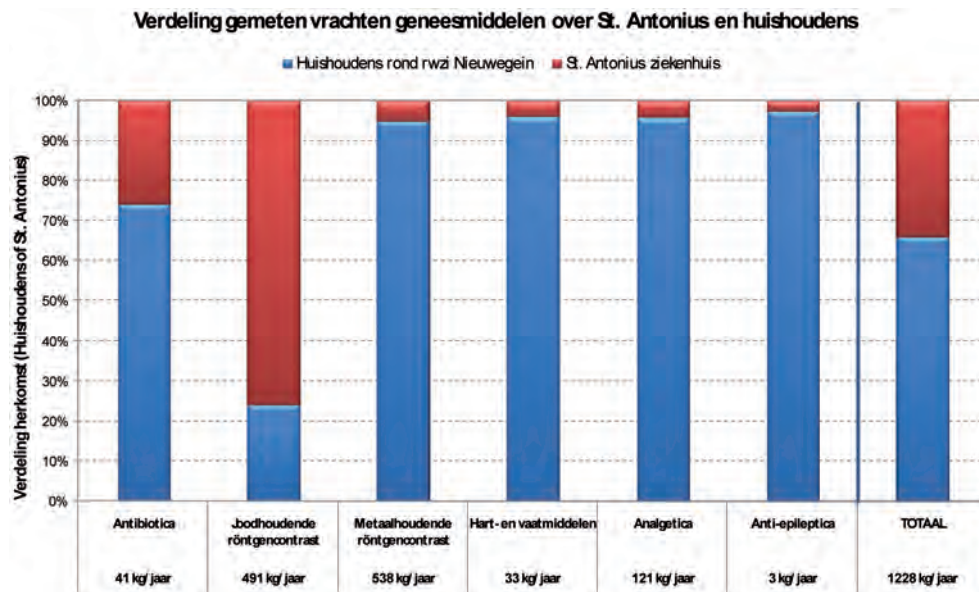
TABEL 4.1 VRACHTEN GENEESMIDDELEN VANUIT ZIEKENHUIZEN OP BASIS VAN METINGEN

		Refaja	Antonius	LUMC
Totale vracht	(kg/jr)	427	1.228	1.512
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	82 (19%)	414 (34%)	662 (44%)
Totale vracht excl. Röntgencontrast	(kg/jr)	217	199	242
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	48 (22%)	17 (9%)	17 (7%)
Antibiotica totaal	(kg/jr)	9	41	88
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	4 (40%)	11 (26%)	14 (16%)
Joodhoudend Röntgencontrast totaal	(kg/jr)	30	491	784
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	21 (69%)	371 (78%)	583 (74%)
Metaalhoudend Röntgencontrast totaal	(kg/jr)	180	538	486
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	13 (7%)	26 (5%)	63 (13%)
Hart- en vaatmiddelen totaal	(kg/jr)	9	33	45
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	0,5 (5%)	1 (4%)	1 (3%)
Analgetica totaal	(kg/jr)	198	121	103
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	44 (22%)	5 (4%)	1 (1%)
Overig totaal	(kg/jr)	3	3	6
<i>Aandeel ziekenhuis</i>	(kg/jr; %)	0,5 (10%)	0 (3%)	0 (3%)

FIGUUR 4.1 VERDELING HERKOMST (WOONWIJK OF ZIEKENHUIS) VAN DE AANGETROFFEN STOFGROEPEN IN HET INFLUENT VAN RWZI STADSKANAAL (JANUARI-FEBRUARI 2007)

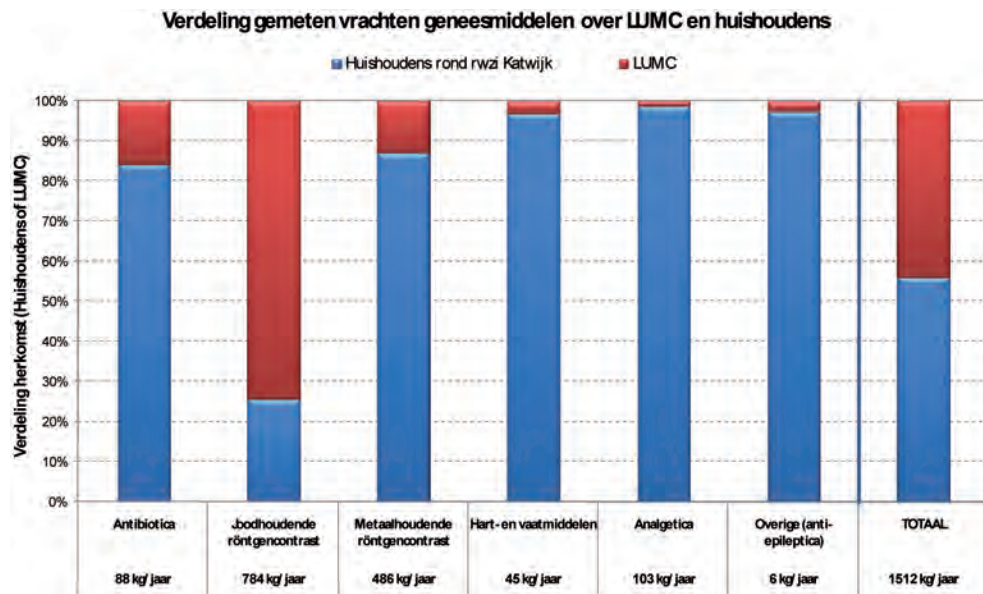


FIGUUR 4.2 VERDELING HERKOMST (WOONWIJK OF ZIEKENHUIS) VAN DE AANGETROFFEN STOFGROEPEN IN HET INFLUENT VAN RWZI NIEUWEGEIN (JANUARI-FEBRUARI 2008)





FIGUUR 4.3 VERDELING HERKOMST (WOONWIJK OF ZIEKENHUIS) VAN DE AANGETROFFEN STOFGROEPEN IN HET INFLUENT VAN RWZI KATWIJK (JANUARI 2008)



Op basis van de metingen blijkt dat de vracht aan gemeten middelen in de ziekenhuizen varieert in relatie tot de schaalgrootte van de rwzi's en van het ziekenhuis van 427 kg/jaar tot 1.512 kg/jaar die op de rwzi's aangetroffen wordt. De bijdrage vanuit de ziekenhuizen is op basis hiervan 82-662 kg/jaar in het influent van de rwzi, wat overeenkomt met een relatieve bijdrage van 19 tot 44%. Als daarbij de röntgencontrastmiddelen NIET worden meegenomen is de totale vracht op de rwzi 199-242 kg/jaar, opvallend is dat het relatieve aandeel van niet-röntgencontrastmiddelen bij het Refaja Ziekenhuis het grootst is met 22% vanuit het ziekenhuis. De relatieve bijdrage van geneesmiddelen (zonder röntgencontrastmiddelen) vanuit de ziekenhuizen is op basis van de metingen berekend op 7 tot 22%. De joodhoudende röntgencontrastmiddelen zijn een bepalende groep middelen voor de ziekenhuizen. Van de overige stoffen zijn met name de antibiotica van belang.

Bij de overige stoffen wordt het anti-epilepticum Carbamazepine regelmatig aangetroffen in de afvalwaterketen. Deze stof wordt door de rwzi niet of nauwelijks verwijderd. Carbamazepine heeft echter geen relatie met het gebruik in een ziekenhuis. Het wordt namelijk vooral in woonwijken gebruikt.

#### 4.2 ZIEKENHUISRELEVANTE MIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

Op basis van de gemeten geneesmiddelen in de drie ziekenhuizen is een lijst samengesteld van ziekenhuisrelevante stoffen. Het betreft daarbij die middelen die in het influent van de ontvangende rwzi met een concentratie boven de detectielimiet worden aangetroffen en voor meer dan 20% van het ziekenhuis afkomstig zijn. Het betreft alleen stoffen uit de groep van antibiotica en röntgencontrastmiddelen. Door laag gebruik en/of voornamelijk poliklinische toediening blijken andere groepen, zoals cytostatica niet boven de detectielimiet in het influent van de rwzi te komen. Om deze redenen vallen cytostatica buiten de criteria van deze studie.

