

IBA's en medicijnresten

Verkenning van de emissie van medicijn(resten)
uit IBA-compactsystemen en helofytenfilters.

12 juli 2017



Inhoud

1	Inleiding.....	5
1.1	Achtergrond.....	5
1.2	Doel van het project	5
1.3	Leeswijzer	5
2	Onderzoek	7
2.1	Onderzoeksopzet en afbakening	7
2.1.1	Keuze meetlocaties.....	7
2.1.2	Welke groepen van medicijn(resten) en afbraakproducten te onderzoeken	7
2.1.3	Benadering deelnemers.....	7
2.1.4	Te onderzoeken waterstromen	8
2.2	Werkwijze	8
2.2.5	Monstername.....	8
2.2.6	Analyses	9
3	Resultaten	11
3.1	Uitkomst metingen	11
3.2	Vergelijking met AWZI's.....	13
3.3	Vergelijking onderzochte IBA-systemen onderling.....	14
3.4	Milieurisico	16
3.5	Concentraties stoffen in het milieu.....	18
4	Samenvattende conclusies en opmerkingen	23
5	Geraadpleegde bronnen	25

Bijlage 1	IBA's Waterschap Zuiderzeeland
Bijlage 2	Lijst geïnventariseerde geneesmiddelen
Bijlage 3	Berekening verdunningsfactor IBA-lozing in het watersysteem
Bijlage 4	Aandeel van de dagelijkse dosis geneesmiddel dat in het IBA-effluent is teruggevonden

Projectteam:

Harry Bouwhuis	Waterschap Zuiderzeeland
Joan Meijerink	Waterschap Zuiderzeeland
Michiel Oudendijk	Waterschap Zuiderzeeland
Sigrid Haverkamp	Alcedo Advies

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Onze levensverwachting neemt toe en daarmee ons medicijngebruik. Medicijnen die we innemen, worden door ons lichaam deels ongebruikt via poep en plas uitgescheiden. Rioolwaterzuiveringsinstallaties halen echter niet alle medicijnen volledig uit het afvalwater. Een deel komt daardoor terecht in beken, meren en rivieren en via die route in grondwater en drinkwater.

Niet alle huishoudens zijn aangesloten op het riool. In het buitengebied van Flevoland wordt het water van toilet, bad en keuken via een zogenaamde septic tank of IBA op de sloot of in de bodem geloosd. In het buitengebied liggen circa 4.200 van deze kleine zuiveringssystemen, ook wel IBA's genoemd. Het waterschap heeft hiervan circa 600 IBA's in eigendom en beheer, de andere systemen zijn in particulier eigendom en beheer. Er is weinig bekend over het zuiveringsrendement van de IBA's als het gaat om medicijnen.

In het beheergebied van het waterschap zijn er grotere en kleinere ruimtelijke ontwikkelingen waarbij vraagstukken spelen op het gebied van afvalwater. Als voorbeeld wordt genoemd het plan Oosterwold. Voor Oosterwold wordt geen regulier uitbreidingsplan opgesteld, maar is gekozen voor het organisch ontwikkelen van het gebied. Dit betekent onder andere dat er door de gemeente geen riolering wordt aangelegd en initiatiefnemers zelf verantwoordelijk zijn voor hun afvalwater. Dit resulteert in een groot aantal IBA's in een relatief klein plangebied. De vraag rijst of in die situatie een goede waterkwaliteit geborgd kan worden. Temeer omdat er onvoldoende onderzoek geweest is naar de verwijdering van medicijnresten en hormonen in IBA's.

1.2 Doel van het project

Met een meetcampagne bij de IBA's die Waterschap Zuiderzeeland in eigendom en beheer heeft, wil het waterschap onderzoeken wat de emissies van medicijnresten zijn vanuit de IBA's. Met de uitkomsten van de meetcampagne verwachten we uitspraken te kunnen doen over de prestaties van IBA's op het gebied van medicijnen.

Onderzoeksvragen:

- Hoe groot zijn de emissies van medicijnresten vanuit de IBA's?
- Is er verschil in emissie van verschillende IBA-systemen?
- Wat zijn de risico's voor het ontvangend oppervlaktewater?

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt het onderzoek toegelicht. In § 2.1 wordt ingegaan op keuzes die zijn gemaakt ten aanzien van de meetlocaties, werving van deelnemers, de te onderzoeken geneesmiddelen en de te onderzoeken waterstromen. In § 2.2 is de werkwijze uitgewerkt van de bemonstering en analyses.

Hoofdstuk 3 presenteert de resultaten. De meetresultaten worden vanuit verschillende invalshoeken beschouwd: vergelijking met AWZI's, vergelijking van IBA's onderling, mogelijke milieurisico's en concentratie van geneesmiddelen in het watersysteem.

Tot slot gaat hoofdstuk 4 in op de conclusies en opmerkingen

2 Onderzoek

2.1 Onderzoekopzet en afbakening

2.1.1 Keuze meetlocaties

Het onderzoek naar medicijnresten vond plaats bij IBA's die Waterschap Zuiderzeeland in eigendom en beheer heeft (zie bijlage 1). Dit zijn IBA's waarvan vaststaat dat ze goed worden onderhouden en daarom naar verwachting goed functioneren.

Er is niet doelbewust gestuurd op IBA-type of een speciale gebruikersgroep. Uitgangspunt is langdurig medicijngebruik door een of meerdere bewoners en een normaal gebruik van de IBA (dagelijks lozing huishoudelijk afvalwater).

De deelnemersgroep bestond in totaal uit 15 IBA's: 4 helofytenfilters en 11 compactsystemen.

2.1.2 Welke groepen van medicijn(resten) en afbraakproducten te onderzoeken

De opzet van dit project was om de te onderzoeken stoffen af te stemmen op het medicijngebruik van de IBA-gebruiker(s). Dus geen brede analysepakketten in-de-wilde-weg.

Dit betekent dat een beroep op bewoners/IBA-gebruikers moest worden gedaan; niet alleen moesten ze bereid zijn om mee te werken, tevens was inzicht nodig in hun medicijngebruik.

2.1.3 Benadering deelnemers

Uitgangspunten voor deelname:

- Deelname is gebaseerd op vrijwilligheid.
- Deelname heeft geen consequenties of leidt niet tot extra verplichtingen, ook niet als hoge concentraties medicijnresten in de IBA worden aangetroffen.
- Een deelnemer is geschikt voor dit onderzoek wanneer er sprake is van structureel/langdurig medicijngebruik.
- Persoonlijke gegevens worden vertrouwelijk behandeld, niet openbaar gemaakt en worden aan het eind van het onderzoek vernietigd (bescherming persoonsgegevens).
- Alle verzamelde gegevens worden geanonimiseerd verwerkt.

Er is gekozen voor een persoonlijke benadering van de IBA-gebruikers. Met een kleinschalig onderzoek op individueel niveau, is de succesfactor van persoonlijke benadering groter dan via een anonieme mailing. Tijdens de jaarlijkse onderhoudsronde van de IBA's, heeft een medewerker van het waterschap de bewoners, die op dat moment thuis waren, gevraagd of zij aan dit onderzoek zouden willen meewerken. Degenen die positief reageerden zijn vervolgens door een medewerker van het waterschap telefonisch benaderd voor een nadere toelichting op het onderzoek. Tijdens dat gesprek gaven enkele potentiële deelnemers aan liever van deelname af te zien. Daarnaast bleek een aantal niet in het onderzoek te passen, bijvoorbeeld omdat hun medicijngebruik incidenteel is. De resterende deelnemers ontvingen van het waterschap een informatiebrief met contactgegevens en een toelichting op het onderzoek, om nog eens rustig na te lezen. Enkele weken later zijn de deelnemers opnieuw telefonisch benaderd voor het plannen van een keukentafelgesprek. Een enkeling gaf aan liever alsnog van deelname af te zien, anderen bleken te zijn verhuisd of gestopt met de medicatie. Uiteindelijk is met 18 deelnemers een keukentafelgesprek gevoerd voor het verkrijgen van de benodigde informatie over het IBA- en medicijngebruik. Tegelijkertijd is samen met de deelnemer bekeken hoe de IBA bemonsterd

zou kunnen worden (bij een aantal IBA's kon de aanhangwagen met monsternameapparatuur niet dicht genoeg bij geplaatst worden). Hierna vielen weer enkele deelnemers af, onder andere omdat voor de gebruikte medicijnen geen standaard analysemethodiek voorhanden was, zie § 2.2.6. Tenslotte bleken 15 deelnemers c.q. IBA's geschikt voor het onderzoek.

2.1.4 Te onderzoeken waterstromen

Uiteindelijk is ervoor gekozen om alleen het effluent te bemonsteren. Aanvankelijk was het plan om zowel het influent als effluent te bemonsteren, zodat een beeld van het zuiveringsrendement van de IBA's verkregen kon worden. Echter, praktisch gezien bleek bemonstering van influent lastig; veel IBA's zijn zo geïnstalleerd dat de aanvoer naar de voorbezinktank van de IBA niet voor monsterneming toegankelijk is. Monsters direct uit de voorbezinktank bevatten veel slib en vetten of andere ongerechtigheden, wat storingen (matrixstoringen) geeft bij de analyse. Bemonstering van slib is niet aan de orde omdat het teveel aan slib bij het jaarlijkse onderhoud afgevoerd wordt naar de AWZI's.

2.2 Werkwijze

2.2.5 Monstername

Per IBA zijn gedurende een etmaal monsters genomen met tijdsproportionale monsterapparatuur. Alleen het effluent is bemonsterd. Per IBA is een 24-uurs verzamelmonster genomen.

Bij de helofytenfilters zijn de monsters genomen uit de inspectieput achter het filter. De meeste compactsystemen hebben geen inspectieputjes waaruit monsters genomen kunnen worden. De compactsystemen zijn daarom bemonsterd uit de nabezinktank of via een monsterputje dat in de nabezinktank is ingebouwd.

In de maanden oktober en november 2016 zijn de 15 IBA's bemonsterd.



Figuur 2.1 Monstername effluent uit een monsterputje in de nabezinktank van een compactstelsysteem (links), uit de nabezinktank van een compactstelsysteem (midden) en het inspectieputje van een helofytenfilter (rechts).

