Ecologische risico's van cytostatica in Nederlandse oppervlaktewateren

Joanke van Dijk, Bastiaan Venhuis, Peter van Vlaardingen, Caroline Moermond, Marino Marinković (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)

Medicijngebruik resulteert in emissie van medicijnresten naar het oppervlaktewater. Dit kan negatieve effecten hebben op waterorganismen. Elf cytostatica en twee anti-hormonale middelen zijn geselecteerd voor de beoordeling van hun milieurisico's, op basis van uitgifte door ziekenhuisapotheken, omzetting in het lichaam en verwijdering in de RWZI. Met deze gegevens zijn milieuconcentraties geschat en vervolgens vergeleken met ecotoxiciteitsgegevens. Voor een aantal cytostatica was het uitvoeren van een risicobeoordeling niet mogelijk door gebrek aan milieugegevens. Voor de middelen waar een analyse wel voor mogelijk was, bleek dat de restanten momenteel geen risico vormen voor waterorganismen.

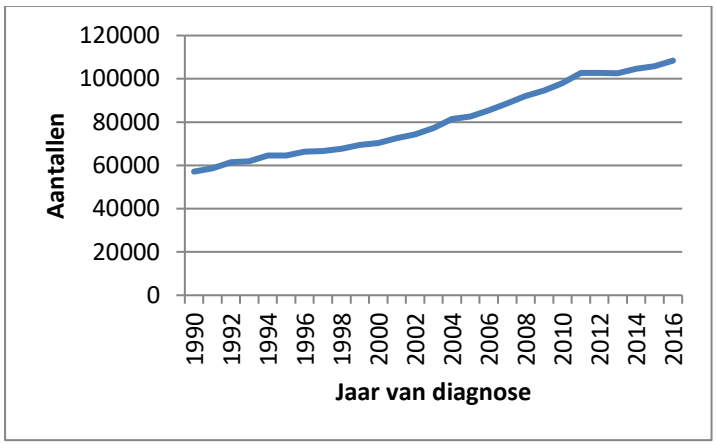
Medicijnen worden na gebruik door de patiënt uitgescheiden. Met de urine en feces komen ze via het toilet terecht in het afvalwater en vervolgens in de rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI). In de RWZI worden medicijnresten over het algemeen niet volledig verwijderd, waardoor emissie van medicijnresten plaatsvindt naar het oppervlaktewater. Hier kunnen deze medicijnresten een risico vormen voor de in het watermilieu aanwezige organismen. Vanwege deze zorgen is de Nederlandse overheid de 'Ketenaanpak Medicijnresten uit Water' gestart. Bij deze aanpak werken alle partijen in de keten samen, van zorginstellingen tot drinkwaterbedrijven [1].

Kanker is momenteel de meest voorkomende levensbedreigende ziekte in Nederland. Bij de behandeling van kanker wordt vaak gebruik gemaakt van chemotherapie, uitgevoerd met cytostatische geneesmiddelen. Deze cytostatica remmen de celdeling en daarmee ook de groei van tumoren. Cytostatica zijn echter ook giftig voor gezonde cellen. Vanwege deze eigenschap is er vanuit de zorgsector bezorgdheid geuit over het risico dat cytostatica mogelijk kunnen vormen voor de ecologie van het oppervlaktewater. Daarop heeft het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) opdracht gegeven de ecologische risico's van cytostatica in kaart te brengen. Hiervoor is het gebruik van cytostatica geïnventariseerd en is een literatuurstudie uitgevoerd naar de ecotoxicologische risico's van elf cytostatica. Deze elf cytostatica zijn geselecteerd op basis van uitgiftegegevens in 2016, de mate waarin de cytostatica in het lichaam van de patiënt worden afgebroken of omgezet en de mate waarin ze worden verwijderd in de RWZI (zie tabel 1).