TABEL 4.2 ZIEKENHUIS RELEVANTE MIDDELEN OP BASIS VAN METINGEN

Stofgroep	Refaja	Antonius	LUMC
<i>Antibiotica</i>	Ciprofloxacin, Metronidazol en Trimethoprim	Erythromycine, Ciprofloxacin en Trimethoprim	Ciprofloxacin,
<i>Cytostatica</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Röntgencontrastmiddelen</i>	Johexol, Jomeprol, Joxaglinezuur en Joxitalaminezuur	Gd, Jopromide en Joxitalamaat	Amidotrizoïnezuur, Jomeprol en Joxitalamaat
<i>Anaesthetica</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Anti-astma en bronchitismiddelen</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Hart- en vaatmiddelen</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Analgetica</i>	Paracetamol <sup>a</sup>	Geen	Geen
<i>Opiaten</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Benzodiazepines</i>	Geen	Geen	Geen
<i>Overige geneesmiddelen</i>	Geen	Geen	Geen

a. Paracetamol was alleen opgenomen in het analysepakket bij het Refaja Ziekenhuis

#### 4.3 INVLOED RWZI OP AANGETROFFEN STOFFEN

Op de rwzi's worden geneesmiddelen verwijderd. De verwijdering is vaak niet absoluut, maar varieert erg per middel. Hieronder zijn de gevonden verwijderingsrendementen bij de rwzi's Stadskanaal, Nieuwegein en Katwijk samengevat. Het valt op dat het verwijderingsrendement per geneesmiddel kan verschillen, maar ook de verwijdering per rwzi verschilt.

TABEL 4.3 VERWIJDERINGSRENDEMENT (RANGE EN GEMIDDELDE) PER STOFGROEP PER RWZI

Actieve stof	rwzi Stadskanaal % verwijderd	rwzi Nieuwegein % verwijderd	rwzi Katwijk % verwijderd
<b>Antibiotica</b>			
Amoxicilline	0 - >43,7 (>28,8)		
Azithromycine		<0 (<0)	38,5 - 59 (55)
Ciprofloxacin	>20,0 - >73,3 (>50,8)	67,9 - >80,0 (>75,2)	>86,7 - >90 (>88,1)
Clarithromycine		2,6 - 54,1 (36,0)	>50 - >60 (>54,8)
Dapsone			>84,6 - >92,9 (>87,7)
Erythromycine		<0 (<0)	<0 - 39,7 (16,5)
Metronidazol	0 - >85,7 (>28,6)		
Norfloxacin	0 - >20 (>6,7)	50 - >79,6 (>59,9)	>80 - >87,5 (>83,6)
Sulfamethoxazol	0 - >25,9 (>8,6)	71,9 - >90,0 (>83,5)	43,9 - 75 (59,7)
Sulfapyridine		>78,7 - >79,2 (>79,0)	65,6 - >80 (>74,5)
Trimethoprim	55,3 - 65,9 (60,4)	24,3 - 56, (35,9)	19,4 - 23,5 (21,8)
<b>Röntgencontrastmiddelen</b>			
Amidotrizoïnezuur	0 - >58,3 (19,4)	<0 - 73,0 (<0)	32,7 - >52,4 (>43,2)
Ba	66,7 - 87,5 (79,2)	>83,3 - >85,7 (>84,9)	>66,7 - >75 (>72,2)
Gd	36,8 - 83,9 (66,7)	1,7 - 77,3 (40,1)	22,2 - 68,9 (43,4)
Jodipamide		<0 (<0)	<0 (<0)
Johexol	<0 - 76,5 (12,2)	<0 - 66,3 (<0)	<0 (<0)
Jopromide		69,7 - 80,2 (73,4)	
Jomeprol	10,9 - 94,4 (62,2)		59,5 - 82,4 (73,9)
Joxaglinezuur	<0 - 25,9 (<0)		
Joxitalamaat	<0 - 48,9 (<0)	<0 - 39,7 (<0)	60,7 - 75,4 (68,8)

Actieve stof	rwzi Stadskanaal % verwijderd	rwzi Nieuwegein % verwijderd	rwzi Katwijk % verwijderd
<b>Analgetica</b>			
Diclofenac	>96,0 – >96,8 (>96,3)	<0-41,9 (6,0)	
Ibuprofen	93,7 – 96,4 (95,1)	93,0 – 95,9 (94,1)	>97,7 – >98 (>97,9)
Naproxen		78,1-92,7 (86,5)	94,8 -96,8 (96)
Paracetamol	>99,6 – >99,7 (>99,7)		
<b>Hart- en vaatmiddelen</b>			
Atenolol	<0 – 74,5 (<0)	44,2-56,7 (49,4)	45,5 -53,6 (50,4)
Gemfibrozil	<0 – 66,7 (0,8)	<0-13,5 (<0)	>50 – >54,5 (52,3)
Metoprolol	<0 – 53,3 (<0)	<0-21,0 (<0)	<0 – 20,2 (11,4)
Propranolol		45,0-50,0 (48,3)	
Sotalol	<0 – 65,0 (<0)	<0-0 (<0)	<0 – 6,7 (<0)
<b>Overige geneesmiddelen</b>			
Carbamazepine	3,3 – 18,6 (11,9)	<0-0 (<0)	<0 (<0)
Venlafaxine	<0 – 13,0 (<0)		

\* <0, negatieve verwijderingspercentages, dwz grotere vracht in het effluent dan in het influent.

Daarnaast is de vracht aan middelen die in effluent en influent wordt aangetroffen per stofgroep samengevat in tabel 4.4. De gemiddelde verwijdering van alle stoffen varieert van 74-85%. Dat betekent dat van de gemeten 80 stoffen de lozing via het rwzi-effluent naar het oppervlaktewater 64 tot 399 kg per jaar bedraagt. Kwantitatief is daarbij de groep röntgencontrastmiddelen het grootst. Verder blijken hart- en vaatmiddelen in beperkte mate te worden verwijderd. Voor antibiotica is veel variatie in het verwijderingsrendement gevonden.

**TABEL 4.4 GEMIDDELDE VERDELING VAN DE GENEESMIDDELEN VRACHT PER STOFGROEP IN HET INFLUENT EN EFFLUENT VAN RWZI STADSKANAAL, NIEUWEGEIN EN KATWIJK, EN HET GEMIDDELDE VERWIJDERINGSRENDEMENT.**

	Stadskanaal			Nieuwegein			Katwijk		
	Infl. (kg/jr)	Effl. (kg/jr)	Verw.	Infl. (kg/jr)	Effl. (kg/jr)	Verw.	Infl. (kg/jr)	Effl. (kg/jr)	Verw.
Antibiotica	9	4	52%	41	34	18%	88	25	71%
Joodhoudende röntgencontrastmiddelem	30	13	58%	491	143	71%	784	189	76%
Metaalhoudende röntgencontrastmiddelen	180	36	80%	538	83	85%	486	130	73%
Hart- en vaatmiddelen	9	8	14%	33	33	1%	45	37	18%
Analgetica	198	2	99%	121	13	89%	103	8	93%
Overige geneesmiddelen (anti-epileptica)	2	2	7%	3	4	-13%	6	10	-68%
Totaal	427	64	85%	1.228	309	75%	1.520	399	74%

# 5

## MILIEURISICO'S

### 5.1 ACHTERGRONDINFORMATIE

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

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

#### 5.1.1 CONCENTRATIES STOFFEN IN HET MILIEU

In het kader van dit onderzoek is gemeten wat de concentraties en vrachten van verschillende actieve stoffen in het effluent van de rwzi zijn. Op basis van deze gegevens alleen is niet vast te stellen wat de concentraties in het milieu worden. Het hangt van het ontvangende oppervlaktewatersysteem en van de stoffeigenschappen af wat deze concentraties uiteindelijk betekenen voor de concentraties in de verschillende milieucompartimenten (water en waterbodem). De concentratie van de actieve stoffen in de verschillende compartimenten is o.a afhankelijk van:

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

De wijze waarop de verschillende actieve stoffen zich verdelen over de verschillende milieucompartimenten is sterk afhankelijk van de stoffeigenschappen. De concentraties in de verschillende milieucompartimenten zijn dan ook (vooralsnog) niet te berekenen en ook niet in te schatten vanuit de concentraties van de actieve stof in het effluent.