In de IBA's zit altijd een zekere mate van vertraging tussen het moment van binnenkomen en verlaten van het afvalwater. Zo kan het vijf dagen duren voordat het op de IBA geloosde afvalwater (influent) gezuiverd de IBA verlaat (effluent). Als er tijdens afwezigheid van de bewoners geen afvalwater op de IBA geloosd is, is er ook geen effluent. Met de planning van de monstername is hiermee rekening gehouden door na een periode van

langere afwezigheid van de bewoners (c.q. de geneesmiddelengebruiker) minimaal vijf dagen te wachten met bemonsteren van de IBA.

Uit budgettaire overwegingen is per IBA één keer een 24-uurs verzamelmonster genomen en geanalyseerd.

2.2.6 Analyses

De inventarisatie van het medicijngebruik van de deelnemers resulteerde in een groslijst van 73 werkzame stoffen. Niet voor alle stoffen is op dit moment al een standaard analysemethodiek voorhanden of is kwantitatieve bepaling mogelijk. Bij de keuze van de te onderzoeken medicijn(resten) speelden daarnaast budgettaire overwegingen een rol. Eenmalige analyse van een stof die niet in een standaardpakket van de laboratoria voorkomt is veelal erg prijzig (> 4.000 euro).

Uiteindelijk zijn 33 medicijn(resten) geanalyseerd in verschillende laboratoria, te weten: Aqualysis, TZW (Duitsland) en KWR. Bijlage 2 bevat een overzicht van de stoffen die in de verschillende laboratoria zijn onderzocht. De analyseresultaten zijn opgenomen in Tabel 3.1.

Geneesmiddelen worden verhandeld onder een merknaam. De merknaam is in het kader van dit onderzoek niet relevant. Het gaat om de actieve stof (ook wel werkzame stof) die in het geneesmiddel zit. De actieve stoffen kunnen op veel manieren worden ingedeeld. Gangbare methoden om in te delen zijn naar orgaan-systemen van het menselijk lichaam, chemische structuur, werkingsstrategie, oorsprong, toedieningsweg of naar verstrekingsvorm. Een indeling die internationaal zeer veel wordt gebruikt is de ATC-classificatie. ATC betekent Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie. De ATC code is een code van zeven posities (letters en cijfers) die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel. De eerste positie geeft de hoofdgroep aan (zie tabel).

ATC-hoofdgroepen

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

Controleparameters

Soms komt het voor dat een IBA in storing is, bijvoorbeeld door een defecte beluchtingspomp of stroomuitval. De zuiverende werking van de IBA is dan verre van optimaal. Om na te gaan of de IBA optimaal presteert, zijn daarom tevens een aantal controleparameters gemeten: CZV, P-totaal, N-totaal (som van stikstof-Kjeldahl, nitraat en nitriet).

3 Resultaten

3.1 Uitkomst metingen

Een overzicht van de meetresultaten van de onderzochte effluentmonsters van IBA's staat in Tabel 3.1. De nummering van de IBA's is volkomen willekeurig, er zijn dus geen 97 IBA's in dit onderzoek betrokken maar 15 IBA's in totaal.

Het merendeel van de 33 onderzochte geneesmiddelen(resten) is in het effluent van de IBA's aangetroffen.

Drie stoffen die door veel IBA-gebruikers worden gebruikt, maar nergens in IBA-effluent aantoonbaar werden gemeten, zijn: pantoprazol, acetylsalicylzuur en simvastatine. Van deze geneesmiddelen is bekend dat ze goed worden afgebroken. Het laatste geldt in mindere mate ook voor paracetamol, dat in lage concentraties in het IBA-effluent is aangetroffen.

Er is ook een aantal stoffen aangetroffen die niet op de gebruikerslijsten voorkomen, zogenoemde bijvangst. In Tabel 3.1 zijn deze bruin/cursief weergegeven. Veelal zijn dit geneesmiddelen die zonder recept bij drogist of apotheek verkrijgbaar zijn, zoals:

- lidocaïne (Trachitol, bij beginnende keelpijn, Theranal aambeienzalf, Pyralvex aanstipvloeistof);
- naproxen (Aleve, Advil, etc., pijnstillers);
- diclofenac (Voltaren, bij gewrichts- en spierpijn);
- ibuprofen (pijnstillers).

De meeste andere "bijvangst" stoffen, die alleen op recept verkrijgbaar zijn, worden veel voorgeschreven:

- thrimetoprim en clindamycine (antibiotica, bij ontsteking blaas, luchtwegen, etc.);
- oxazepam (slaap- en kalmeringsmiddel);
- gabapentine (epilepsie en zenuwpijn);
- losartan (bloeddrukverlagend).

De bijvangst komt naar voren omdat de stoffen deel uitmaken van de brede analysepakketten van Aqualysis. De concentraties van deze stoffen in het IBA-effluent zijn relatief laag. Vermoedelijk worden deze geneesmiddelen gebruikt door bezoekers op het IBA-adres. Oxazepam is een geneesmiddel, maar wordt ook uitgescheiden als metaboliet van 4 andere benzodiazepines (prazepam, diazepam, nordazepam en clorazepate). Deze stoffen staan niet op de gebruikerslijst, maar werden mogelijk wel door bezoekers gebruikt.

Tabel 3.1 Meetresultaten werkzame stoffen in effluent van de IBA's (in µg/l). Het IBA-type is aangeduid met HF (helofytenfilter) en CS (compactstelsysteem). De laatste kolom geeft de bepalingsgrenzen (BG). Bruin/cursief is zogenaamde bijvangst, stoffen die niet op de gebruikerslijsten voorkomen.

IBA-nummer	80	81	82	83	85	86	87	88	89	91	92	93	95	96	97	BG
Type	CS	HF	CS	HF	CS	CS	CS	HF	CS	CS	CS	CS	CS	HF	CS	(µg/l)
Spijvertering, diabetes																
pantoprazol								<bg	<bg				<bg			0,05
metformine		1,4		2,9				2,2			540					0,05
guanyloreua (afbraak prod. metformine)		10						34			540					0,05
glimepiride		<bg														0,05
Bloed en bloedvormende organen																
clopidogrel					110											0,01
acetylsalicylzuur			<bg								<bg				<bg	0,02
Hart- en vaatmiddelen																
amiodarone								<bg								0,01
hydrochloorthiazide		13	110	37	170	14						10				0,05
furosemide				<bg												0,05
metoprolol			61		44		5,0				4,2			0,66		0,02
atenolol										0,03	74					0,01
bisoprolol										0,94						0,05
amlodipine	0,26	<bg								0,5						0,05
enalapril		<bg														0,05
lisinopril			120												30	0,05
losartan										75	0,18	0,22				0,01
valsartan		11														0,01
irbesartan											13					0,01
simvastatine		<bg			<bg	<bg					<bg				<bg	0,05
atorvastatine															3	0,05
Hormonale preparaten																
dexamethasone								<bg								0,05
prednisolone													<bg			0,05
triamcinolonacetonide								0,3								0,05
Anti-infectiemiddelen																
trimethoprim							0,36									0,01
clindamycine													0,01			-
sulfadiazine (zilver)									<bg							0,05
Pijnstillers, ontstekingsremmers en reumamiddelen																
diclofenac				3,5	0,66					0,01		<bg		0,92		0,1
ibuprofen				0,55		7,1				5,1	2,6					0,02
naproxen														1,8		-
Pijnstillers																
lidocaïne					4,9						0,04			0,05		-
tramadol				22												0,05
paracetamol				<bg				0,03	0,25	0,61		<bg		<bg		0,01
Zenuwstelsel																
gabapentine			3,1													-
pregabaline									93							0,01
oxazepam				0,19							0,02			6,9		0,01
citalopram														<bg		0,05
duloxetine							0,83									0,01
Ademhaling																
salbutamol														<bg		0,05

3.2 Vergelijking met AWZI's

Is er verschil tussen geneesmiddelenconcentraties in IBA-effluent en in AWZI-effluent?

Tabel 3.2 geeft een overzicht van hoe de geneesmiddelenconcentraties in het IBA-effluent zich verhouden tot landelijke concentraties in het effluent van AWZI's.

Over het algemeen kan gesteld worden dat de geneesmiddelenconcentraties in effluenten van IBA's hoger zijn dan in effluenten van AWZI's. Enkele consistente uitzonderingen zijn acetylsalicylzuur (bloedverdunner) en simvastatine (cholesterolverlager). Deze stoffen zijn niet aantoonbaar gemeten in de IBA-effluenten van dit onderzoek, maar ook nooit in de effluenten van AWZI's. Hetzelfde geldt voor de eenmalig gemeten stoffen zoals glimepiride (diabetes), furosemide (diureticum), sulfadiazine (antibioticum), citalopram (antidepressiva) en salbutamol (astma en COPD-middelen). Aangezien van deze stoffen maar één meetwaarde voorhanden is, moeten deze resultaten als indicatief worden gezien.

Er zijn in het IBA-effluent geen stoffen in consistent lagere concentraties aangetroffen dan in effluenten van AWZI's.

Enkele stoffen zijn in de IBA-effluenten in sterk uiteenlopende concentraties aangetoond, wisselend hoger en lager dan de effluentconcentraties van AWZI's: metformine, diclofenac, lidocaïne, paracetamol en oxazepam.

Werkwijze

Om een beeld te krijgen van hoe de effluentconcentraties van IBA's zich verhouden tot AWZI's, zijn deze vergeleken met de gegevens uit de Watson database. De Watson-database is een database met monitoringdata van microverontreinigingen in influent en effluent van Nederlandse rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's en AWZI's).

<http://www.emissieregistratie.nl/erpubliek/erpub/default.nl.aspx?submodule=watson>

Op dit moment bevat de Watson database van 199 geneesmiddelen monitoringsgegevens. Van de in dit onderzoek onderzochte geneesmiddelen (inclusief bijvangst) zijn er 27 terug te vinden in de Watson database. De gemeten IBA-concentraties zijn vergeleken met gemiddelde en maximum effluentconcentraties van AWZI's, berekend over alle in de Watson database beschikbare concentraties. Deze gegevens zijn afkomstig uit de periode 2004-2014.