Ter vergelijking zijn twee andere behandelvormen in de analyse betrokken: immuuntherapie en hormoontherapie. Dit zijn recent ontwikkelde tumor-specifieke antikankertherapieën die in toenemende mate gebruikt worden vanwege hun therapeutische voordelen ten opzichte van de klassieke cytostatica. Immuuntherapie wordt uitgevoerd met behulp van antilichamen. Deze antilichamen worden in het menselijk lichaam volledig afgebroken en leiden daarom niet tot een milieurisico [2]. Bij hormoontherapie worden anti-hormonen gebruikt die niet volledig door het menselijk lichaam worden afgebroken. Voor twee voorbeeldstoffen van anti-hormonen, tamoxifen en fulvestrant, is een risicobeoordeling voor het watermilieu uitgevoerd.

Gebruik van cytostatica

Verwacht wordt dat de emissie van cytostatica naar het oppervlaktewater zal toenemen, omdat ook het aantal diagnoses van kanker over de jaren toeneemt (zie afbeelding 1). Van zowel 'klassieke' cytostatica als van nieuwe middelen wordt daardoor een toename in het gebruik verwacht.



Afbeelding 1. Kankerincidentie (diagnose van nieuwe gevallen) in Nederland per jaar voor alle invasieve tumoren in de periode van 1990-2016 [3]

Methode

De uitgifte van medicijnen op recept, die worden vergoed via het geneesmiddelenvergoedingssysteem, wordt in Nederland bijgehouden in de databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project, de GIPdatabank [4]. Deze databank bevat echter geen gegevens van medicijnen zoals cytostatica, die worden vergoed via de medisch specialistische zorg. Om het aantal uitgiften van cytostatica in 2016 te kunnen schatten zijn acht Nederlandse ziekenhuizen gecontacteerd. Hiervan bleken vier ziekenhuizen (twee regionale en twee academische ziekenhuizen) bereid hun inkoopgegevens - geanonimiseerd - te delen.

Op basis van de door de ziekenhuizen verstrekte gegevens over werkzaamheid en informatie over omzetting in de patiënt en verwijdering in de RWZI, zijn elf cytostatica geselecteerd voor een verdere milieurisicobeoordeling. De geselecteerde cytostatica hebben verschillende werkingsmechanismen en sommige middelen worden ook voor andere aandoeningen dan kanker verstrekt. Het gebruik voor andere indicaties dan kanker viel buiten de scope van dit onderzoek.

De meest verstrekte cytostatica, in kilogram werkzame stof, zijn capecitabine en hydroxycarbamide (zie tabel 1). Deze middelen zijn minder potent dan de meeste andere cytostatica en worden daarom in hogere dosering (mg/patiënt) toegepast. Cytostatica worden aan de patiënt toegediend via een infuus, een injectie of als tablet/capsule. Een uitzondering hierop is 5-fluorouracil, dat ook gebruikt wordt als crème bij huidkanker.

Milieubelasting van cytostatica

De belangrijkste milieubelasting vindt plaats door uitscheiding van de werkzame stof en/of metabolieten met de urine of feces. Bij crème kan ook milieubelasting plaatsvinden via het wassen van handen na aanbrengen, via douchen of via wassen van kleding, maar de mate waarin dit gebeurt is onbekend. Overgebleven cytostatica worden in het ziekenhuis afgevoerd als medisch afval en dienen in de thuissituatie bij de apotheek te worden ingeleverd. Wanneer dit gebeurt zullen deze overgebleven middelen geen belasting van het watermilieu opleveren omdat dit afval wordt verbrand.

Metabolisme

Na toediening kunnen de actieve stoffen in het lichaam van de patiënt worden omgezet in metabolieten. Deze metabolieten kunnen zowel inactief (zonder cytostatische werking) als actief zijn, waarbij de activiteit hoger of lager kan zijn dan die van de moederstof. De mate waarin cytostatica in het lichaam worden omgezet in metabolieten, verschilt sterk per stof (tabel 1).