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

De stoffen die in het effluent zijn gemeten zijn bepaald door de ziekenhuisrelevantie en de detectiegrens. Er zijn veel stoffen in het effluent aanwezig die niet gemeten zijn, zoals bepaalde cytostatica en anaesthetica maar ook afbraakproducten of metabolieten. Inzicht in de aanwezigheid van metabolieten is van belang omdat naast de actieve moederstof er ook actieve metabolieten zijn die effecten kunnen veroorzaken. In het afleiden van normen van andere stoffen (zoals bestrijdingsmiddelen) is dit aspect ook vaak onderbelicht, maar het is bekend dat juist de geneesmiddelen veel actieve metabolieten kennen. Deze metabolieten kunnen worden gevormd door biotransformatie in het lichaam van de patiënt of kunnen ontstaan in het riool, de waterzuivering of het milieu. Het missen van informatie over deze aspecten maakt het extra lastig om het milieurisico in te kunnen schatten.

### 5.1.2 TOXICITEIT EN BLOOTSTELLING

De toxiciteit van een stof is de concentratie van die stof in een milieucompartiment waarbij deze stof effecten veroorzaakt op organismen in het milieu. Er zijn verschillende methoden om de toxiciteit vast te stellen. Een gebruikelijke methode is het blootstellen van geselecteerde organismen aan een concentratiereeks in een bodem of watermilieu (z.g. bioassays). Vastgesteld wordt dan bij welke concentratie een bepaald percentage organismen effecten ondervindt.

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

Als er geen blootstelling is zijn er geen risico's. Als er wel blootstelling is kan op basis van toxiciteitsgegevens een uitspraak gedaan worden over de aanwezigheid van ecologische risico's. Echter, voor geneesmiddelen zijn nog weinig toxiciteitsgegevens bekend. Dat wat bekend is betreft met name effecten op de korte termijn. Organismen in het water worden echter gedurende langere tijd blootgesteld aan lage concentraties van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd. Dit vraagt om gegevens over (subtiele) effecten op de lange termijn en om gegevens over de gecombineerde werking van meerdere geneesmiddelen tezamen. Dergelijke gegevens zijn er nog niet of nauwelijks.

Samenvattend wordt geconcludeerd dat:

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

- 1 De concentraties van de werkzame stoffen en de metabolieten deels in het effluent zijn gemeten, in andere milieucompartimenten zijn geen metingen uitgevoerd. Daarnaast is er onvoldoende bekend over de stoffen en over het watersysteem om een goede schatting van de milieuconcentratie te maken.
- 2 Er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn, met name over (subtiele) lange termijn effecten en combinatie-effecten van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd.

## 5.2 ALTERNATIEVE AANPAK

### 5.2.1 METHODE

Vanwege bovenstaande argumenten is het vaststellen van het milieurisico van de effluentlozing niet mogelijk gebleken. Om meer gevoel te krijgen of toch iets gezegd kan worden over het milieueffect van de gemeten stoffen, is in het kader van dit project een alternatieve

aanpak onderzocht en toegepast. Dit is gebaseerd op het werkingsmechanisme en de sterkte van geneesmiddelen om een therapeutisch effect te krijgen. Hieronder is deze aanpak kort beschreven. De uitkomsten daarvan per case kunnen in de deelrapporten van de verschillende ziekenhuizen worden teruggevonden.

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](http://www.whocc.no)). Deze DDD zegt in feite iets over de activiteit van de stof in het menselijke lichaam: hoe hoger de DDD, hoe lager de activiteit in het menselijke lichaam.

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

Met de DDD als indicatieve maat voor de toxiciteit is de milieurisico-index van de aangetroffen stoffen in het effluent van de rwzi bepaald volgens onderstaande formule:

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

Daarmee geeft deze methode een indicatie over het potentieel milieurisico van verschillende middelen ten opzichte van elkaar. De uitkomst geeft aan welke stoffen die daadwerkelijk zijn aangetroffen na de zuivering op basis van hun vermoedde effecten meer aandacht behoeven dan andere. Of deze stoffen afkomstig zijn uit het ziekenhuis of uit de woonwijken speelt hierbij geen rol.

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

### 5.2.2 UITKOMSTEN ALTERNATIEVE AANPAK MILIEURISICO-INDEX

Van de daadwerkelijk aangetroffen geneesmiddelen bij de rwzi's is de DDD opgezocht via de WHO. Van deze geneesmiddelen is de milieu risico-index bepaald. De hart- en vaatmiddelen scoren bij de verschillende cases hoog op de milieurisico-index, de bètablokkers springen er daarbij nog extra uit. Bètablokkers zijn bloeddrukverlagende middelen die inwerken op biologische systemen die bijvoorbeeld ook bij vissen voorkomen. De middelen die worden aangetoond in het effluent zijn vooral de meer algemene middelen die in huishoudens worden gebruikt. Dit is logisch omdat analysemethoden vooral voor de meer algemene middelen beschikbaar zijn.

Met klem wordt opgemerkt dat de milieurisico-index niets zegt over de daadwerkelijke milieurisico's. Deze worden namelijk bepaald door genoemde andere factoren. Mocht er sprake zijn van een potentieel milieurisico, dan is het aannemelijk dat stoffen die hoog scoren potentieel ook een hoger milieurisico hebben. Bij eventuele emissiereducerende maatregelen zouden deze stoffen prioriteit kunnen krijgen.

### 5.3 SAMENVATTING MILIEURISICO'S

Risico's ten gevolge van de aanwezigheid van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in het watersysteem bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Echter, de concentraties in de milieucompartimenten zijn niet gemeten en ook niet eenvoudig te berekenen uit de effluentconcentraties. Daarnaast zijn veel stoffen en metaboliëten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar, met name voor lange termijn effecten en combinatie-effecten. De milieurisico's kunnen om die redenen niet goed worden bepaald.

Om een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico index berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen. Hierbij blijken de bètablokkers (hart- en vaatmiddelen) relatief hoog te scoren.

# 6

## ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN

### 6.1 AARD VAN DE GENEESMIDDELEN

Een belangrijke vraag waarmee deze studie is gestart is de aard van de geneesmiddelen. Op basis van de verstrekte en gemeten geneesmiddelen is een lijst opgesteld met daarin die geneesmiddelen die op basis van gebruik in het ziekenhuis in concentraties hoger dan 200 ng/l in het rwzi-influent berekend worden en waarvan de vracht voor meer dan 20% bij het ziekenhuis vandaan komt. In de overzichtstabel Tabel 6.1 worden deze geneesmiddelen gepresenteerd.

### 6.2 DISCUSSIE ZIEKENHUISRELEVANTE STOFFEN

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

#### 6.2.1 ANTIBIOTICA

In deel A van Verg(h)ulde Pillen werd reeds aangegeven dat antibiotica ziekenhuisrelevante stoffen zijn. Dat blijkt ook uit de resultaten van het hier gepresenteerde onderzoek bij de drie ziekenhuizen. Als indicatief ook het mogelijke milieurisico wordt meegenomen, blijkt dat met name het middel ciprofloxacine, behorende tot de chinolonen (bactericiden die de DNA replicatie blokkeren) extra aandacht te vragen. Verder is de groep antibiotica een groep met veel verschillende stoffen, elk met hun eigen werkingsmechanisme.

#### 6.2.2 CYTOSTATICA

Cytostatica worden in kleine hoeveelheden aan patiënten toegediend, vaak poliklinisch. Hierdoor wordt een groot deel van deze stoffen buiten het ziekenhuis uitgescheiden. Daardoor zijn deze stoffen niet zo ziekenhuisrelevant als aanvankelijk, in deel A, werd gedacht. De concentraties in het ziekenhuisafvalwater worden op basis van de voorschriften laag ingeschat, dit wordt bevestigd doordat de geanalyseerde cytostatica (cyclofosfamide en ifosfamide) beneden de detectielimiet werden geconstateerd<sup>5</sup>.