Tabel 3.2 *Vergelijking van geneesmiddelenconcentraties in het effluent van de onderzochte IBA's met effluentconcentraties van AWZI's. In de linker kolommen staan de IBA-concentraties die hoger zijn dan de gemiddelde AWZI concentratie (factor >1), in de rechter kolommen de IBA-concentraties die lager of vergelijkbaar zijn met AWZI (factor ≤ 1). Tussen haakjes () staat het aantal meetwaarden hoger dan de maximale effluentconcentraties AWZI's vermeld. De AWZI-gegevens zijn ontleend aan de Watson-database op 7 maart 2017.*

	IBA-concentraties hoger dan AWZI's		IBA-concentraties lager dan AWZI's	
	Factor > gemiddelde AWZI concentratie	Aantal meetwaarden	Factor < gemiddelde AWZI concentratie	Aantal meetwaarden
Spijvertering, diabetes				
metformine	95	1 (1)	0,2 - 0,5	3
glimepiride			vergelijkbaar, alles < bg	1
Bloed				
acetylsalicylzuur			vergelijkbaar, alles < bg	3
Hart- en vaatmiddelen				
hydrochloorthiazide	10-108	6 (6)		
furosemide			0,03	1
metoprolol	2,5-40	5 (4)	0,4	1
atenolol	182	1 (1)		
bisoprolol	82	1 (1)		
losartan	1,3-524	3 (1)		
valsartan	31	1 (1)		
irbesartan	10	1 (1)		
simvastatine			vergelijkbaar, alles < bg	5
atorvastatine	53	1 (1)		
Antibiotica				
trimethoprim	3,1	1	0,9	1
sulfadiazine			vergelijkbaar, alles < bg	1
Pijnstillers / ontstekingsremmers				
diclofenac	2,6-14	3 (1)	0,04 – 0	2
ibuprofen	6-78	4		
naproxen	7,3	1		
Pijnstillers				
lidocaïne	50	1 (1)	0,4 - 0,5	2
tramadol	89	1 (1)		
paracetamol	6 - 14	2 (2)	vergelijkbaar, alles < bg	4
Zenuwstelsel				
gabapentine	2	1 (1)		
oxazepam	22	1 (1)	0,1 - 0,6	2
citalopram			0,5	1
duloxetine	83	1 (1)		
Ademhaling				
salbutamol			vergelijkbaar, alles < bg	1

3.3 Vergelijking onderzochte IBA-systemen onderling

Is er verschil tussen goed en slecht presterende IBA's als het gaat om verwijdering van geneesmiddelen uit afvalwater? Of tussen helofytenfilters en compact-systemen?

Uit de resultaten van de controleparameters blijkt dat vier (van de elf) compactsystemen niet optimaal functioneerden (zie Tabel 3.3). Lage nitraatconcentraties in deze IBA's duiden op een slechte/onvoldoende beluchting van de systemen, bijvoorbeeld een defecte beluchtingspomp of een te hoge belasting (veel en/of sterk vervuild afvalwater). In IBA-nummer 93 resulteerde dat in een slechte zuivering, het CZV in het effluent van deze IBA was zeer hoog. De IBA's 82, 86, 87 presteerden niet optimaal, maar de zuiverende werking was desondanks redelijk, dat wil zeggen: het CZV in het effluent was acceptabel (iets

hoger of net onder de norm voor deze klasse-2 IBA's, zie bijlage 1), maar omdat de stikstofverbindingen niet in nitraat werden omgezet, bevatte het effluent hoge ammoniumconcentraties.

De helofytenfilters kennen deze problemen niet, de zuiverende werking was optimaal voor wat betreft de verwijdering van organische bestanddelen (CZV). Maar als het gaat om verwijdering van totaal stikstof (N-totaal) en fosfaat (P-totaal), is de werking van de helofytenfilters vergelijkbaar met de compactsystemen.

Berekeningswijze

Omdat het influent niet is onderzocht, kan er geen uitspraak worden gedaan over het zuiveringsrendement van de IBA's. Om toch enig gevoel te krijgen voor de materie, is gekeken welk deel van de ingenomen dosis geneesmiddel wordt teruggevonden in het effluent van de IBA's.

Het aandeel teruggevonden geneesmiddel (terugvindfactor) is als volgt berekend:

$$\text{Factor (\%)} = \frac{\text{Vracht geneesmiddel effluent (mg/dag/IBA)} \times 100\%}{\text{Totale hoeveelheid ingenomen dosis geneesmiddel (mg/dag/IBA)}}$$

Indien per IBA meerdere personen hetzelfde geneesmiddel gebruiken, zijn de dagelijkse doses bij elkaar opgeteld.

Er zijn acht geneesmiddelen die door meerdere deelnemers worden geslikt. Per geneesmiddel is het teruggevonden aandeel van de dagelijkse dosis in het IBA-effluent met elkaar vergeleken. De resultaten zijn te vinden in bijlage 4. Door per geneesmiddel steeds het kleinste percentage op 1 te zetten, ontstaat een relatieve maat die uitdrukking geeft aan het aandeel dat in het effluent terecht komt. Hierdoor zijn de geneesmiddelen onderling niet vergelijkbaar, maar per geneesmiddel wel de IBA's (zie Tabel 3.3).

Tabel 3.3 De relatieve hoeveelheid teruggevonden geneesmiddelen in IBA-effluent in relatie tot de werking van de IBA (controleparameters). Per geneesmiddel is het laagste aandeel steeds op steeds 1 gezet. De rangschikking van de IBA's in deze tabel is op volgorde van storingsvrije werking en zuiveringsprestaties (CZV en NO3).

IBA-type IBA-nummer → Controleparameters ↓		Helofytenfilters				Compactsystemen										
		HF	HF	HF	HF	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS
		81	83	88	96	93	87	86	82	89	85	97	80	92	91	95
CZV	mg/l	31	30	32	42	2530	420	140	130	210	210	140	98	74	70	66
Nkj	mg/l	<0,5	<0,5	2	1,4	191	76,3	85	127	27,1	25,8	42,5	13,5	14,9	13,4	15,5
NO2	mg/l	0,02	0,06	0,08	<0,02	<0,02	<0,02	0,05	0,03	36	<0,02	2,3	0,99	25	0,89	0,15
NO3	mg/l	120	52	86	81	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	3,4	91	31	59	31	62	91
N-totaal	mg/l	117	52	87,8	82,5	191	76,3	85,1	127	66,3	116	76,1	73,5	70,6	76,5	107
P-totaal	mg/l	11	10	15	11	33	10	10	12	12	26	18	13	10	9,8	17
Relatieve hoeveelheid aangetroffen medicijnresten in de IBA																
amlodipine		1											5		8	
diclofenac					10	1										
hydrochloorthiazide		1	1			2		2	2		7					
ibuprofen			1					30								
lisinopril									2			1				
paracetamol			1	1	1	1				30						
metformine		1		50										850		
metoprolol					1		25		50		100					

In Tabel 3.3 komen twee opvallende bevindingen naar voren:

1. in de slechtst werkende IBA (nummer 93) is relatief weinig geneesmiddel aangetroffen;
2. in een van de goed werkende helofytenfilters (nummer-96) was het aandeel teruggevonden diclofenac een factor 10x hoger dan in de slechtst werkende IBA (nummer-93).

Is er verschil tussen goed en slecht presterende IBA's?

Naar het zich laat aanzien, kan voorzichtig geconcludeerd worden dat er geen relatie is tussen het zuiveringsrendement van de IBA voor organische verontreinigingen en het vermogen om medicijnresten uit afvalwater verwijderen.

Presteren helofytenfilters beter dan compactsystemen?

Ook is er geen eenduidig verschil tussen helofytenfilters en compactsystemen gevonden. In een goed functionerend helofytenfilter was het aandeel teruggevonden diclofenac een factor 10 hoger dan in de slechtst werkende IBA (compactstelsysteem).

3.4 Milieurisico

In Flevoland (het beheergebied van Waterschap Zuiderzeeland) lozen alle IBA's op wateren gelegen in kwetsbare gebieden met bijzondere ecologische potenties van het hoogste (en middelste) ecologische niveau.

Hoge concentraties in oppervlaktewater leiden niet altijd tot hoge risico's. Naast de concentratie hangt het risico af van de chemische eigenschappen en de toxiciteit van het middel. Er zijn geneesmiddelen die in hoge concentraties voorkomen en weinig toxisch zijn. Maar er zijn ook geneesmiddelen die in zeer lage concentraties voorkomen, of niet worden aangetroffen omdat ze moeilijk detecteerbaar zijn, maar waarvan wel bekend is dat ze relatief toxisch zijn. Zo komt metformine in relatief hoge concentraties voor en is weinig toxisch. De hormonen 17 α -en 17 β -ethinylestradiol (beiden op de Watchlist, zie hierna) worden in zeer lage doseringen ingenomen, zijn bij lage concentraties al toxisch (hormoonverstorend) en de detectiegrens is relatief hoog. Deze stoffen worden zonder extra analytische ingrepen dan ook meestal niet gemeten terwijl ze wel invloed kunnen hebben op het ecosysteem.

Ook worden geneesmiddelen omgezet in metabolieten. Het is veelal niet bekend wat de omzettingsproducten zijn en wanneer het wel bekend is, komen deze niet voor in de reguliere geneesmiddelen analysepakketten, waardoor ze niet onderzocht worden. Van metformine is bekend dat het in de AWZI wordt omgezet naar guanylurea en dat de concentratie guanylurea doorgaans zelfs hoger is dan die van metformine. Over de toxiciteit van guanylurea is echter niets bekend.

Normen en geneesmiddelen onder de loep

Er is nog geen officieel toetsingskader (ecotoxicologische normen) om de aanwezigheid van geneesmiddelen in de waterketen te beoordelen. Er zijn weinig toxiciteitsgegevens bekend en pas voor drie geneesmiddelen is in juli 2014 door het RIVM een 'norm' afgeleid voor het oppervlaktewater, nl. voor carbamazepine (antiepilepticum: 0,50 $\mu\text{g/l}$), metoprolol (β -blokker: 62 $\mu\text{g/l}$) en metformine (voor diabetici: 780 $\mu\text{g/l}$). De laatste twee stoffen zijn in dit onderzoek aangetroffen. De normen zijn advieswaarden voor het Ministerie van I&M om de resultaten van een landsbrede meetcampagne te kunnen toetsen.