Verwijdering in de RWZI

In de RWZI vindt gedeeltelijke verwijdering van de stoffen uit afvalwater plaats. Er zijn maar beperkt experimentele gegevens beschikbaar over de mate van verwijdering van cytostatica of hun metabolieten in RWZI's. De verwijdering van cytostatica in de RWZI is daarom gemodelleerd op basis van experimentele gegevens over fysisch-chemische karakteristieken van de werkzame stoffen. Ontbrekende gegevens zijn aangevuld met QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) -schattingen op basis van stofeigenschappen.

Risicobeoordeling

Om een risicobeoordeling uit te kunnen voeren is de verwachte concentratie (Predicted Environmental Concentration; PEC) van de cytostatica in het oppervlaktewater berekend. PEC's zijn berekend door uitgiftegegevens van de vier deelnemende ziekenhuizen op te schalen naar heel Nederland en gebruik te maken van het totale debiet van RWZI-effluent in Nederland. Hierbij zijn worst-case-aannames gedaan met betrekking tot gebruik en is uitgegaan van geen metabolisme. Door aan te nemen dat 100 procent van de toegediende stof onveranderd wordt uitgescheiden wordt ook het risico van de metabolieten afgedekt. Deze benadering geldt niet voor zogenoemde 'prodrugs'; inactieve ingrediënten die na toediening via het metabolisme van de patiënt geactiveerd worden tot de werkzame stof. Capecitabine en cisplatine zijn voorbeelden van prodrugs. De cytotoxische werking van de gevormde actieve stoffen berust op hun grote chemische reactiviteit in de cel. Vanwege deze reactiviteit zijn ze vrijwel niet persistent buiten de cel en dus over het algemeen niet relevant voor de milieubeoordeling.

De verwijdering van de middelen in de RWZI werd realistisch gemodelleerd en er werd aangenomen dat het RWZI-effluent niet verdund werd in het ontvangende water. Als er bij deze worst-case-PEC geen risico wordt berekend, zal dat risico er in de andere, meer realistisch gemodelleerde, situaties ook niet zijn. De cytostatica capecitabine en hydroxycarbamide hadden de hoogste PEC (tabel 1).

Met behulp van ecotoxiciteitsgegevens voor waterorganismen zijn indicatieve waardes berekend voor de PNEC (Predicted No Effect Concentration), een veilige concentratie waarbij geen effecten worden verwacht op het aquatisch ecosysteem. Hoewel er van sommige werkzame stoffen

tientallen producten als medicijn zijn geregistreerd, was er maar voor één werkzame stof milieu-informatie uit het openbare deel van het toelatingsdossier beschikbaar. In de openbare wetenschappelijke literatuur waren voor meer cytostatica gegevens beschikbaar. Met behulp van deze gegevens konden in totaal voor zes cytostatica indicatieve PNECs worden afgeleid. Deze waarden zijn gebaseerd op chronische blootstelling van aquatische organismen.

Vervolgens is een risicoquotiënt (RQ) berekend door de PEC te delen door de PNEC (tabel 1). Een RQ hoger dan 1 geeft een potentieel risico aan. Het hoogste risicoquotiënt werd gevonden voor 5-fluorouracil. Aangezien capecitabine in het lichaam wordt omgezet tot 5-fluorouracil is ook een RQ berekend voor de som van 5-fluorouracil als metaboliet van capecitabine en als toegediende werkzame stof. Deze RQ is 0,20. De RQ voor de crème is hoger: 0,60. Hierbij is ervan uitgegaan dat 100 procent van de crème in water terecht komt (via opname door de huid en uitscheiding, via afspoelen onder de kraan of douche of via het wassen van kleding). Het is onbekend hoe hoog dit percentage daadwerkelijk is. De som-RQ voor beide toedieningsvormen is 0,80, dus nog steeds lager dan 1. Dit betekent dat er geen risico voor het aquatisch ecosysteem verwacht wordt. Voor vijf cytostatica waren niet genoeg gegevens beschikbaar om een PNEC af te leiden. De meest kritische ecotoxiciteitsgegevens voor deze stoffen waren echter ruim boven de PEC. Alhoewel er voor deze stoffen dus geen volledige risicobeoordeling kon worden uitgevoerd, wordt aan de hand van de gegevens die wel beschikbaar waren niet verwacht dat ze een risico vormen.