#### 6.2.3 RÖNTGENCONTRASTMIDDELEN

Röntgencontrastmiddelen worden zeer veel gebruikt, ze worden voorgeschreven in het ziekenhuis, echter een deel van de röntgencontrastmiddelen worden poliklinisch toegediend waardoor deze door patiënten buiten het ziekenhuis (in het eigen huis) worden uitgescheiden. Vooral de joodhoudende röntgencontrastmiddelen (met name amidotrizaat en jomeprol) worden in het ziekenhuis uitgescheiden. De metaalhoudende röntgencontrastmiddelen (bariumsulfaat [Ba] en gadolinium bevattende middelen [Gd]) worden vooral in de huishoudens uitgescheiden.

Het is opvallend dat het röntgencontrastmiddel jopromide niet wordt toegediend, maar wel wordt aangetroffen in het afvalwater van het ziekenhuis. Dit kan verklaard worden doordat

5. Hierbij is het wel de vraag of de geanalyseerde cytostatica daadwerkelijk gebruikt zijn, of dat voor de gebruikte cytostatica geen analysemethode beschikbaar was



TABEL 6.1 OVERZICHTSTABEL ZIEKENHUISRELEVANTIE OP BASIS VAN VERSTREKKINGEN EN METINGEN

Actieve stof	Ziekenhuisrelevant op basis van...					
	Verstrekkingen			Metingen		
	Refaja	Antonius	LUMC	Refaja	Antonius	LUMC
Antibiotica						
Amoxicilline		X				
Cefazoline	X	X	X			
Cefotaxim		X	X			
Ceftazidim		X	X			
Cefuroxim	X	X	X			
Chloorhexidine			X			
Ciprofloxacine		X	X	X	X	X
Clavulaanzuur	X	X				
Erythromycine					X	
Flucloxacilline	X	X				
Gentamicine		X				
Metronidazol	X	X	X	X		
Neomycine			X			
Piperacilline	X					
Sulfamethoxazol		X				X
Tazobactam	X					
Tetracycline			X			
Trimethoprim				X	X	X
Vancomycine			X			
Röntgencontrastmiddelen						
Amidotrizoaat		X	X			X
Barium	X		X			X
Gadolinium		X	X		X	X
Jobitridol		X	X			
Jodipamide						X
Johexol	X			X		X
Jomeprol			X	X		X
Jopromide		X			X	
Joxaglinezuur				X		
Joxitalaminezuur	X	X	X	X	X	X
Anaesthetica						
Sevofluraan		X				
Anti-astma en bronchitismiddelen						
Ipratropium			X			
Hart- en vaatmiddelen						
Amiodaron <sup>a</sup>		X				
Colestyramine <sup>a</sup>			X			
Rampiril	X					
Analgetica						
Paracetamol <sup>b</sup>		X	X	X		

- a. Van deze stoffen zijn geen gegevens opgevraagd bij het SFK, gezien de aard en het werkingsmechanisme van deze stoffen wordt verwacht dat deze ook veel in de woonwijken zullen worden gebruikt. Aangenomen wordt dat het percentage dat afkomstig is uit het ziekenhuis lager is dan 20%.
- b. Hierbij is het gebruik van paracetamol zonder recept (van drogisterijen en dergelijke) niet meegenomen. De uitkomsten op basis van voorgeschreven middelen geven daarom waarschijnlijk een vertekend beeld.

gerekend is met de voorschriften in 2005, terwijl de metingen zijn uitgevoerd in 2008. Het gebruik van de röntgencontrastmiddelen is in deze periode waarschijnlijk veranderd. Vanwege de inerte aard van röntgencontrastmiddelen worden deze niet milieurelevant geacht.

#### 6.2.4 ANAESTHETICA

In deel A van Verg(h)ulde Pillen worden met name de anaesthetica propofol en lidocaine genoemd als ziekenhuisrelevant. Anaesthetica waren niet opgenomen in het meetpakket, daarnaast is er van anaesthetica geen DDD bekend omdat de toegepaste dosis per patiënt wordt aangepast.

#### 6.2.5 ANTI-ASTMA EN BRONCHITISMIDDELEN

In deel A van Verg(h)ulde Pillen werd salbutamol als ziekenhuisrelevant aangemerkt. Dit omdat op hartafdelingen van ziekenhuizen veel inhalatiemiddelen gebruikt worden om patiënten na een hartoperatie beter te laten ademen om longinfecties te voorkomen. Salbutamol wordt echter op basis van de verstrekte geneesmiddelen beneden de drempelwaarde gevonden, dit wordt bevestigd doordat deze stof niet is aangetroffen in het rwzi-influent. Ipratropium is een parasymphaticolytica waarvan de concentratie in het influent wel boven de drempelwaarde wordt verwacht. Deze stof was echter niet opgenomen in het analysepakket.

Het indicatief bepaalde 'milieurisico' van acht anti-astma en bronchitismiddelen wordt relatief hoog ingeschat. Met name ipratropium scoort hoog. De andere middelen die hoog scoren zijn beclometason, budenoside, efedrinehydrochloride, fluticason, formoterol, salbutamol en tiotropium. Een reden voor de hoge milieuranking is dat de dagdosering (DDD) erg laag is. De DDD is laag omdat deze stoffen als aerosolen worden toegediend (verstuiving).

#### 6.2.6 HART- EN VAATMIDDELEN

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

Een stof, die ook veel gebruikt wordt en die voornamelijk afkomstig is uit het ziekenhuis is colestyramine, een middel dat gebruikt wordt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen. Deze stof was niet opgenomen in het analysepakket.

#### 6.2.7 ANALGETICA

Paracetamol, naproxen, ibuprofen, diclofenac en acetylsalicylzuur zijn de vijf analgetica die in deel A als ziekenhuisrelevant zijn aangemerkt. De stoffen afkomstig uit het ziekenhuis worden niet boven de drempelwaarde van 200 ng/l verwacht.

#### 6.2.8 OPIATEN

Op basis van de resultaten van deze studie kan gesteld worden dat opiaten niet ziekenhuisrelevant zijn. Dit werd wel verwacht, omdat deze stoffen niet makkelijk voorgeschreven worden door een huisarts en daarmee niet makkelijk verkrijgbaar zijn bij apotheken in de woonwijken (de meeste opiaten vallen onder de opiumwet).

#### 6.2.9 **BENZODIAZEPINES**

Benzodiazepines werden in Deel A als ziekenhuisrelevant aangemerkt. In deel B worden deze stoffen echter niet als ziekenhuisrelevant aangemerkt. De geschatte concentraties op basis van de voorschriften in 2005 blijven beneden de drempelwaarde. Het geanalyseerde benzodiazepine (diazepam) is op geen enkele locatie in de afvalwaterstromen aangetroffen.

# 7

## MAATREGELLEN

De emissie van geneesmiddelen van de rwzi naar het oppervlaktewater kan verlaagd worden door het effluent van de rwzi vergaand te zuiveren. Daarvoor zijn geavanceerde zuiveringstechnieken beschikbaar. Over het algemeen zijn deze door het grote debiet dat moet worden behandeld kostbaar. Daarnaast is het mogelijk om (een deel) van de vracht die op de rwzi aankomt aan de bron te reduceren, zoals bij het ziekenhuis.

In STOWA (2007), deel A van deze studie, is een globale opzet gemaakt voor het berekenen van de (kosten)effectiviteit van zuiveringstechnische maatregelen in het ziekenhuis en op de rwzi. Dezelfde methodiek wordt in een ge-update vorm ook voor het Refaja Ziekenhuis, St. Antonius Ziekenhuis en LUMC gehanteerd. Hieronder zijn de kengetallen samengevat. Voor het ziekenhuis worden voor twee soorten maatregelen doorgerekend, te weten behandeling van al het ziekenhuisafvalwater (zonder keuken en laboratoria) en inzameling en behandeling van urine van patiënten middels urinescheidingstoiletten. Daarnaast is een inschatting gepresenteerd van de kosten die gemaakt moeten worden op de rwzi, bij zo volledig mogelijke verwijdering van geneesmiddelen uit al het rwzi-effluent. Dimensionering vindt hiervoor niet plaats op basis van al het aangevoerde rioolwater (100 %), maar op basis van 85 % wat overeenkomt met ongeveer 1,5 maal het dwa-debiet.