In 2013 is een voorstel gedaan om enkele geneesmiddelen op te nemen op de lijst prioritaire stoffen voor de Kaderrichtlijn Water (KRW). Dit voorstel is door de EU voorlopig niet aangenomen en de besluitvorming hieromtrent is verschoven. Wel zijn enkele geneesmiddelen op een "watchlist" geplaatst: 17 α -ethinylestradiol (anticonceptiemiddel), 17 β -estradiol (natuurlijk geslachtshormoon) en diclofenac (pijnstillers). Dit is een lijst

met potentiële probleemstoffen, waarvan de aanwezigheid in oppervlaktewater door lidstaten en Europese Commissie in kaart moet worden gebracht.

In de toelatingsbeoordeling van geneesmiddelen worden sinds 2006 weliswaar veilige concentraties (PNEC's, Predicted No Effect Concentrations) voor het ecosysteem gebruikt, maar deze zijn vaak niet toegankelijk of moeilijk vindbaar. In dit onderzoek is in eerste instantie gebruik gemaakt van de PNEC's uit het RIVM rapport 2016-0111. Wanneer die er niet zijn, zijn getallen gebruikt uit de WET-Center Pharmaceutical PNEC list-3.

Voor oxazepam zijn geen experimentele gegevens beschikbaar. De in de geraadpleegde literatuur genoemde PNEC's lopen sterk uiteen. RIVM (2016) vermeldt een PNEC van 215 µg/l gebaseerd op QSAR schatting (Norman database). In RIVM (2015) is een PNEC van 0,81 µg/l aangehouden (deze is geschat met ECOSAR). Brodin et al. (2013) hebben aangetoond dat bij een concentratie van 1,8 µg/l gedragsveranderingen optreden bij vissen. Omdat dit de laagste testconcentratie in dit onderzoek was, kan niet worden uitgesloten dat deze soorteffecten al bij lagere concentraties optreden. In deze rapportage is voor oxazepam een PNEC van 1,8 µg/l aangehouden.

Combinatiewerking van stoffen

In de effectbeoordeling is geen rekening gehouden met het feit dat waterorganismen gelijktijdig aan meerdere stoffen worden blootgesteld. Stoffen in mengsels kunnen samen een groter effect veroorzaken als ze een gelijkwaardige werking op het organisme hebben. Mengseltoxiciteit kan al optreden met stoffen die zelf geen effecten geven bij lage concentraties, maar gezamenlijk wel toxisch zijn. De invloed van mengseltoxiciteit is niet meegenomen in de beoordeling, maar levert wel bijkomende onzekerheid op. Ook metaboliëten zijn niet in beschouwing genomen.

Risicoquotiënt

Om een inschatting te maken van het milieurisico zijn risicoquotiënten berekend. Het risicoquotiënt wordt bepaald door de gemeten concentraties te delen door de veilige concentratie (PNEC). Wanneer dit risicoquotiënt boven de 1 is, is er een risico (Tabel 3.4). In dit onderzoek is er in het IBA-effluent een risico gevonden voor de stoffen clopidogrel, lisinopril, diclofenac, ibuprofen, naproxen (bijvangst) en oxazepam.

Tabel 3.4 Metingen en risicoquotiënten (RQ) in effluent van IBA's. Rood/cursief gedrukte geneesmiddelen hebben een RQ hoger dan 1, en vormen een risico voor de waterkwaliteit.

Stofnaam	PNEC	Effluent IBA's				
		Aantal meetwaarden	Concentratie Min	Concentratie Max	Aantal RQ > 1	RQ-max waarde
	µg/l		µg/l	µg/l		
Spijvertering, diabetes						
pantoprazol	-	3	<bg	<bg	-	-
metformine	780 ^a	4	1,4	540	0	0,69
guanyloreua (afbraakproduct metformine)	-	4	10	540	-	-
glimepiride	-	1	<bg	<bg	-	-
Bloed en bloedvormende organen						
clopidogrel	31 ^c	1	110	110	1	3,55
acetylsalicylzuur	-	3	<bg	<bg	-	-
Hart- en vaatmiddelen						
amiodarone	-	1	<bg	<bg	-	-
hydrochloorthiazide	200 ^c	6	10	170	0	0,85
furosemide	-	1	<bg	<bg	-	-
metoprolol	62 ^a	6	0,66	61	0	0,98
atenolol	148 ^b	2	0,03	74	0	0,50
bisoprolol	-	1	0,94	0,94	-	-
amlodipine	-	3	0,26	0,5	-	-
enalapril	-	1	<bg	<bg	-	-

Stofnaam	PNEC	Effluent IBA's				
		Aantal meetwaarden	Concentratie Min	Concentratie Max	Aantal RQ > 1	RQ-max waarde
	µg/l		µg/l	µg/l		
lisinopril	100 ^c	2	30	120	1	1,20
losartan	-	3	0,18	75	-	-
valsartan	560 ^b	1	11	11	0	0,02
irbesartan	704 ^b	1	13	13	0	0,02
simvastatine	-	5	<bg	<bg	-	-
atorvastatine	14 ^c	1	3	3	0	0,21
Hormonale preparaten						
dexamethasone	-	1	<bg	<bg	-	-
prednisolone	-	1	<bg	<bg	-	-
triamcinolonacetonide	-	1	0,3	0,3	-	-
Anti-infectiemiddelen						
trimethoprim	120 ^c	2	0,1	0,36	0	0,00
clindamycine	-	1	0,01	0,01	-	-
sulfadiazine (zilver)	-	1	<bg	<bg	-	-
Pijnstillers, ontstekingsremmers en reumamiddelen						
diclofenac	0,1 ^b	5	0,01	3,5	3	35,00
ibuprofen	1 ^c	4	0,55	7,1	3	7,10
naproxen	0,64 ^b	1	1,8	1,8	1	2,81
Pijnstillers						
lidocaïne	81,7 ^b	3	0,04	4,9	0	0,06
tramadol	73 ^c	1	22	22	0	0,30
paracetamol	9,2 ^b	6	0,03	0,61	0	0,07
Zenuwstelsel						
gabapentine	5 ^b	1	3,1	3,1	0	0,62
pregabaline	100 ^c	1	93	93	0	0,93
oxazepam	1,8 ^d	3	0,02	6,9	1	3,83
citalopram	-	1	<bg	<bg	-	-
duloxetine	-	1	0,83	0,83	-	-
Ademhaling						
salbutamol	-	1	<bg	<bg	-	-

Toelichting:

a: Norm oppervlaktewater (niet wettelijk)

b: RIVM 2016

c: Database WET-Center Pharmaceutical PNEC-list-3

d: Geschatte PNEC (Brodin et al 2013)

<bg: lagere dan bepalingsgrens

3.5 Concentraties stoffen in het milieu

Verduunning

Het effluent uit de IBA's dat geloosd wordt op oppervlaktewater mengt en wordt in bepaalde mate verdund, afhankelijk van het debiet in de watergang ten opzichte van het debiet van het effluent. Beide afvoeren zijn niet constant in de tijd en dus is de mate van verduunning eveneens niet constant.

Het IBA-effluent wordt voornamelijk geloosd op wegsloten en kavelsloten. Dit zijn in feite de haarvaten van het watersysteem. Deze sloten staan in verbinding met de grotere watergangen, zoals de tochten en vaarten. Door te kijken naar het lozingsdebiet van de IBA en de waterafvoer van de ontvangende sloten kan een indicatie worden gegeven van de mate van verdunning.

De gevolgde berekeningswijze sluit enigszins aan op de rekenmethodiek in de Gebiedsstudie Hotspotanalyse emissie medicijnresten in Flevoland (maart 2015). In die studie wordt uitgegaan van twee typen verdunning, namelijk de pluimverdunning en de volledige verdunning. In dit onderzoek is alleen met volledige mengverdunning gerekend. De reden hiervoor is dat in deze kleine watergangen nauwelijks sprake is van een lozingspluim, doorgaans is op 0,5 meter vanaf het lozingspunt van de IBA al sprake van volledige menging.

De verdunningsfactor na volledige menging is als volgt berekend:

$$\text{Verdunningsfactor} = \frac{\text{Debiet watergang (m}^3/\text{dag)} + \text{Lozingsdebiet IBA (m}^3/\text{dag)}}{\text{Lozingsdebiet IBA (m}^3/\text{dag)}}$$



Figuur 3.1 Structuurschets van watergangen waarop de meeste IBA's in Flevoland lozen.

De onderlinge afstand tussen de kavelsloten is ongeveer 300 meter en de lengte van de kavelsloten is ongeveer 1000 meter (= afstand tussen wegsloot en tocht). Per 100 meter kavelsloot is het oppervlak van afwaterend gebied ongeveer 3 hectare (in deze schetsmatige benadering wordt ervan uitgegaan dat de wegsloten en tochten geen afwaterende bijdrage leveren; wat natuurlijk niet helemaal het geval is). De mate waarin het IBA-effluent wordt verdund is afhankelijk van het seizoen en de weersomstandigheden. In een droge (zomer)periode is de verdunningsfactor laag, wat impliceert dat het IBA-effluent een (relatief) grote bijdrage levert aan de voeding van het watersysteem. Omgekeerd zegt een hoge verdunningsfactor dus dat het IBA-effluent sterk wordt verdund en een kleine bijdrage levert aan de voeding van het watersysteem. Dat is de situatie in natte (winter)periodes. Naarmate de afstand vanaf het lozingspunt van de IBA toeneemt, wordt de verdunningsfactor normaal gesproken groter.

Mogelijke uitzondering hierop, is een situatie wanneer in droge perioden water in de polders wordt ingelaten; gevolg is een tegenovergestelde stromingsrichting in de kavel en wegsloten, of opstuwing van water in deze sloten.

In Tabel 3.5 is de berekende verdunningsfactor op verschillende afstanden vanaf het lozingspunt weergegeven voor vier scenario's: een jaargemiddelde afvoer, een droge en normale zomerperiode en natte winterperiode. Uitgebreidere informatie van de berekeningen en kentallen is opgenomen in bijlage 3.

