

Målinger for udvalgte lægemidler i udløbet fra Renseanlæg Lynetten



**Københavns Energi A/S,
Lynettefællesskabet I/S,
Københavns Kommune, Center for Miljø
Rapport
Februar 2008**

VAND • MILJØ • SUNDHED



Projektet er delvist finansieret af Den Europæiske Fond for Regionaludvikling Interreg IIIA Øresundsregionen

Målinger for udvalgte lægemidler i udløbet fra Renseanlæg Lynetten

Februar 2008

Agern Allé 5
2970 Hørsholm

Tlf: 4516 9200
Fax: 4516 9292
jwl@dhigroup.com
www.dhigroup.com

Klient		Klientens repræsentant			
Københavns Energi A/S Lynettefællesskabet I/S Københavns Kommune, Center for Miljø		Jeanet Stagsted Kim Rindel Kasper Justesen			
Projekt		Projekt nr.			
Målinger for udvalgte lægemidler i udløbet fra Renseanlæg Lynetten		54141			
Forfattere		Dato			
Jette Wille Lentz Fredskilde, Ulf Nielsen		Februar 2008			
		Godkendt af			
		Sten Lindberg			
	Rapport	JWL	ULN/ELS	SL	08-02-28
Revision	Beskrivelse	Udført	Kontrolleret	Godkendt	Dato
Nøgleord		Klassifikation			
Antibiotics; Aquatic environment; Pharmaceuticals; Wastewater effluent		<input type="checkbox"/> Åben <input type="checkbox"/> Intern <input checked="" type="checkbox"/> Tilhører klienten			

Distribution	Antal kopier
Københavns Energi A/S:	1
Lynettefællesskabet I/S:	1
Københavns Kommune, Center for Miljø:	1
DHI:	4



INDHOLDSFORTEGNELSE

1	BAGGRUND OG FORMÅL	2
2	MÅLEPROGRAM PÅ RENSEANLÆG LYNETTEN.....	3
2.1	Prøvetagningsprogram	3
2.2	Analyseprogram	4
2.3	Kort om de udvalgte lægemiddelstoffer	4
2.3.1	Antibiotika.....	4
2.3.2	Cytostatika	5
2.3.3	Carbamazepin.....	5
2.3.4	Ioderede kontrastmidler.....	6
3	RESULTATER – LÆGEMIDDELSTOFFER I UDLØB FRA RENSEANLÆG LYNETTEN	7
3.1	Antibiotika.....	8
3.2	Cytostatika	10
3.3	Carbamazepin og ioderede kontrastmidler	11
4	ANBEFALINGER.....	12
5	REFERENCER	13

BILAG

A	ANALYSERESULTATER OG -RAPPORT FOR MÅLINGER AF LÆGEMIDLER I UDLØBSPRØVER FRA RENSEANLÆG LYNETTEN – UGE 47 OG 48, 2007
B	ANVENDTE KEMIKALIER OG ANALYSEMETODER



1 **BAGGRUND OG FORMÅL**

Dette projekt er finansieret af Københavns Energi A/S, Lynettefællesskabet I/S og Københavns Kommune, Center for Miljø. Projektet er en supplerende undersøgelse udført i forlængelse af Måleprogram på Rigshospitalet /1/, hvor der blev målt en række lægemiddelstoffer i spildevandet.

Det tidligere måleprogram på Rigshospitalet blev gennemført i sommeren 2007. Der blev udtaget prøver fra én samlebrønd, og undersøgelsen omfattede lægemiddelstoffer fra i alt 11 forskellige lægemiddelgrupper. Resultaterne viste, at 76% af lægemiddelstofferne kunne måles i spildevandet /1/. Det blev derfor fundet relevant at undersøge, om nogle af de miljøkritiske samt visse hospitalsspecifikke lægemiddelstoffer også forekommer i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten.

I undersøgelsen på Rigshospitalet blev der undersøgt for 15 antibiotika. Alle blev målt i spildevandet. Foruden antibiotika blev der målt for fire cytostatika, fire kontrastmidler og et anti-epilepsimiddel. Alle disse blev ligeledes målt i spildevandet fra Rigshospitalet.