Ter illustratie zijn hieronder als rekenvoorbeeld de gegevens van het LUMC en rwzi Katwijk gebruikt.

### LUMC

Bij het LUMC wordt in totaal 193.000 m<sup>3</sup> aan water verbruikt en daarmee aan afvalwater afgevoerd. Dit is inclusief water van keukens en laboratoria. Voor urine is conform STOWA (2007) aangehouden dat dit 1% van de volumestroom van het ziekenhuisafvalwater inhoudt, wat erop neer komt dat van de patiënten op de verpleegafdelingen en in de poli's circa 1.930 m<sup>3</sup> urine per jaar wordt ingezameld.

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

### rwzi Katwijk

De rwzi Katwijk is ontworpen op een capaciteit van 180.000 i.e., met een dwa<sup>6</sup> stroom van 8.760.000 m<sup>3</sup> per jaar, met een dwa-debiet van 1.500 m<sup>3</sup>/h gedurende 16 uur per dag. Het debiet kan tijdens een regenperiode (rwa = regenwater afvoer) toenemen tot meer dan 3 keer het hier genoemde dwa-debiet. Uit STOWA (2005) blijkt dat gemiddeld 85% van het afvalwater wordt behandeld als een installatie wordt gekozen met een debiet van 1,5 maal het dwa-debiet. Dit is voor deze studie ook gehanteerd.

## 7.1 ZUIVERINGSTECHNISCHE MAATREGELEN VOOR VERWIJDERING VAN GENEESMIDDELEN

Voor de verwijdering van geneesmiddelen is uitgegaan van de volgende opties:

### 7.1.1 MAATREGEL 1: APART BEHANDELEN VAN HET AFVALWATER VAN HET ZIEKENHUIS

Hierbij wordt uitgegaan van lokale behandeling van het ziekenhuisafvalwater met behulp van een biologische zuivering (Membraan BioReactor, MBR) + ozon/actiefkoolbehandeling. Op basis van gegevens van vergelijkbare studies<sup>7</sup> worden de kosten per m<sup>3</sup> behandeld ziekenhuisafvalwater geschat op €2 per m<sup>3</sup>. Dit komt overeen met de aanname in deel A van deze studie (STOWA, 2007) waarbij was geschat dat de kosten voor de biologische zuivering door de veel kleinere schaal waarop gezuiverd wordt, ongeveer 2 maal zo hoog is voor ziekenhuisafvalwater als voor de biologische behandeling op een conventionele rwzi. De kosten voor conventionele biologische zuivering op een rwzi zijn in Nederland maximaal € 1,00 per m<sup>3</sup> behandeld afvalwater, voor ziekenhuisafvalwater komen de kosten met deze aanname ook uit op € 2,00 per m<sup>3</sup> behandeld ziekenhuisafvalwater. De kosten voor vergaande behandeling met ozon en/of actiefkoolbehandeling zijn voor de verwijdering van geneesmiddelen geschat op € 0,50 per m<sup>3</sup> behandeld ziekenhuisafvalwater. De totale kosten worden daarmee geschat op € 2,50 per m<sup>3</sup> ziekenhuisafvalwater. De kosten voor aparte behandeling van het ziekenhuisafvalwater zijn hiermee geschat op:

- 1 Voor het Refaja ziekenhuis zijn de jaarlijkse kosten € 50.000;
- 2 Voor het St. Antonius ziekenhuis zijn de jaarlijkse kosten € 215.000;
- 3 Voor het LUMC zijn de jaarlijkse kosten € 386.000.

### 7.1.2 MAATREGEL 2: GESCEIDEN INZAMELING EN ZUIVERING VAN URINE

De inzameling kan op twee manieren plaatsvinden: (1) door gescheiden inzameling van urine in bestaande ziekenhuizen, via po's en mobiele toiletten, en (2) door gescheiden inzameling van urine middels urinescheidings toiletten. Uit deel A van deze studie is gebleken dat voor deze twee maatregelen lagere kosten dan voor de andere maatregelen worden gevonden. Voor de situatie bij het LUMC wordt uitgegaan van (2) urinescheidings toiletten, omdat hierdoor de eventuele belasting voor patiënten minimaal is. Deze situatie lijkt namelijk het meest op de bestaande situatie. Voor situatie (2) zijn de meerkosten opgebouwd uit 660 urinescheidings toiletten en urinoirs, extra transportleidingen voor urine en opslagcapaciteit voor urine. Op basis van recente studies<sup>8</sup> is het kostenniveau in te schatten aan de hand van een kengetal voor investering voor de genoemde componenten samen voor € 1.000 per toilet. De totale investeringskosten komen daarmee indicatief uit op € 660.000 en de bijbehorende jaarlijkse kosten worden geschat op € 66.000 per jaar. Dit komt voor 1.930 m<sup>3</sup> urine per jaar uit op € 34,2/m<sup>3</sup> urine. Deze zijn aanzienlijk hoger dan in deel A is ingeschat, maar correct op basis van huidige inzichten.

Vanwege de beperkte schaalgrootte wordt geschat dat biologische behandeling van de urine niet kosteneffectief is en ook géén noodzakelijke voorbehandelingsmethode is om de geneesmiddelenresten te verwijderen (persoonlijke mededeling Pronk, 2006). Daarom wordt uitgegaan van een ozon/actiefkoolbehandeling. Door hogere concentraties en kleinere volumes zijn de kosten geschat op 20 maal de kosten voor ziekenhuisafvalwater met ozon/actieve kool, wat overeenkomt met € 10 per m<sup>3</sup> urine. Dit komt overeen met de kosten die door Türk (2006) zijn gehanteerd voor een installatie voor geavanceerde oxidatie met een debiet van 1 m<sup>3</sup>/dag. Deze kosten kunnen mogelijk dalen.

7. Waterschap Groot Salland/Grontmij (2008). Projectplan SLIK waarbij demo installatie voor behandeling ziekenhuisafvalwater ISALA klinieken in Zwolle in kosten is gezet; Pharmafilter (2008). Projectplan fase 2 voor toepassing Pharmafilter-concept bij Reinier de Graaf Gasthuis te Delft.
8. Grontmij/Waternet (2007 en 2008). Mogelijkheden voor nieuwe sanitatie in de Bloemendalerpolder en bij de uitbreiding van IJburg (2de fase); hierin zijn onder andere kosten gedetailleerd doorgerekend.

De verwijdering van geneesmiddelen uit urine is kostbaar en wordt mede op basis van proefonderzoek in Sleen<sup>9</sup> geschat op € 5-10 per m<sup>3</sup> urine, voor deze studie is € 10 per m<sup>3</sup> aangehouden. Na behandeling wordt de geneesmiddelenvrije urine geloosd via de bestaande riolering.

Uitgaande van de meerinvesteringen voor inzameling en transport van de urine én de kosten voor verwijdering van geneesmiddelen uit urine (€ 10/m<sup>3</sup>) kunnen de kosten ingeschat worden voor de verschillende ziekenhuizen. Deze kosten voor inzameling en zuivering van urine in het ziekenhuis zijn daarmee geschat op:

- 1 Voor het Refaja ziekenhuis € 74/m<sup>3</sup> urine en jaarlijkse kosten van € 18.500;
- 2 Voor het St. Antonius ziekenhuis € 64/ m<sup>3</sup> urine en jaarlijkse kosten van € 55.000;
- 3 Voor het LUMC € 44/ m<sup>3</sup> urine en jaarlijkse kosten van € 85.000.

### 7.1.3 MAATREGEL 3: VERGAANDE ZUIVERING VAN HET EFFLUENT VAN DE RWZI

Voor verwijdering van geneesmiddelen uit het effluent van de rwzi's is uitgegaan van nageschakelde zuivering volgens zuiveringsscenario OS3/KRW3 uit STOWA (2005), dat bestaat uit een combinatie van coagulatie, snelfiltratie en geavanceerde oxidatie. De extra kosten voor de nageschakelde zuivering bedragen bij behandeling van 1,5 dwa (85% van het jaardebiet) € 0,24 per m<sup>3</sup> rwzi-effluent. De kosten worden vooral bepaald door de schaalgrootte en zijn voor rwzi-effluent niet afhankelijk van de concentraties aan geneesmiddelen. Op basis hiervan zijn de kosten per rwzi ingeschat op:

- 1 Voor rwzi Stadskanaal (Refaja ziekenhuis) jaarlijkse kosten van € 903.000;
- 2 Voor rwzi Nieuwegein (St. Antonius ziekenhuis) jaarlijkse kosten van € 1.440.000;
- 3 Voor rwzi Katwijk (LUMC) jaarlijkse kosten van € 2.102.400.