Tabel 1. Gebruikte hoeveelheid (in kg werkzame stof), metabolisme (percentage uitgescheiden via de urine plus feces als werkzame stof (moederstof)), verwijdering in de RWZI (percentage dat onveranderd in het effluent terecht komt) en risicoquotiënt van elf geselecteerde cytostatica en twee stoffen gebruikt bij hormoontherapie in Nederland in 2016. PEC = Predicted Environmental Concentration; PNEC = Predicted No Effect Concentration. Bij een risicoquotiënt hoger dan 1 is er sprake van een potentieel risico voor het watermilieu. Onderbouwing van getallen is te vinden in [5]

Stofnaam	Gebruik in 2016 [kg][a]	uitgescheiden als moederstof [%]	onveranderd in effluent [b] [%]	PEC [ng L^{-1}]	Indicatieve PNEC [ng L^{-1}]	Risico-quotiënt [PEC/PNEC]
Cytostatica (geëxtrapoleerde waarden)						
Capecitabine	2010	3	45	477	n.a.	
Carboplatin	13	32	75	5,3	n.a.	
Cisplatin	1,4	23	37	0,28	25	0,01
Cyclofosfamide	54	25	98	28	482000	<0,001
Cytarabine	33	10	57	9,8	n.a.	
Etoposide	5,9	50	82	2,5	830	0,003
5-fluorouracil (intraveneus)	33	20	58	10	55	0,18
Som 5-fluorouracil (intraveneus)[c]	nvt	nvt	nvt	11	55	0,20
5-fluorouracil (dermaal)[d]	108[d]	100[e]	58	33	55	0,6
Gemcitabine	36	10	100	19	n.a.	
Hydroxycarbamide	1072	50	100	562	n.a.	
Ifosfamide	19	50	99	10	303000	<0,001
Methotrexate	16	90	12	1,0	80	0,01
Hormoontherapie						
Fulvestrant	4,1	8	5	0,018	0,57	0,03
Tamoxifen	179	30	47	6,8	67	0,10

[a] Voor cytostatica: gebaseerd op extrapolatie van de door vier ziekenhuizen geleverde verkoopdata, behalve voor 5-fluorouracil crème (zie voetnoot d). Getallen zijn afgerond en alleen voor indicatief gebruik. Voor hormoontherapie: gebaseerd op de gegevens van de GIP databank voor heel Nederland. Gebruik van cytostatica en hormoontherapie in absolute hoeveelheden is dus niet met elkaar te vergelijken.

[b] Schatting met behulp van het model SimpleTreat.

[c] De som van 5-fluorouracil als metaboliet van capecitabine en 5-fluorouracil als werkzame stof.

[d] 5-fluorouracil gebruikt als crème, gebaseerd op gegevens van de GIP databank [4] voor heel Nederland. Gebruik van de crème (dermaal) en de vloeistof (intraveneus; gebaseerd op 4 ziekenhuizen) in absolute getallen is dus niet met elkaar te vergelijken.

[e] Voor de berekeningen wordt uitgegaan van 100% uitscheiding. Zie hoofdtekst voor nadere uitleg.

n.a. = niet afgeleid vanwege een gebrek aan gegevens.