Udledning af lægemiddelstoffer til kloaksystemet kan potentielt medføre en øget risiko for de kloak- og driftsfolk, som kommer i kontakt med spildevandet. Ligeledes er udledning af lægemiddelstoffer til vandmiljøet uønsket, dels fordi antibiotika udgør en risiko for udvikling af resistente mikroorganismer, og dels fordi en del lægemiddelstoffer er klassificeret som persistente, toksiske og/eller mutagene.

På denne baggrund er der gennemført et måleprogram for udvalgte miljøkritiske lægemiddelstoffer i udløbet fra Renseanlæg Lynetten

Det er konkret projektets formål at undersøge, om der forekommer rester af lægemiddelstoffer fra følgende lægemiddelgrupper i udløbet fra Renseanlæg Lynetten:

- Antibiotika
- Cytostatika
- Ioderede kontrastmidler
- Anti-epilepsimiddel

Projektet vil resultere i en belysning af, om der sker en afledning af antibiotika til vandmiljøet. Ligeledes vil projektet belyse, om lægemiddelstoffer som cytostatika og ioderede kontrastmidler, der udelukkende eller overvejende anvendes på hospitaler, kan måles i udløbet fra Renseanlæg Lynetten.

For lægemidler, hvor der eksisterer en PNEC-værdi, er der på baggrund af målingerne angivet en beregnet risiko for toksiske effekter på vandlevende organismer. For antibiotika er der endvidere angivet en beregnet risiko for udvikling af resistens.

Projektet skal ses i sammenhæng med de øvrige projekter omkring afledning af lægemiddelstoffer, antibiotika og antibiotikaresistente bakterier fra hospitaler, der er gennemført i regi af Lynettefællesskabets Miljøgruppe /1;2;3;4;5;6/.



2 MÅLEPROGRAM PÅ RENSEANLÆG LYNETTEN

Måleprogrammet er gennemført på udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten. Prøvetagningen er udført af laboratoriepersonale hos Lynettefællesskabet I/S. Analyse af lægemiddelstoffer blev udført i Duisburg, Tyskland, ved Institut für Energie- und Umwelttechnik (IUTA).

2.1 Prøvetagningsprogram

Prøvetagningsprogrammet blev gennemført i uge 47 og 48, 2007 på Renseanlæg Lynetten. Prøverne blev udtaget flowproportionalt som hverdagsdøgnprøver fra mandag d. 19. november til fredag d. 30. november. Prøverne blev indsamlet i 1 liters stanniolindpakkede PE-flasker og nedfrosset umiddelbart efter indsamling. De frosne prøver blev sendt i køletasker til IUTA. Inden analyse blev prøverne optøet i køleskab og sammenstukket flowproportionalt til to blandprøver.

Renseanlæg Lynetten er dimensioneret til en tilløbskapacitet på 170.000 m³/d, svarende til 62,1 mio. m³/år.

I tabel 2.1 er vist dato og flowtal i prøvetagningsperioden samt prøve ID for de prøver, der er medtaget i analyseprogrammet.

Tabel 2.1 Dato og udløbsflow på Renseanlæg Lynetten i prøvetagningsperioden.

Uge 47 og 48 - 2007	Dato	Flow Renseanlæg Lynetten	Prøve ID
Mandag	19/11-07	-	<i>Ikke medtaget</i>
Tirsdag	20/11-07	152.901	Uge 47
Onsdag	21/11-07	135.078	Uge 47
Torsdag	22/11-07	133.431	Uge 47
Fredag	23/11-07	145.963	Uge 47
Mandag	26/11-07	236.826	<i>Ikke medtaget</i>
Tirsdag	27/11-07	193.870	Uge 48
Onsdag	28/11-07	138.723	Uge 48
Torsdag	29/11-07	141.360	Uge 48
Fredag	30/11-07	166.728	Uge 48
Gns.		160.542	
Min/Max		133.431 -236.826	

Den gennemsnitlige tilløbsvandmængde for hele prøvetagningsperioden var 160.542 m³. Ifølge Lynettefællesskabets laboratorium var der problemer med flowmåleren d. 19. november. Denne prøve er derfor ikke medtaget. Ligeledes blev der d. 26. november målt 6,2 mm nedbør i Københavnsområdet /10/. Prøven er derfor ikke medtaget. De to blandprøver (uge 47 og uge 48) er sammenstukket flowproportionalt af fire hverdagsdøgnprøver.