Tabel 3.5 Berekende verdunningsfactor lozing vanuit IBA's (zie ook bijlage 3).

Afstand tot lozingspunt IBA (m)	Jaargemiddelde		Zomer droog		Zomer normaal		Winter normaal	
	Slootafvoer (m3/dag)	Verdunningsfactor	Slootafvoer (m3/dag)	Verdunningsfactor	Slootafvoer (m3/dag)	Verdunningsfactor	Slootafvoer (m3/dag)	Verdunningsfactor
5	3	11	0,2	2	1,4	6	5	18
10	6	21	0,3	2	2,7	10	10	34
20	12	41	0,6	3	5,5	19	20	67
50	30	101	1,5	6	14	47	50	166
100	60	201	3	11	27	92	99	331
500	300	1001	15	51	137	456	495	1651
1000	600	2001	30	101	273	911	990	3301

Op basis van Tabel 3.5 kan voor verschillende lokale omstandigheden een inschatting worden gemaakt van de verdunningsfactor, bijvoorbeeld:

- in een doodlopende wegsloot met nauwelijks waterverversing, scenario droge zomer, kan op 20 meter vanaf het lozingspunt rekening worden gehouden met een verdunningsfactor van 3;
- in een wegsloot met meer waterafvoer, door kwel of neerslag, zou de verdunningsfactor op 20 meter van het lozingspunt 67 kunnen zijn;
- op het punt waar het water vanuit de kavelsloot de tocht instroomt (1000 meter) bedraagt de gemiddelde verdunningsfactor 2000. Daarbij kan gedurende de seizoenen de verdunningsfactor fluctueren van 100 tot 3000.

Vergelijking met uitkomsten Hotspotanalyse Flevoland

In de gebiedsstudie Hotspotanalyse Flevoland (Grontmij 2015) is een globale schatting gemaakt van de verdunningsfactor op het watersysteemniveau van de Noordoostpolder (NOP) en Zuidelijk en Oostelijk Flevoland (ZOF). Daarin is uitgegaan van de dichtheid van het aantal IBA's per gebied, te weten 1 IBA per 100 ha in ZOF en 1 IBA per 20 ha in NOP. Een hectare afwaterend gebied resulteert, bij een gemiddelde afvoer van 2 mm/dag, in een afvoer van 20 m³/dag. Uitgaande van een gemiddeld drinkwaterverbruik van 120 liter per inwoner per dag en 2,4 inwoners per IBA, resulteert dat in een lozing vanuit een IBA-systeem van ongeveer 300 liter/dag. Dit resulteerde in een verdunningsfactor van 7000 voor ZOF en 1500 voor NOP (Figuur 3.2).

Tabel 4-8. Berekening verdunningsfactor lozing vanuit individuele systemen

	ha per individueel systeem	totale afvoer opp. water per individueel systeem (m ³ /dag)	verdunningsfactor (afgerond)
Oostelijk en Zuidelijk Flevoland (Flevopolder)	100	2000	7000x
Noordoostpolder	20	400	1500 x
Gemiddeld	60	1200	4000 x

Figuur 3.2 Verdunningsfactoren in de Gebiedsstudie Hotspotanalyse emissie medicijnresten in Flevoland.

Hoewel het schaalniveau van beide studies verschilt, sluiten de berekende verdunningsfactoren goed op elkaar aan. De verdunningsfactor van 1500 voor de NOP in de Gebiedsstudie, komt globaal overeen met een afstand van 750 meter tot het lozingspunt in dit onderzoek. De verdunningsfactor van 7000 komt overeen met een afstand van 2000 meter vanaf het IBA-lozingspunt. In beide gevallen komt dat ruwweg overeen met verdunningen zoals die in de tochten kunnen worden aangetroffen.

Berekende concentraties in het oppervlaktewater

De concentratie van het IBA-effluent wordt in het oppervlaktewater verdund. De mate van verdunning is afhankelijk van de verdunningsfactor. Hoe hoger de verdunningsfactor, des te groter de verdunning van het effluent.

Uitgangspunt voor de berekening is een schoon watersysteem. De achtergrondconcentratie is dan nul. In de praktijk kan dat anders zijn. Zo kan er sprake zijn van een achtergrondconcentratie door de aanvoer van geneesmiddelen uit andere nabije IBA's. Verder is ook weinig bekend over de afbraak en het gedrag van geneesmiddelen in het watersysteem. Invloeden van zwevend stof, temperatuur, zonlicht en de zuurstofconcentratie van het water kunnen van invloed zijn op het gedrag (c.q. afbraak) van geneesmiddelen. De berekende concentraties moeten dan ook worden gezien als een indicatie.

De resultaten in dit onderzoek zijn representatief voor individuele IBA's, diffuus verspreid in landelijk gebied. Wanneer er sprake is van een concentratie van meerdere IBA's dicht bij elkaar, kunnen concentraties in het oppervlaktewater hoger zijn.

Voor vier stoffen waarvoor de PNEC in het effluent groter dan 1 is, zijn indicatieve concentraties in het oppervlaktewater berekend. De concentratieberekeningen zijn uitgevoerd voor twee waterafvoersituaties: een gemiddeld jaardebiet en een droge zomerse situatie. Immers, in de watergangen met een duidelijk verschil tussen een zomer- (laag) en winterdebiet (hoog), kunnen de concentraties in de zomer veel hoger worden. In Figuur 3.3 is het resultaat van de concentratieberekeningen in grafieken weergegeven. Tevens is in de grafieken de PNEC opgenomen, de concentratie waaronder geen nadelige effecten voor het ecosysteem worden verwacht.

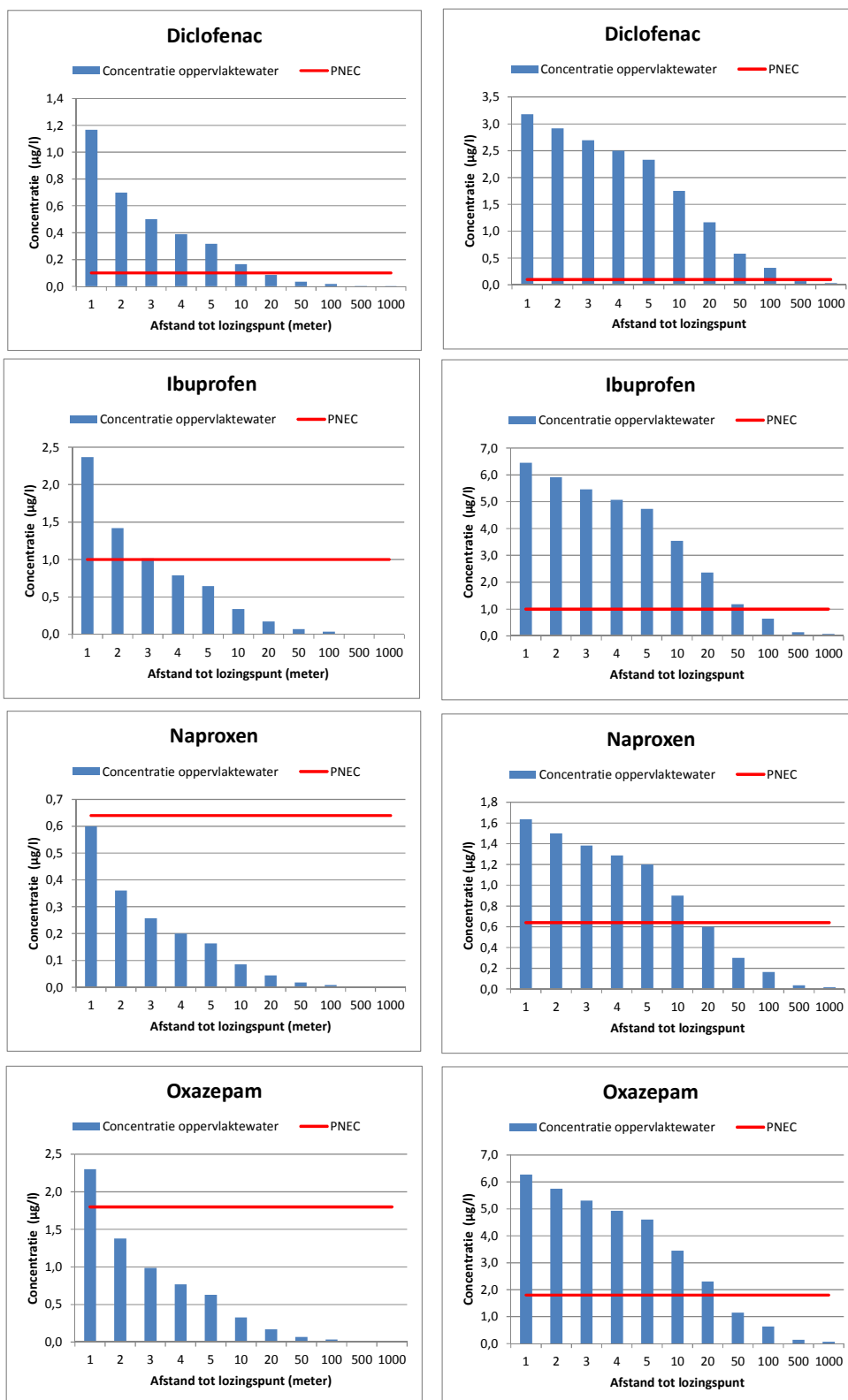
Naarmate de afstand vanaf het lozingspunt toeneemt, worden de berekende concentraties in het oppervlaktewater lager. Voor de beschouwde stoffen is gemiddeld genomen alleen in de directe nabijheid van het lozingspunt (1 tot 20 meter) een risico voor het ecosysteem te verwachten. Diclofenac scoort hierbij het slechtst. In een droge zomerse periode daarentegen verschuift de grens waarbij geen milieurisico's worden verwacht, naar 20 tot 100 meter vanaf het lozingspunt. Er is dus een groot verschil in zomer en wintersituaties.

Voor de overige in dit onderzoek aangetroffen stoffen, blijven de berekende concentraties in het oppervlaktewater onder de bestaande richtnormen, althans voor zover die beschikbaar zijn. In de onderzochte situaties zullen deze weinig (tot geen) risico opleveren.