## 7.2 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT PER MAATREGEL (SAMENGEVAT)

In de onderstaande tabel zijn de geschatte kostenniveaus per onderzocht ziekenhuis samengevat. Voor de berekening is per ziekenhuis de totale hoeveelheid te behandelen afvalwater/urine vastgesteld. Voor de effectiviteit is ervan uitgegaan dat de zuiveringsinstallatie de geneesmiddelen voor 100% verwijdert. In de praktijk is de verwijderingsefficiëntie vaak lager. Voor de rwzi geldt dat 85% van het debiet wordt behandeld, dus maximaal 85% van de geneesmiddelen wordt verwijderd bij vergaande nabehandeling van het rwzi-effluent.

Voor het ziekenhuisafvalwater geldt dat daarin een deel van de totale geneesmiddelenvracht is terug te vinden (*op basis van metingen*). Voor de zuivering van het ziekenhuisafvalwater is daarom een maximaal verwijderingsrendement gehanteerd van deze grootte van de geneesmiddelen die normaal op een rwzi terecht komt. Geneesmiddelen worden na inname en metabolisme in het menselijk lichaam uitgescheiden via de urine en/of de feces. Via de urine wordt 60-90% van de geneesmiddelen uitgescheiden (Lienert *et al.* 2007), voor deze studie is een gemiddeld uitscheidingspercentage van 75% gehanteerd. Bij volledige afbraak van geneesmiddelen uit urine wordt dan een maximaal verwijderingsrendement van 75% van de vracht in het ziekenhuisafvalwater ten opzichte van de totale vracht gebruikt.

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

TABEL 7.1 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT MAATREGELEN VOOR VERWIJDERING GENEESMIDDELEN REFAJA

Scenario	Kosten per jaar (afgerond)	Effectiviteit (verwijdering geneesmiddelen t.o.v. totaal in huish. afvalwater)	Relatieve kosten / eenheid verw. geneesmiddel
Effluent rwzi Stadskanaal	€ 903.000	85%	4,0
Afvalwater Refaja	€ 50.000	19%	1,0
Urine Refaja	€ 18.500	14%	0,5

TABEL 7.2 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT MAATREGELEN VOOR VERWIJDERING GENEESMIDDELEN ANTONIUS

Scenario	Kosten per jaar (afgerond)	Effectiviteit (verwijdering geneesmiddelen t.o.v. totaal in huish. afvalwater)	Relatieve kosten / eenheid verw. geneesmiddel
Effluent rwzi Nieuwegein	€ 1.440.000	85%	2,7
Afvalwater St. Antonius ziekenhuis	€ 215.000	34%	1,0
Urine St. Antonius ziekenhuis	€ 55.000	25%	0,3

TABEL 7.3 KOSTEN EN EFFECTIVITEIT MAATREGELEN VOOR VERWIJDERING GENEESMIDDELEN LUMC

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

Uit deze getallen blijkt dat de kosten per eenheid verwijderd geneesmiddel lager uitkomen als bij het ziekenhuis een emissiereducerende maatregel wordt uitgevoerd. Daarbij wordt minimaal 14% (urinescheiding Refaja) en maximaal 44% (afvalwater ziekenhuis LUMC) van de totale geneesmiddelenvracht verwijderd. De kosten per eenheid verwijderd geneesmiddel zijn het laagst voor de maatregel waarbij urine in het ziekenhuis apart wordt ingezameld, dit kan voor relatief de laagste jaarlijkse kosten gerealiseerd worden.

De kosten voor verwijdering van geneesmiddelen uit het rwzi-effluent blijken per eenheid verwijderd geneesmiddel bijna drie keer zo hoog te zijn als de bronmaatregel zuiveren van ziekenhuisafvalwater. Maar daarbij worden wel twee tot vijf keer zo veel geneesmiddelen verwijderd, tot maximaal 85% van de totale hoeveelheid geneesmiddelen in huishoudelijk afvalwater. Ook zullen daarbij andere microverontreinigingen worden verwijderd, en de geneesmiddelen afkomstig uit andere zorginstellingen en de huishoudens.

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

# 8

## CONCLUSIES

### 8.1 CONCLUSIES VERG(H)ULDE PILLEN

#### Verstreckte middelen

In deel A van deze studie (STOWA, 2007) is een lijst opgesteld met ziekenhuisrelevante geneesmiddelen. Op basis hiervan zijn in deel B de hoeveelheden bepaald van deze middelen die in het ziekenhuis en de omliggende woonwijken worden voorgeschreven. Als deze hoeveelheid gehanteerd wordt, kan de maximale vracht van deze middelen worden bepaald. De verstreckte middelen zijn uitgewerkt naar actieve stof. Om de vracht te kunnen bepalen is rekening gehouden met metabolisme van deze stoffen in het lichaam, klinische/poliklinische toediening en de theoretisch berekende concentraties in het afvalwater op de rwzi. Daarbij is per stof een drempelwaarde gehanteerd van 200 ng/l. Als de theoretische concentratie van een in het ziekenhuis gebruikte stof in het influent van de rwzi boven deze waarde uitkomt, is de vracht op de rwzi berekend. Middelen die op een concentratie onder deze drempelwaarde uitkomen zijn buiten beschouwing gelaten.

Op grond van de hoeveelheden verstreckte geneesmiddelen is de totale vracht die per jaar in het afvalwater op de verschillende rwzi's terecht komt berekend op 476 kg voor de rwzi Stadskanaal, 1.153 kg voor rwzi Nieuwegein en 1.353 kg voor de rwzi Katwijk. Gebaseerd op de gegevens van verstreckte geneesmiddelen in de ziekenhuizen blijkt op rwzi Stadskanaal 20% afkomstig te zijn uit het Refaja ziekenhuis (97 kg/jr), op rwzi Nieuwegein komt 51% uit het ziekenhuis (587 kg/jr) en op rwzi Katwijk is 55% afkomstig van het LUMC (751 kg/jr). Het andere deel van de geneesmiddelen komt meer diffuus vanuit de verschillende huishoudens en andere zorginstellingen in het afvalwater terecht.

De röntgencontrastmiddelen zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de vracht. Zonder deze middelen is de vracht 184 kg/jr op rwzi Stadskanaal, waarvan 21% afkomstig is van het Refaja ziekenhuis (39 kg/jr). Op de rwzi Nieuwegein is de vracht zonder röntgencontrastmiddelen 304 kg/jr waarvan 43% afkomstig is van het St. Antonius ziekenhuis (131 kg/jr). Tenslotte is op rwzi Katwijk 264 kg/jr de vracht zonder röntgencontrastmiddelen, waarvan 41% (108 kg/jr) afkomstig is van het LUMC.

Twee stofgroepen komen naar voren die voor een groot deel uit het ziekenhuis afkomstig zijn. Het gaat om de antibiotica (28%-50% uit het ziekenhuis) en de (joodhoudende) röntgencontrastmiddelen (20%-74% uit het ziekenhuis). Verder valt op dat er veel variatie is voor de ziekenhuizen onderling, maar ook voor stoffen binnen dezelfde stofgroep.

#### Metingen

Voor een deel van de stoffen die op basis van verstrekkingen bij het ziekenhuis als relevant naar voren kwamen, bleek geen chemische analysemethode voorhanden. In de analysepakketten kan van circa 80 stoffen de concentratie worden bepaald.