2.2 Analyseprogram

I tabel 2.2 er vist en oversigt over de lægemiddelstoffer, der indgår i måleprogrammet samt de anvendte analysemetoder. Analysemetoderne er nærmere beskrevet i Bilag B. Baggrunden for udvælgelsen er dels lægemiddelstoffernes persistente egenskaber og dels, at der for antibiotika yderligere er en resistensrisiko forbundet med udledning til miljøet /1/.

Tabel 2.2 Lægemiddelgruppe og tilhørende ATC-kode og undergruppe for de aktive lægemiddelstoffer, der indgår i måleprogrammet. Den anvendte analysemetode er oplyst af IUTA. De anvendte analysemetoder er nærmere beskrevet i Bilag B.

Lægemiddelgruppe	ATC-kode	Undergruppe	Aktivstof	Analysemetode
Antibiotika	J01MA02	Flourquinolon	Ciprofloxacin	Solid phase extraction (Strata X)
	J01MA01	Flourquinolon	Ofloxacin	
	J01EC/J01EE	Sulfonamid	Sulfamethoxazol	
	J01E/J01R	Trimethoprim	Trimethoprim	
	J01DC/J01RA	A. Beta-lactam (Cefalosporin)	Cefuroxim	
	J01GB03	Aminoglycosid	Gentamycin	
	J01XA01	Andre Antibiotika	Vancomycin	
Cytostatika	L01AA01	Alkylerende middel	Cyclofosfamid	Solid phase extraction (widespore CBX)
	L01AA06	Alkylerende middel	Ifosfamid	
	L01BA01	Antimetabolit	Methotrexat	
	L0CBA01	Antimiotika	Etoposid	
	L01BC06	Antimetabolit	Carpecitabin	
Kontrastmidler	V08AB05	Ioderet	Iopromid	Solid phase extraction (ENV+)
	V08AA01	Ioderet	Amidotrizoat	
	V08AB10	Ioderet	Iomeprol	
	V08AB04	Ioderet	Iopamidol*	
	N03AF01	Antiepileptikum	Carbamazepin	

* Lægemidlet er midlertidigt eller permanent udgået fra markedet.

De udvalgte lægemidler er kort beskrevet i afsnit 2.3

2.3 Kort om de udvalgte lægemiddelstoffer

2.3.1 Antibiotika

Alle antibakterielle midler kan medføre resistensudvikling hos mikroorganismer. Forekomst af antibiotika i miljøet er derfor problematisk.

Både fluorquinoloner (*ciprofloxacin* og *ofloxacin*) og cefalosporiner (cefuroxim) er specifikt nævnt i Danmap som to antibiotikagrupper, der bør være særlig opmærksomhed på i forhold til resistensudvikling /12/. Dette skyldes, at der gennem de senere år er set en stigning i resistens over for disse antibiotika på flere danske sygehuse /12/.

Vancomycin og gentamycin anvendes overvejende på hospitaler og er primært indiceret til behandling af bakterieinfektioner, hvor andre antibiotika ikke er virksomme.

Sulfamethoxazol findes på tabletform og typisk i kombination med *trimethoprim*. Begge stoffer er bakteriedræbende. Midlet anvendes primært til forebyggelse af luft-



vejsinfektioner hos aids-patienter og udleveres ambulantly på hospitaler. Udskillelse af lægemiddelstofferne vil derfor ske fra både hospitaler og primærsektoren.