Scenario Gemiddeld jaardebiet



Scenario Zomer (droog)



Figuur 3.3 Berekende concentraties in het oppervlaktewater van de weg- en kavelsloten voor een gemiddelde afvoersituatie (links) en een droge zomer (rechts). De berekeningen zijn gebaseerd op individuele IBA-lozingen met de hoogst gevonden effluentconcentraties in dit onderzoek, te weten: Diclofenac 3,5 µg/l, Ibuprofen 7,1 µg/l, Naproxen 1,8 µg/l en Oxazepam 6,9 µg/l.

4 Samenvattende conclusies en opmerkingen

In dit hoofdstuk worden puntsgewijs de belangrijkste aspecten en conclusies van het onderzoek opgesomd.

Van in totaal 15 IBA's in Flevoland, te weten 4 helofytenfilters en 11 compactsystemen, is het effluent onderzocht op de aanwezigheid van medicijn(resten) die door de IBA-gebruikers worden ingenomen.

Concentraties in IBA-effluent

Het merendeel van de 33 onderzochte geneesmiddelen is in het effluent van de IBA's aangetroffen. Vier stoffen die veel door IBA-gebruikers worden ingenomen zijn nergens in IBA-effluent aantoonbaar gemeten (pantoprazol, acetylsalicylzuur en simvastatine) of slechts in lage concentraties (paracetamol). Het gaat in alle gevallen om stoffen waarvan bekend is dat ze goed worden afgebroken.

Over het algemeen kan gesteld worden dat de geneesmiddelenconcentraties in effluenten van IBA's hoger zijn dan in effluenten van AWZI's. Wel moet hier vermeld worden dat in dit onderzoek specifiek naar geneesmiddelen is gezocht die geslikt werden door de gebruikers van de IBA's en dat concentraties in AWZI-effluent gebaseerd zijn op gemiddelden van een hele bevolkingsgroep die op een AWZI is aangesloten.

Kanttekening

Dit onderzoek is een beperkte steekproef, waarin 15 IBA's eenmalig zijn bemonsterd. Dit impliceert dat de resultaten van dit onderzoek als indicatief beschouwd moeten worden.

Resultaten verschillende IBA-systemen

Naar het zich laat aanzien, kan voorzichtig geconcludeerd worden dat er geen relatie is tussen het zuiveringsrendement van IBA's voor organische verontreinigingen en het vermogen om medicijnresten uit afvalwater verwijderen. Van vier IBA's (alle vier waren compactsystemen) was de zuiverende werking voor verwijdering voor organische verontreinigingen niet optimaal. Echter, in de slechtst werkende IBA (compactstelsysteem) is relatief weinig geneesmiddel aangetroffen. Ook is er geen eenduidig verschil tussen helofytenfilters en compactsystemen gevonden. In een goed functionerend helofytenfilter was het aandeel teruggevonden diclofenac een factor 10 hoger dan in de slechtst werkende IBA (compactstelsysteem).

Milieurisico IBA-lozing

In Flevoland (het beheergebied van Waterschap Zuiderzeeland) lozen alle IBA's op wateren gelegen in kwetsbare gebieden met bijzondere ecologische potenties van het hoogste (en middelste) ecologische niveau. Hoge concentraties in oppervlaktewater leiden niet altijd tot hoge risico's. Naast de concentratie hangt het risico van de chemische samenstelling en toxiciteit van het middel af.

In dit onderzoek zijn concentraties aan medicijn(resten) in IBA-effluent gevonden die hoger zijn dan de PNEC, zodat een potentieel risico voor ecotoxicologische effecten niet valt uit te sluiten. Dit geldt voor de stoffen clopidogrel, lisinopril, diclofenac, ibuprofen, naproxen (bijvangst) en oxazepam.

Kanttekeningen

- Van 7 stoffen die in het IBA-effluent aantoonbaar zijn gemeten zijn geen PNEC gegevens bekend. Deze stoffen konden niet worden beoordeeld.
- Hormoonverstorende stoffen (zoals het actieve ingrediënt in de anticonceptiepil, 17 α -ethinylestradiol) kunnen bij waterdieren het hormoonstelsel verstoren. Dit gebeurt al bij zeer lage concentraties. Omdat deze stoffen niet op de gebruikslijsten van de deelnemers voorkomen, zijn ze niet in dit onderzoek meegenomen.
- Ook metabolieten en combinatietoxiciteit zijn buiten in beschouwing gebleven.

Concentraties medicijnresten in oppervlaktewater

De concentratie van het IBA-effluent wordt in het oppervlaktewater verdund. De mate van verdunning is afhankelijk van de verdunningsfactor. Naarmate de afstand vanaf het lozingspunt toeneemt, worden de berekende concentraties in het oppervlaktewater lager. Wanneer rekening gehouden wordt met seizoensvariaties, zullen de concentraties in droge seizoenen, wanneer er minder waterafvoer is en daardoor minder verdunning, hoger zijn.

Op basis van de aannames kan niet worden uitgesloten dat in de directe omgeving van de lozingspunten ecologische effecten optreden. Vooral in droge periodes wanneer de concentraties in het oppervlaktewater het hoogst zijn. Dit geldt voor de stoffen waarvan de PNEC in het effluent groter is dan 1. In dit onderzoek zijn dat diclofenac, ibuprofen, naproxen en oxazepam.

Voor de overige in dit onderzoek aangetroffen stoffen, blijven de berekende concentraties in het oppervlaktewater onder de bestaande richtnormen. In de onderzochte situaties zullen deze weinig (tot geen) risico opleveren.

Algehele conclusie is dat het effect van diffuus verspreide IBA-lozingen op de waterkwaliteit van het totale watersysteem verwaarloosbaar is, maar lokaal (in de ontvangende sloten) kan het effect wel groter zijn.

Kanttekeningen

- Voor concentratieberekeningen in het oppervlaktewater is uitgegaan van schoon ontvangend oppervlaktewater. Wanneer er sprake is van verhoogde achtergrondconcentraties, bijvoorbeeld door stroomopwaarts gesitueerde IBA's of een clustering van IBA's, zullen de concentraties in het oppervlaktewater hoger uitvallen.
- De scenario's voor verdunning van IBA-effluent in de ontvangende watergangen, zijn gemaakt op basis van een groot aantal aannames. De gepresenteerde berekeningen zijn niet hard, maar vormen een indicatie voor de aanwezigheid van de onderzochte geneesmiddelen in het oppervlaktewater van de weg- en kavelsloten.

5 Geraadpleegde bronnen

Brodin, T., J. Fick, M. Jonsson & J. Klaminder, 2013. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. Science: 339 (6121): 814-815 (abstract).

Grontmij 2015, Hotspotanalyse emissie medicijnresten in Flevoland

Handboek immissietoets, maart 2016

Moermond, C.T.A., 2014. Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM Letter report 270006002/2014.

RIVM 2015, Effecten van drugs op het waterecosysteem

RIVM 2016, Geneesmiddelen en waterkwaliteit

Sportvisserij Nederland 2014, Medicijnresten in de waterketen en risico's voor vissen

STOWA 2010-06, ZORG, Deel A. Bureaustudie

STOWA 2014-34, Naar meer doelmatigheid bij IBA-systemen

STOWA 2014-54, Microverontreinigingen in het water, een overzicht

STOWA, <http://www.saniwijzer.nl/>

Informatie over technieken, achtergronden, voorbeelden en projecten op het gebied van nieuwe sanitatie.

Watsondatabase:

<http://www.emissieregistratie.nl/erpubliek/erpub/default.nl.aspx?submodule=watson>

WET-Center-Pharmaceutical-PNEC-list-3 : <http://www.nsfwetcenter.org/wp-content/uploads/2016/10/WET-Center-Pharmaceutical-PNEC-list-3.pdf>

Bijlage 1

IBA's in beheer van Zuiderzeeland

De term IBA (individuele behandeling van afvalwater) is enigszins verwarrend. Strikt genomen vallen alle kleinschalige zuiveringen onder deze term, ook septictanks en helofytenfilters. Vaak wordt met IBA een systeem bedoeld waarin in meerdere compartimenten door beluchting en bezinking een zuivering van afvalwater wordt bereikt vergelijkbaar met een kleine AWZI (RWZI). Een zogenaamd compactstelsysteem.

De zuiveringsprestaties bepalen in welke klasse het IBA-systeem valt, 1, 2, 3a of 3b. De systemen in klasse 1 zijn gericht op fysische verwijdering van zwevende deeltjes door bezinking (dit is de klassieke septictank). Klasse 2-systemen verwijderen organisch materiaal door oxidatie en hebben daardoor een hoger zuiveringsrendement. Klasse 3a-systemen verwijderen bovendien een deel van de stikstof en klasse 3b ook fosfaat. Aan de mate van verwijdering van zware metalen, microverontreinigingen en medicijnen worden geen eisen gesteld.

Effluentgrenswaarden testparameters in mg/l per IBA-klasse

Parameter	Klasse 1		Klasse 2		Klasse 3a		Klasse 3b	
	24 uur	Steek	24 uur	Steek	24 uur	Steek	24 uur	Steek
Biochemische Zuurstof Verbruik (BZV5)		250	30	60	20	40	20	40
Chemische Zuurstof Verbruik (CZV)		750	150	300	100	200	100	200
Zwevende stof (SS)		70	30	60	30	60	30	60
Totaal stikstof (N-totaal)					30	60	30	60
Ammonium-stikstof (NH ₄ ⁺)					2	4	2	4
Totaal fosfaat (P-totaal)							3	6

Steek: concentratie in enig steekmonster kleiner dan de aangegeven waarde in mg/l.

24 uur: concentratie in enig 24-uurs volumeproportioneel verzamelmonster kleiner dan de aangegeven waarde in mg/l.