De uitkomsten van de gemeten geneesmiddelenvracht op drie verschillende dagen komen op hoofdlijnen overeen met de berekende vrachten op basis van verstreckte geneesmiddelen. Voor de rwzi Stadskanaal is de totale vracht bepaald op 427 kg/jr, waarvan 19% (82 kg/jr) afkomstig is van het Refaja ziekenhuis. Voor de rwzi Nieuwegein is de vracht 1.228 kg/jr, waar-



van 34% (414 kg/jr) afkomstig is van het St. Antonius ziekenhuis. Tenslotte is voor de rwzi Katwijk de vracht bepaald op 1.512 kg/jr, waarvan 44% (662 kg/jr) afkomstig is van het LUMC. De röntgencontrastmiddelen bepalen hierbij voor meer dan 50% tot soms 80% de totale vracht. Zonder deze röntgencontrastmiddelen is de totale vracht op de rwzi 199-242 kg/jr, waarvan 7-22% afkomstig is van de ziekenhuizen. De röntgencontrastmiddelen zijn een belangrijke groep middelen voor de ziekenhuizen. Van de overige stoffen zijn met name de antibiotica van belang als groep stoffen die voor 16% tot 40% van het ziekenhuis afkomstig is.

Op basis van de gemeten geneesmiddelen in de drie ziekenhuizen is een lijst samengesteld van ziekenhuisrelevante stoffen. Het betreft daarbij die middelen die in het influent van de ontvangende rwzi met een concentratie van boven de detectielimiet worden aangetroffen en voor meer dan 20% van het ziekenhuis afkomstig zijn. Hieruit komen op basis van metingen alleen stoffen uit de groep van antibiotica en röntgencontrastmiddelen naar voren.

Het beeld is echter op basis van metingen niet helemaal compleet, een groot aantal stoffen die (mogelijk) wel relevant zijn worden namelijk niet chemisch geanalyseerd omdat daarvoor geen analysemethode beschikbaar is. Daarnaast worden ook stoffen die geen relatie hebben met verbruik in het ziekenhuis over het hoofd gezien.

De gemiddelde verwijdering van de geneesmiddelen in de drie rwzi's varieert van 74-85%, hetgeen resulteert in een lozing vanuit het effluent naar het oppervlaktewater van 64 kg tot 399 kg per jaar. Kwantitatief is daarbij de groep röntgencontrastmiddelen het grootst. Hart- en vaatmiddelen worden in beperkte mate verwijderd en voor antibiotica wordt veel variatie per actieve stof gevonden.

### **Milieurisico**

Risico's ten gevolge van de aanwezigheid van stoffen in het milieu kunnen worden vastgesteld wanneer de concentraties van de verschillende stoffen in het watersysteem bekend zijn en wanneer toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Echter, de concentraties in de milieuc compartments zijn niet gemeten en ook niet eenvoudig te berekenen uit de effluentconcentraties. Daarnaast zijn veel stoffen en metabolieten ook in het effluent niet gemeten. Bovendien zijn er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar, met name voor lange termijn effecten en combinatie-effecten. De milieurisico's kunnen om die redenen niet goed worden bepaald.

Om een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen mogelijk het meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico index berekend. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen. Hieruit blijkt bij alle drie lokaties dat in eerste instantie reductie van de emissie van bèta-blokkers naar het milieu het meest effectief is om mogelijke risico's te beperken. Daarnaast zijn ook de antibiotica van belang.

Een groep van stoffen die regelmatig genoemd worden vanwege hun vermoedde hoge milieurisico zijn de cytostatica. Cytostatica kunnen echter niet meegenomen worden in de milieurisico index berekening omdat de therapeutische dosis op de individuele patiënt wordt afgestemd. Het verbruik en de berekende concentraties zijn echter laag en de twee cytostatica die gemeten zijn, zijn niet aangetroffen in het afvalwater. Vooralsnog lijken de milieurisico's van cytostatica dus gering te zijn.

### Relevante emissie vanuit het ziekenhuis

In onderstaande tabel zijn de uitkomsten per stofgroep samengevat met een kleurcodering. Dit beeld is voor de drie ziekenhuizen op hoofdlijnen hetzelfde. Hieruit blijkt dat met name de antibiotica en röntgencontrastmiddelen op basis van verstrekte hoeveelheden in belangrijke mate (meer dan 20%) van het ziekenhuis afkomstig te zijn.

TABEL 8.1 ZIEKENHUISRELEVANTIE PER STOFGROEP

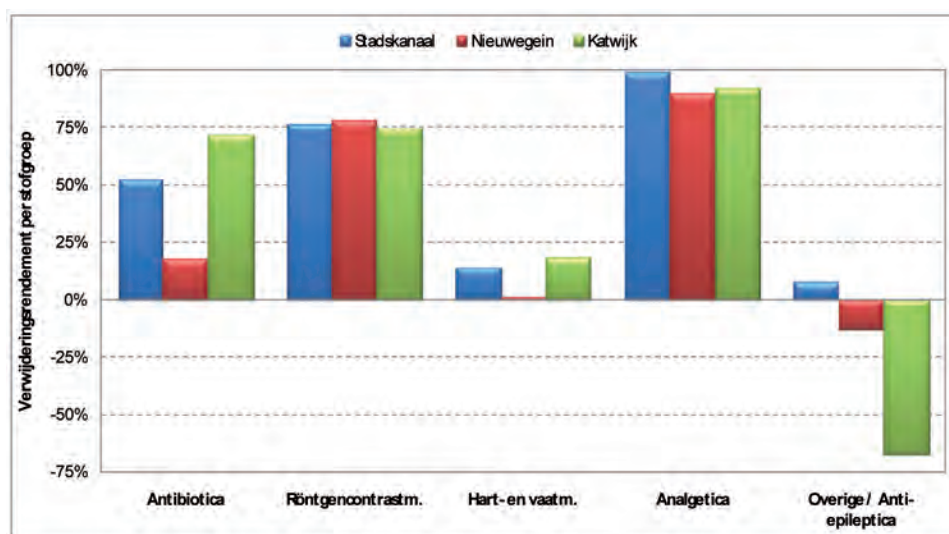
Stofgroep	Ziekenhuisrelevant op basis van ...	
	Verstrekkingen	Metingen
Antibiotica	Hoog	Middel
Cytostatica	B.D. <sup>a</sup>	N.A. <sup>b</sup>
Röntgencontrastmiddelen	Hoog	Hoog
Anaesthetica	Laag/Middel	N.A.
Anti-astma en bronchitismiddelen	Laag ?	N.A.
Hart- en vaatmiddelen	Laag ?	Laag
Analgetica	Laag/Middel	Laag
Opiaten	B.D.	N.A.
Benzodiazepines	B.D.	N.A.

a. B.D. Beneden drempelwaarde

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

### Verwijdering bij rwzi's

De verwijdering van stoffen uit de verschillende stofgroepen is in onderstaande grafiek samengevat. Antibiotica worden soms goed verwijderd, soms niet. Hart- en vaatmiddelen, hoewel de vracht relatief klein is worden deze ook in effluent aangetroffen omdat nauwelijks iets verwijderd wordt. De röntgencontrastmiddelen worden voor meer dan 75% verwijderd op de rwzi, maar omdat de vracht relatief groot is, worden deze stoffen nog wel in grote hoeveelheden in het oppervlaktewater aangetroffen. In totaal wordt in het effluent (op grond van metingen) 64 kg/jr (rwzi Stadskanaal), 309 kg/jr (rwzi Nieuwegein) en 399 kg/jr op (rwzi Katwijk) aan actieve stoffen aangetroffen dat vervolgens op het oppervlaktewater wordt geloosd.



### Mogelijkheden voor emissiereductie

Om de geneesmiddelenvracht te verminderen kunnen maatregelen genomen worden, zowel op de rwzi als brongericht bij het ziekenhuis. Gescheiden inzameling en zuivering van urine in het ziekenhuis levert de laagste jaarlasten op (20-85k€, afhankelijk van schaalgrootte); met deze maatregel wordt de vracht geneesmiddelen naar de rwzi met 14-33% gereduceerd. Er wordt verondersteld dat het aandeel afkomstig uit het ziekenhuis in het influent van de rwzi vergelijkbaar is met die in het effluent van de rwzi. Als al het afvalwater van het ziekenhuis apart wordt behandeld zijn de jaarlijkse kosten hoger (50-386 k€) en wordt 19-44% van de vracht naar de rwzi en naar het oppervlaktewater gereduceerd. Tenslotte zou een vergaande zuivering van het effluent van de rwzi neerkomen om een stijging van de jaarlijkse lasten voor zuivering van 0,9 tot 2,1 M€. Daarbij is het rendement voor verwijdering van de geneesmiddelen 85% van alle geneesmiddelen per jaar naar het oppervlaktewater.