Meetgegevens in oppervlaktewater

Informatie over het vóórkomen van cytostatica in Nederlands oppervlaktewater is versnipperd. Alleen voor capecitabine, cyclofosfamide en ifosfamide zijn in het Waterkwaliteitsportaal monitoringsgegevens beschikbaar, maar geen van deze cytostatica werd daadwerkelijk aangetoond. Kwalitatieve meetgegevens van Roex et al. [6,7] in ziekenhuiseffluent, rioolwater, RWZI influent en effluent in Utrecht en Nieuwegein laten zien dat een aantal cytostatica wordt aangetroffen. De door VEWIN beschikbaar gestelde 'RIWA-database Nieuwegein' bevat monitoringsdata van een aantal cytostatica in de grote rivieren. Cyclofosfamide en ifosfamide werden gedurende meerdere jaren op een aantal verschillende plaatsen gemonitord, en geregeld aangetroffen boven de rapportagegrens van 0.1 ng/L. De hoogste gemeten concentratie was 4 ng/L voor cyclofosfamide en 3 ng/L voor ifosfamide (Tabel 2), beide ruim beneden de indicatieve PNECs van respectievelijk 482.000 ng/L en 303.000 ng/L. Gemcitabine, methotrexaat, etoposide en 5-fluorouracil zijn op een kleiner aantal locaties/momenten geanalyseerd, maar niet aangetoond boven de rapportagegrens (respectievelijk 10 ng/L, 50 ng/L, 100 ng/L en 1 µg/L). Deze rapportagegrenzen zijn lager dan de indicatieve PNECs die in dit onderzoek zijn afgeleid, behalve voor 5-fluorouracil. Wanneer 5-fluorouracil niet wordt aangetoond (rapportagegrens 1 µg/L), kan dus toch de indicatieve PNEC van 55 ng/L zijn overschreden. Voor de andere niet-aangetoonde cytostatica geldt dat wanneer ze niet worden aangetoond, er geen risico van de individuele stoffen verwacht wordt voor het zoetwaterecosysteem.

Tabel 1. Metingen van cyclofosfamide en ifosfamide met een rapportagegrens (RG) van 0,1 ng/L. Bron: RIWA-database Nieuwegein

Stof	Locatie	Jaar	Aantal monsters (aantal boven RG)	Maximum [ng/L]
Cyclophosphamide	Andijk	2010-2017	97 (37)	2
	Brakel	2010-2017	91 (37)	4
	Heel	2011-2016	53 (23)	0,7
	Keizersveer	2011-2016	95 (23)	0,3
	Nieuwegein	2010-2017	96 (45)	2
	Nieuwersluis	2010-2017	97 (57)	4
	Stellendam	2010-2017	14 (6)	4
Ifosfamide	Andijk	2010-2017	98 (10)	2
	Brakel	2010-2017	92 (8)	1
	Heel	2011-2016	53 (3)	0,8
	Keizersveer	2011-2016	43 (4)	0,8
	Nieuwegein	2010-2017	97 (12)	3
	Nieuwersluis	2010-2017	98 (18)	2
	Stellendam	2010-2017	14 (2)	0,7

Mutageniteit/genotoxiciteit

Van cytostatica is bekend dat ze giftig zijn voor mensen vanwege hun mutageniteit en genotoxiciteit. Bij de risicobeoordeling voor het milieu is, in tegenstelling tot de risicobeoordeling voor mensen, het beschermdoel een populatie van organismen in plaats van het individuele organisme. Daarom wordt de invloed van genotoxiciteit en mutageniteit alleen meegenomen in de milieurisicobeoordeling wanneer testen laten zien dat reproductie of andere populatierelevante eindpunten beïnvloed worden. Dit levert een onzekerheid op die voor de ecologische risicobeoordeling in voldoende mate wordt afgedekt door een PNEC af te leiden door het toepassen van bestaande veiligheidsfactoren op de meest kritische studie.

Hormoontherapie

Voor de risicobeoordeling van fulvestrant en tamoxifen, beide gebruikt bij hormoontherapie, zijn gebruiksgegevens uit de GIPdatabank gecombineerd met gegevens over metabolisme en verwijdering in de RWZI (zie **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**) om een PEC te berekenen. De PNEC is op dezelfde manier afgeleid als voor de cytostatica. Ook bij deze twee stoffen blijft de RQ onder de 1, wat betekent dat ze geen risico vormen voor het zoetwater-ecosysteem.