IBA's in beheer van Zuiderzeeland

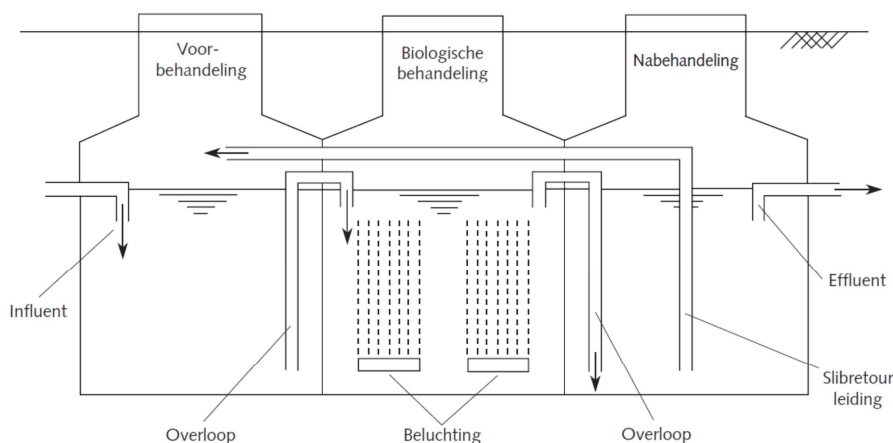
In de periode 2004-2012 zijn in Flevoland veel septictanks vervangen door IBA's klasse 2 en klasse 3. Op 3 locaties na (stand van zaken februari 2016), heeft Zuiderzeeland deze IBA's in eigendom en beheer, dit zijn 613 systemen. Het betreft de volgende typen:

- Helofytenfilter: circa 34% van het totaal, alle klasse 3;
- Compactstelsysteem: circa 66% van het totaal, klasse 2 (Wet & Pure, Boralit) en klasse 3 (AKaNova). Een aantal van de klasse 2-systemen zijn inmiddels door re-fitting opgeschaald naar klasse 3.

Voor alle 613 IBA-systemen worden de bewoners door Zuiderzeeland ontzorgd. Dat wil zeggen dat Zuiderzeeland zorg draagt voor beheer en onderhoud dat jaarlijks plaatsvindt. Elk jaar, in maart, worden de IBA's gecontroleerd op werking. Uit de ontvangstput wordt het bovenstaande vet verwijderd en indien nodig ook het slib. Dit wordt afgevoerd naar de AWZI's.

Hoe werkt een IBA-compactsysteem?

Een veelvoorkomend type compactstelsel bestaat uit een tank met meerdere compartimenten (of drie aaneengesloten tanks), zie figuur op de volgende pagina. In het eerste compartiment treedt bezinking op van zand, vaste organische en andere zwevende materialen. In een tweede compartiment vindt beluchting plaats om zuurstof in het water te brengen. Er wordt een biofilm gevormd op een dragermateriaal zoals geweven metaal-draad. Autotrofe bacteriën als Nitrosomonas, Nitrosospira, Nitrospira en Nitrobacter in de biofilm zetten organisch materiaal en ammonium uiteindelijk om in CO₂, water en nitraat. In een laatste compartiment bezinkt het in de IBA gevormde biologisch slib.



Principe van een IBA compactstelsel met een voorbehandeling, biologische behandeling en nabehandeling (bron: Leidraad Riolering B400).

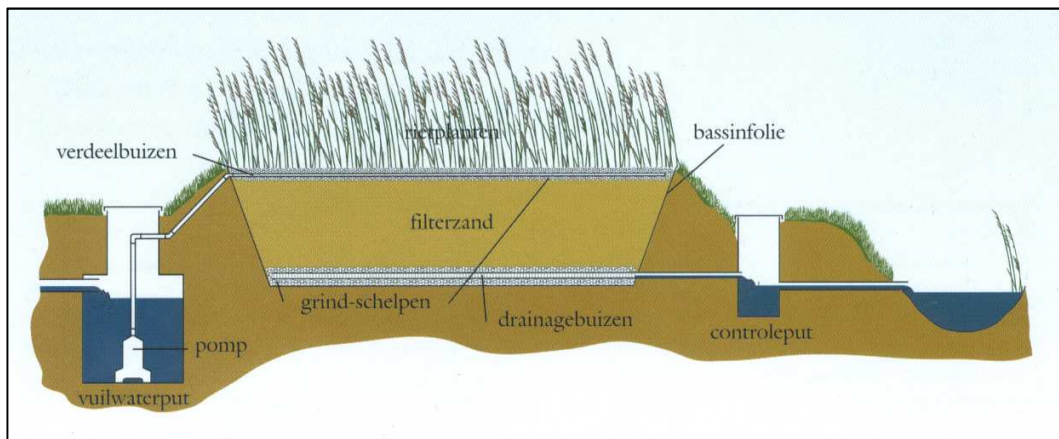
Hoe effectief is een compactstelsel?

Onder ideale omstandigheden werken alle compactsystemen naar behoren en is de verwijdering van organische stof en nutriënten goed. Maar de continuïteit van de afvalwaterstroom, mate van over- en onderbelasting en het beheer en onderhoud hebben grote invloed op het functioneren. Over verwijdering van medicijn(resten) zijn geen gegevens bekend.

Hoe werkt een helofytenfilter (rietveld)?

Van ouds her zijn er 3 soorten filters: vloeivelden, horizontaal doorstroomde filters en verticaal doorstroomde filters.

De helofytenfilters in het beheergebied van Waterschap Zuiderzeeland zijn allemaal van het type verticaal doorstroomd. Het voorbezonden afvalwater wordt door een pomp via infiltratiebuizen in de toplaag van het filter gebracht. Het water sijpelt langzaam door de bodem naar beneden en komt van een aerobe zone uiteindelijk in een anaerobe zone terecht. Onderweg wordt door microbiologische en fysische processen in de bodem het water gezuiverd. De rietplanten nemen zuurstof op uit de lucht en transporteren deze naar de wortelzone. Via de wortels van de rietplanten wordt de zuurstof verdeeld in het helofytenfilter. Voor het helofytenfilter is een voorbezinktank en eventuele vetvang nodig om verstopping van de infiltratiebuizen te voorkomen. Achter het filter is een inspectieputje voor controle van het effluent.



Principe van een verticaal doorstroomd helofytenfilter met een voorbezinkput, helofytenfilter en controleput (bron: www.saniwijzer.nl).

Hoe effectief is een helofytenfilter?

Helofytenfilters zijn robuust, gebruiksvriendelijk en weinig storingsgevoelig. Verticale helofytenfilters verwijderen zwevende deeltjes, organische stof vrijwel volledig, en voor een groot deel ook ziekteverwekkende bacteriën, stikstof en fosfaat. De verwijdering van medicijnresten varieert per stof (bron: www.saniwijzer.nl: bemonstering afvalwater helofytenfilter zorgboerderij De Naaberhoeve, 2014).

Bijlage 2

Lijst geïnterpreteerde geneesmiddelen

Lijst van alle geïnventariseerde stoffen, onderzocht en niet onderzocht, en het aantal IBA's waar deze stoffen (medicijnen) door deelnemers gebruikt worden.

Hoofdgroep	Werkzame stof	ATC-code	Aantal IBA's waar dit middel wordt gebruikt	
			Onderzocht	Niet onderzocht
Ademhalingssysteem				
anti-allergiemedicijn	desloratadine	R06AX27		1
	levocetirizine	R06AE08		2
Astma- en COPD-middelen	beclometason	R03AK08		1
	budesonide	R03AK07		1
	fluticason	R03AK06		1
	formoterol	R03AK07		1
	glycopyrronium	R03BB06		1
	salbutamol	R03AC02	1	
	salmeterol	R03AK06		2
	tiotropium	R03BB04		2
Corticosteroïde	mometasonfuraat	R01AD09		1
Anti-infectie middelen				
antibiotica	sulfadiazine	J01EC02	1	
Spijsverteringsstelsel en metabolisme				
diabetesmiddelen	gliclazide	A10BB09		1
	glimepiride	A10BB12	1	
	metformine	A10BA02	3	
	guanyloreua (afbraak- produkt metformine)	A10BA02	3	
maag, antibraakmiddel	granisetron	A04AA02		1
	metoclopramide	A03FA01		1
maagmiddelen	esomeprazol	A02BC05		1
	omeprazol	A02BC01		4
maagzuurremmer	pantoprazol	A02BC02	3	
Bloed en bloedvormende organen				
antistollingsmiddel	acenocoumarol	B01AA07		2
	clopidogrel	B01AC04	1	
Trombocytenaggregatieremmers	acetylsalicylzuur	B01AC06	3	
Hart- en vaatmiddelen				
Bètablokkers	atenolol	C07AB03	1	
	bisoprolol	C07AB07	1	
	metoprolol	C07AB02	4	
Bloeddruk	enalapril	C09AA02	1	
	indapamide	C09AA04		1
	irbesartan	C09CA04	1	
	lisinopril	C09AA03	2	
	losartan	C09CA01	1	
	perindopril	C09AA04		3
	valsartan	C09CA03	1	
Bloeddrukverlagers, vaatverwijders	amlodipine	C08CA01	3	
	nefidepine	C08CA05		2

Hoofdgroep	Werkzame stof	ATC-code	Aantal IBA's waar dit middel wordt gebruikt	
			Onderzocht	Niet onderzocht
Cholesterolverlagers	atorvastatine	C10AA05	1	
	simvastatine	C10AA01	5	
Diuretica	bumetanide	C03CA02		1
	furosemide	C03CA01	1	
	hydrochloorthiazide	C03AA03	6	
	spironolacton	C03DA01		1
Hartritmestoornissen	amiodarone	C01BD01	1	
Dermatologica				
Corticosteroïde	triamcinolonacetonide	D07AB09	1	
Urogenitaal stelsel en geslachtshormonen				
urienewegen	tamsulosine	G04CA02		1
Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en geslachtshormonen				
Corticosteroïde	dexamethasone	H02AB02	1	
	prednisolone	H02AB07	1	
schildklierhormoon, Thyreomimetica	levothyroxine	H03AA01		1
Immunomodulerend				
Spier- en skeletstelsel				
Jicht middel	colchicine	M04AC01		1
Ontstekingsremmer en reuma middelen	celecoxib	M01AH01		1
	diclofenac	M01AB05	2	
	etoricoxib	M01AH05		1
	glucosamine	M01AX05		1
	ibuprofen	M01AE01	2	
Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents				
Bacteriedoder (Malaria, Q-koorts)	chloroquine	P01BA01		1
	hydroxychloroquine	P01BA02		1
Zenuwstelsel				
Anti-migraine	almotriptan	N02CC05		1
	sumatriptan	N02CC01		1
Pijnstiller, koortsverlagend	paracetamol	N02BE01	4	
Pijnstiller, opiaat	hydromorfon	N02AA03		1
	oxycodon	N02AA05		1
	tramadol	N02AX02	1	
Anti-epileptica	pregabaline	N03AX17	1	
Anti-parkinson	Levodopa	N04BA02		1
	ropinirol	N04BC04		1
Antipsychotica	risperidon	N05AX08		1
Slaap- en kalmeringsmiddelen	oxazepam	N05BA04	1	
	zopiclon	N05CF01		1
Antidepressiva	citalopram	N06AB04	1	
	duloxetine	N06AX21	1	
	nortriptyline	N06AA10		1

Niet onderzochte geneesmiddelen

De volgende werkzame stoffen zijn niet onderzocht, maar wel door de deelnemers gebruikt:

- Vitamines zoals foliumzuur (vitamine B11), colecalciferol (vitamine D) en multivitaminen preparaten;
- Algemene stoffen als kalktabletten (calcium) en magnesium;
- Middelen gebruikt voor obstipatie: onschuldige polymeren en suikers die water aantrekken of electrolyten als magnesiumhydroxide of macrogol.