## 8.2 KENNISLEEMTEN

De (diffuse) emissie vanuit huishoudens via de riolering is op basis van deze studie nog hoger dan de (punt)emissie vanuit het ziekenhuis. De meer diffuse emissies zijn ook opgebouwd uit emissies vanuit andere zorginstellingen. Over de aard en omvang van de emissie van niet-ziekenhuis zorginstellingen is weinig bekend en het verdient de aanbeveling daar verder op in te zoomen.

Deze studie heeft aangetoond dat de resultaten op basis van vestrekkingen op hoofdlijnen overeen komen met de uitkomsten op basis van metingen. Om een indicatie te krijgen van de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen, is daarom aan te bevelen om te meten in plaats van een uitgebreide analyse van verstrekte middelen. Voor een aantal ziekenhuisrelevante geneesmiddelen is geen analysemethode beschikbaar. Het verdient aanbeveling de ontwikkeling van analysemethoden voor een aantal van deze geneesmiddelen te stimuleren.

In toenemende mate wordt door zorgverzekeraars bepaald welke geneesmiddelen vergoed worden. Door te stimuleren dat hierbij ook milieurisico's van geneesmiddelen mee worden gewogen in de selectie, kunnen geneesmiddelen met een verhoogd milieurisico worden gereduceerd.

Naast het meten van individuele stoffen, kan een goede aanvulling zijn om somparameters als bijvoorbeeld de activiteit, zoals antibacteriële werking, antibiotica resistentie en toxiciteit, van een afvalwatermonster te bepalen.

Aanvullend onderzoek is nodig om te bepalen of een reductie van de geneesmiddelenvracht in het influent van de rwzi ook een reductie van de geneesmiddelenvracht in het rwzi-effluent oplevert.

Tenslotte, in deze studie is door de keuze voor de hoeveelheid voorgeschreven ziekenhuisrelevante geneesmiddelen een onderschatting gemaakt van de totale vracht van alle geneesmiddelen die in het afvalwater terecht komen. Het bepalen van de mate van onderschatting kan worden uitgevoerd door ook andere geneesmiddelen, inclusief generiek verkrijgbare (zonder recept) middelen in een analyse mee te nemen. Daarbij moet ook worden bedacht dat het geneesmiddelengebruik de komende jaren zal veranderen en naar verwachting zal gaan stijgen door de toenemende vergrijzing<sup>10</sup>.

10. Zie bijvoorbeeld (RIVM, 2008)

# REFERENTIES

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

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

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

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

Kümmerer (2008). Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects and Risks. Third edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

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

RIVM (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. Aa NGFM van der, Kommer GJ, Groot GM de, Versteegh JFM. 63 p, RIVM rapport 609715002.

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

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

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

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

# BIJLAGE 1

## MEETPROTOCOL GENEESMIDDELEN

### Laboratorium

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

### Methode

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

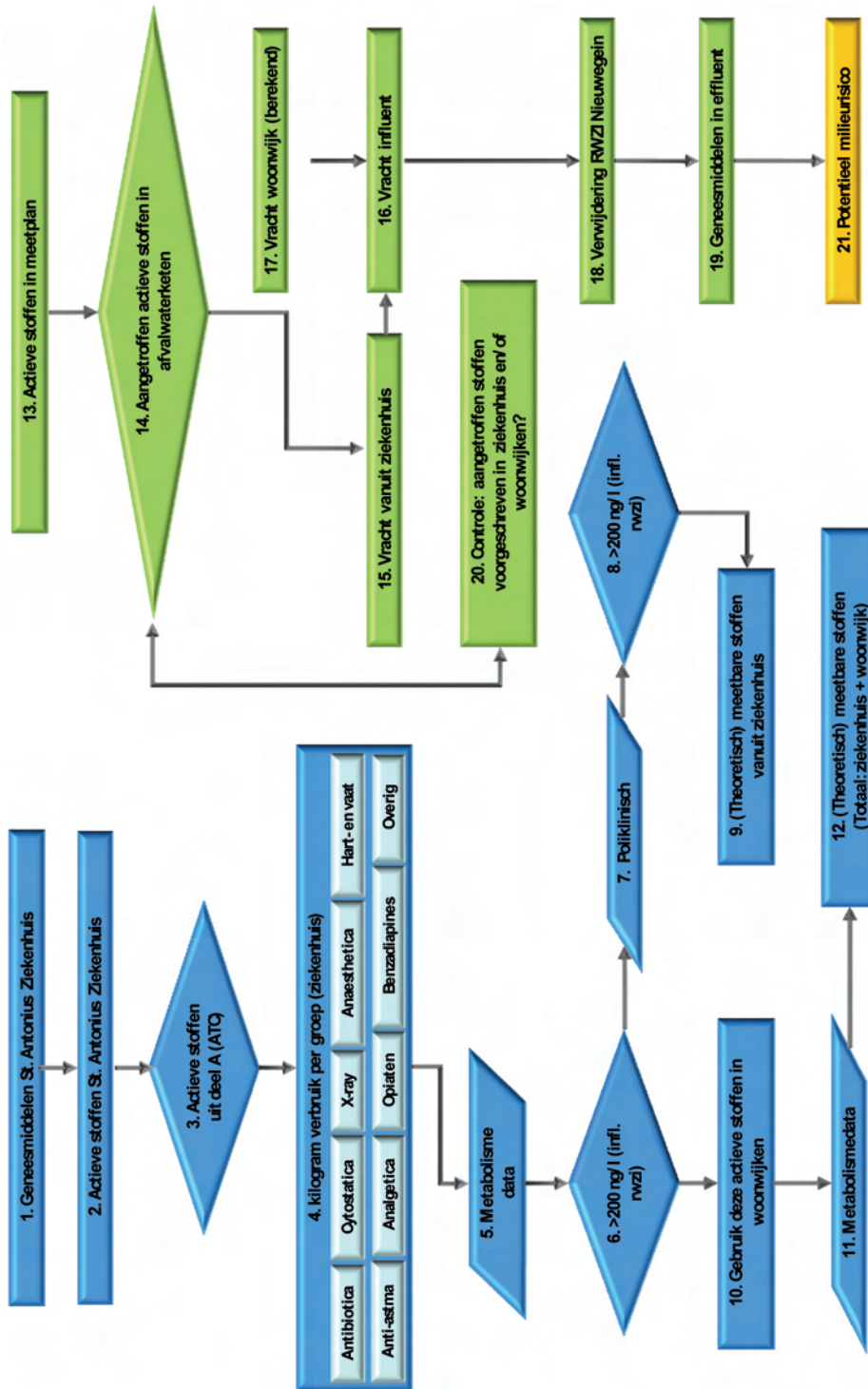
Bij TZW wordt het afvalwater verdund tot een matrix die vergelijkbaar is met oppervlaktewater. In de meeste gevallen wordt vervuild afvalwater met een factor 10 verdund en relatief schoon effluent van een rwzi met een factor 5.

De meeste methoden zijn getoetst met isotoop-gelabelde interne standaarden om te corrigeren voor incomplete recovery, met name matrix effecten, zoals lage recovery bij het opwerken (extraheren, concentreren, verdunnen) van watermonsters. Daarnaast is de interne Quality Assurance (QA) zodanig dat de meting wordt gekalibreerd door drinkwater monsters te spiken met verschillende geneesmiddelen. Deze factoren samen verminderen het effect van de afvalwatermatrix.

# BIJLAGE 2

## FLOWSCHEMA GEVOLGDE SYSTEMATIEK

### VERG(H)ULDE PILLEN DEEL B



stowa

STICHTING  
TOEGEPAST ONDERZOEK WATERBEHEER

[stowa@stowa.nl](mailto:stowa@stowa.nl) [www.stowa.nl](http://www.stowa.nl)  
TEL 030 232 11 99 FAX 030 232 17 66  
Arthur van Schendelstraat 816  
POSTBUS 8090 35 03 RB UTRECHT