Conclusies

Op basis van de voor dit onderzoek geanalyseerde gegevens kan voor een aantal cytostatica en twee voorbeeldstoffen die gebruikt worden bij hormoontherapie, worden geconcludeerd dat deze geen risico voor het Nederlandse zoetwatermilieu vormen. Hierbij wordt opgemerkt dat voor een aantal cytostatica niet voldoende gegevens over ecotoxiciteit beschikbaar waren om een conclusie over risico's te kunnen trekken. De wel beschikbare gegevens geven geen aanleiding tot directe zorg voor deze stoffen.

Aanbevelingen

Specifieke maatregelen om de emissies van cytostatica en de twee beschouwde vormen van hormoontherapie te verminderen lijken niet nodig. Zoals voor alle medicijnresten geldt, dienen restanten of ongebruikte medicijnen niet door de gootsteen of de wc te worden gespoeld.

Een gebrek aan ecotoxiciteitsgegevens heeft ervoor gezorgd dat niet van alle geselecteerde cytostatica een milieubeoordeling kon worden uitgevoerd. Voor toekomstige milieubeoordelingen wordt aanbevolen de informatie uit toelatingsdossiers van medicijnen beter beschikbaar te maken voor het publiek. Voor stoffen waarvoor nog nooit een milieubeoordeling is uitgevoerd, zou de producenten gevraagd kunnen worden deze alsnog uit te voeren, wanneer de eigenschappen van de stof hier aanleiding toe geven.

Omdat het dermale (=via de huid) gebruik van 5-fluorouracil de laatste jaren sterk toeneemt, verdient het aanbeveling om te onderzoeken welke fractie werkzame stof uit deze crème daadwerkelijk in het milieu terecht komt. Deze informatie kan dan gebruikt worden om de milieubeoordeling te verfijnen. Ook verdient het aanbeveling om de analytische technieken waarmee deze stof in oppervlaktewater kan worden aangetoond, te verbeteren zodat de stof tot op het niveau van de PNEC (55 ng/L) gedetecteerd kan worden.

Het wordt aanbevolen de stoffen met het hoogste risicoquotiënt (5-fluorouracil, etoposide en tamoxifen) en de stoffen met de hoogste gemodelleerde concentratie (capecitabine en

hydroxycarbamide) in monitoringsprogramma's op te nemen en RWZI verwijderingsrendementen te bepalen.

Dit artikel is gebaseerd op een rapport van het RIVM. Het volledige (Engelstalige) rapport staat online:
https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2018/Juni/Cytostatics_in_Dutch_surface_water_Use_presence_and_risks_to_the_aquatic_environment

Referenties

1. *Medicijnresten uit water*. https://jamdots.nl/view/239/Medicijnresten-uit-water, geraadpleegd juni 2018.
2. European Medicine Agency (2006). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. EMA, Londen.
3. Nederlandse Kankerregistratie. *Cijfers over kanker*. https://www.cijfersoverkanker.nl/, geraadpleegd januari 2018.
4. Zorginstituut Nederland. GIPdatabank. https://www.gipdatabank.nl/, geraadpleegd januari 2018.
5. Moermond, C. et al. (2018). *Cytostatics in Dutch surface water. Use, presence and risks to the aquatic environment*, 2018-0067. RIVM, Bilthoven.
6. Roex, E. (2015). *Monitoring van geneesmiddelen in afvalwater met behulp van passive sampling*, Rapport 1220617-000. Deltares, Utrecht.
7. Roex, E., Cinjee, A., & Beeltje, H. (2016). *Geneesmiddelen in het afvalwater van UMC Utrecht en rwzi Utrecht, gemeten met passive sampling*, Rapport 1221520-000. Deltares, Utrecht.
8. Nationaal Milieubeleidsplan (NMP). *Notitie "Omgaan met risico's"*, Vergaderjaar 1988-1989, 21 137, nr 5. Tweede Kamer der Staten-Generaal, Den Haag.