Overzicht analysepakket

Laboratorium	Werkzame stof	Bepalingsgrens (µg/l)	Laboratorium	Werkzame stof	Bepalingsgrens (µg/l)
Aqualysis	amiodarone	0,01	TZW	acetylsalicylzuur	0,02
	atenolol	0,01		amlodipine	0,05
	diclofenac	0,01		atorvastatine	0,05
	furosemide	0,05		bisoprolol	0,05
	ibuprofen	0,02		citalopram	0,05
	irbesartan	0,01		clopidogrel	0,01
	losartan	0,01		duloxetine	0,01
	metoprolol	0,02		enalapril	0,05
	oxazepam	0,01		glimepiride	0,05
	paracetamol	0,01		guanylfurea	0,5
	valsartan	0,01		hydrochloorthiazide	0,05
KWR	dexamethasone	0,05		lisinopril	0,05
	prednisolone	0,05		metformine	0,05
	triamcinolonacetonide	0,05		pantoprazol	0,05
				paracetamol	0,05
				pregabalin	0,01
				salbutamol	0,05
				simvastatine	0,05
				sulfadiazine	0,05
				tramadol	0,05

Bijlage 3

Berekening en kentallen verdunningsfactor

Berekening verdunningsfactor in de weg- en kavelsloten

		Jaar gemiddeld		Zomer droog		Zomer normaal		Winter normaal	
Afvoer sloot	mm/ha/dag	2		0,1		0,91		3,3	
	m3/ha/dag	20		1		9,1		33	
IBA lozing	m3/dag	0,3		0,3		0,3		0,3	
Afstand tot lo- zingspunt IBA (m)	Cumulatief af- waterend op- pervlak (ha)	Cumulatieve afvoer sloot (m3/dag)	Verdun- nings- factor	Cumulatieve afvoer sloot (m3/dag)	Verdun- nings- factor	Cumulatieve afvoer sloot (m3/dag)	Verdun- nings- factor	Cumulatieve afvoer sloot (m3/dag)	Verdun- nings- factor
1	0,03	0,6	3	0,03	1,1	0,27	2	1	4
2	0,06	1,2	5	0,06	1,2	0,55	3	2	8
3	0,09	1,8	7	0,09	1,3	0,82	4	3	11
4	0,12	2,4	9	0,12	1,4	1,09	5	4	14
5	0,15	3,0	11	0,2	2	1,37	6	5	18
10	0,3	6	21	0,3	2	2,7	10	10	34
20	0,6	12	41	0,6	3	5,5	19	20	67
30	0,9	18	61	0,9	4	8	28	30	100
40	1,2	24	81	1,2	5	11	37	40	133
50	1,5	30	101	1,5	6	14	47	50	166
75	2,25	45	151	2,3	9	20	69	74	249
100	3	60	201	3	11	27	92	99	331
200	6	120	401	6	21	55	183	198	661
300	9	180	601	9	31	82	274	297	991
400	12	240	801	12	41	109	365	396	1321
500	15	300	1001	15	51	137	456	495	1651
600	18	360	1201	18	61	164	547	594	1981
700	21	420	1401	21	71	191	638	693	2311
800	24	480	1601	24	81	218	729	792	2641
900	27	540	1801	27	91	246	820	891	2971
1000	30	600	2001	30	101	273	911	990	3301

Bijlage 4

Aandeel van de dagelijkse dosis geneesmiddel
dat in het IBA-effluent is teruggevonden

Terugvindfactor van de dagelijkse dosis geneesmiddelen in het IBA-effluent

De dagelijkse vracht aan geneesmiddelen dat met het effluent wordt geloosd, is berekend door de concentratie in het effluent te vermenigvuldigen met het geschatte waterverbruik dat via de IBA wordt geloosd. Per persoon varieert dat van ongeveer 70 tot 100 liter/dag, afhankelijk van de levensstijl en -patroon van de bewoners (veel buitenshuis (werk, school) of voornamelijk thuis). Doordat het waterverbruik een schatting is kan het gebeuren dat de berekende terugvindfactor hoger is dan 100% (hydrochloorthiazide in IBA-85 en lisinopril in IBA-82). Het is niet vreemd dat zich juist bij deze stoffen dit voordoet, het betreft namelijk stoffen waarvan bekend is dat de excretiefactor 1 is, de ingenomen dagelijkse dosis verlaat onveranderd het lichaam (Stowa 2010-06).

De berekende terugvindfactor is dan ook een ruwe indicatie, gebaseerd op de aanname van het waterverbruik en een eenmalige meting in het IBA-effluent. Ook is in de berekening is geen rekening gehouden met de excretiefactor. Hierdoor zijn de geneesmiddelen onderling niet vergelijkbaar, maar per geneesmiddel wel de IBA's onderling.

Toelichting kleuren:

0 - 0,1 %
> 0,1 - 0,5 %
> 0,5 - 5 %
>5 - 20 %
>20 - 50 %
> 50 %

IBA	Werkzame stof	Totale dagelijkse dosis (mg/dag)	Concentratie IBA-effluent (µg/l)	Dagelijkse vracht in effluent (mg/dg)	Terugvindfactor in %: dagelijkse vracht effluent x 100 / dagelijkse dosis
82	acetylsalicylzuur	80	< 0,02	< 0,004	< 0,005
97	acetylsalicylzuur	80	< 0,02	< 0,004	< 0,005
92	acetylsalicylzuur	100	< 0,02	< 0,004	< 0,004
88	amiodarone	100	< 0,01	< 0,002	< 0,002
91	amlodipine	10	0,5	0,15	1,5
80	amlodipine	5	0,26	0,05	1,0
81	amlodipine	5	< 0,05	< 0,01	< 0,20
92	atenolol	100	74	14,8	14,8
97	atorvastatine	20	3	0,6	3,0
91	bisoprolol	3	0,94	0,282	11,3
96	citalopram	20	< 0,05	< 0,015	< 0,075
85	clopidogrel	75	110	22	29,3
89	dexamethasone	1	< 0,05	< 0,025	< 2,5
96	diclofenac	100	0,92	0,28	0,3
93	diclofenac	150	< 0,10	< 0,04	< 0,03
87	duloxetine	90	0,83	0,415	0,5
81	enalapril	40	< 0,05	< 0,01	< 0,025
81	glimepiride	2	< 0,05	< 0,01	< 0,5
85	hydrochloorthiazide	25	170	27,2	108,8
93	hydrochloorthiazide	13	10	4,0	32,0
82	hydrochloorthiazide	63	110	18,7	29,9
86	hydrochloorthiazide	25	14	5,6	22,4
81	hydrochloorthiazide	13	13	2,6	20,8
83	hydrochloorthiazide	63	37	9,25	14,8
86	ibuprofen	600	7,1	2,84	0,5
83	ibuprofen	800	0,55	0,138	0,02

IBA	Werkzame stof	Totale dagelijkse dosis (mg/dag)	Concentratie IBA-effluent (µg/l)	Dagelijkse vracht in effluent (mg/dg)	Terugvindfactor in %: dagelijkse vracht effluent x 100 / dagelijkse dosis
92	irbesartan	150	13	2,6	1,7
82	lisinopril	20	120	20,4	102
97	lisinopril	10	30	6	60
91	losartan	100	75	22,5	22,5
92	metformine	500	540	108	21,6
88	metformine	500	34	6,8	1,4
81	metformine	1.100	1,4	0,28	0,025
85	metoprolol	48	44	8,8	18,5
82	metoprolol	100	61	10,37	10,4
87	metoprolol	50	5	2,5	5,0
96	metoprolol	100	0,66	0,198	0,20
96	oxazepam	10	6,9	2,07	20,7
89	pantoprazol	40	< 0,05	< 0,03	< 0,06
88	pantoprazol	40	< 0,05	< 0,01	< 0,03
95	pantoprazol	40	< 0,05	< 0,01	< 0,01
89	paracetamol	2.000	0,25	0,125	0,0063
83	paracetamol	975	< 0,01	< 0,003	< 0,0003
88	paracetamol	3.000	0,03	0,006	0,0002
96	paracetamol	1.500	< 0,01	< 0,003	< 0,0002
93	paracetamol	2.000	< 0,01	< 0,004	< 0,0002
95	prednisolone	5	< 0,05	< 0,01	< 0,10
89	pregabaline	450	93	46,50	10,33
96	salbutamol	200	< 0,05	< 0,02	< 0,01
86	simvastatine	10	< 0,05	< 0,02	< 0,20
97	simvastatine	20	< 0,05	< 0,01	< 0,05
85	simvastatine	40	< 0,05	< 0,01	< 0,03
92	simvastatine	80	< 0,05	< 0,01	< 0,01
81	simvastatine	193	< 0,05	< 0,01	< 0,01
89	sulfadiazine	0,2	< 0,05	< 0,03	< 12,5
83	tramadol	113	22	5,5	4,9
89	triamcinolonacetonide	0,2	0,3	0,15	75,0
81	valsartan	160	11	2,2	1,4