For at minimere risikoen for udvikling af resistente bakterier er det vigtigt generelt at begrænse afledning og spredning af antibakterielle midler og antibiotikaresistente bakterier mest muligt.

I undersøgelsen på Rigshospitalet blev der målt for 15 antibiotika. Alle antibiotika blev målt i spildevandet /1/. I dette måleprogram indgår syv antibiotika, jf. tabel 2.2.

2.3.2 Cytostatika

Cytostatika er cellegifte, der primært anvendes til behandling af kræftsygdomme. Cytostatika virker både på raske og syge celler og betragtes derfor generelt som kræftfremkaldende. Samtidigt udgør cytotatika en potentiel risiko for skader på arveanlæg eller foster, hvis stofferne optages i kroppen. Cytostatika kan optages i organismen gennem huden, ved indånding og/eller ved indtagelse. Ved behandling med cytotatika vil rester af aktivstoffet samt metabolitter udskilles via blod, urin, afføring, sput, opkast og sved i op til fem dage efter behandlingen. Metabolitter af cytotatika kan have samme sundhedsskadelige virkninger som selve aktivstoffet /11/

Rigshospitalet har landets største kræftcenter og har dermed også det største forbrug af cytotatika i Lynettefællesskabets opland. Siden 2004 er forbruget af cytotatika steget med 78%. Stigningen kan dels skyldes flere kræfttilfælde og dels, at kræftpatienter i større omfang end tidligere behandles på Rigshospitalets kræftcentre /1/.

Rigshospitalets største forbrug af cytotatika (2006) fordelte sig overvejende på to aktivstoffer (hydroxycarbamid og capecitabin). Hydroxycarbamid, der primært anvendes til behandling af blodkræft, udgjorde ca. 30% af det samlede forbrug. Capecitabin, der primært anvendes til behandling af mave-, tarm- og brystkræft, udgjorde ca. 49% af det samlede forbrug. Ved behandling metaboliseres capecitabin til stoffet 5-fluoruracil. IUTA har forsøgt at måle for både capecitabin og 5-fluoruracil. Det er imidlertid vanskelige stoffer at analysere for, og resultaterne er usikre. På den baggrund er resultaterne ikke medtaget.

I måleprogrammet på Rigshospitalet indgik fire cytotatika, herunder to alkylende midler (ifosfamid, cyclofosfamid), en antimetabolit (methotrexat) og et antimiotika (etoposide). Alle er cellegifte med kræftfremkaldende potentiale og alle blev målt i spildevandet /1/. I dette måleprogram indgår de samme fire cytotatika, jf. tabel 2.2.

2.3.3 Carbamazepin

Carbamazepin blev ligeledes fundet i spildevandet fra Rigshospitalet /1/. Carbamazepin er et antiepileptikum, der anvendes i både primærsektoren som i hospitalssektoren.

I dette måleprogram er carbamazepin medtaget på baggrund af, at stoffet kun fjernes i ringe grad i renseanlæg. Samtidigt er stoffet persistent og har potentielt miljøskadelige egenskaber /7;8;9/.



2.3.4 Ioderede kontrastmidler

Ioderede kontrastmidler anvendes udelukkende på hospitaler.

Ioderede kontrastmidler indeholder typisk mellem 100 og 370 mg iod/ml. Udskillelsen sker via urin indenfor et døgn og er næsten 100% /20/. Disse midler udgør derfor væsentlige bidrag til AOX i spildevand /21/. Samtidigt er ioderede kontrastmidler meget persistente og derfor uønskede i vandmiljøet.

I undersøgelsen på Rigshospitalet 2007 blev der undersøgt for fire ioderede kontrastmidler. Alle blev målt i spildevandet /1/. I dette måleprogram indgår de samme fire kontrastmidler, jf. tabel 2.2.



3 RESULTATER – LÆGEMIDDELSTOFFER I UDLØB FRA RENSEANLÆG LYNETTEN

Samtlige analyseresultater af lægemiddelstoffer målt i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten er vist i Bilag A.

I det følgende præsenteres og kommenteres resultater af henholdsvis antibiotika, cytotostatika, carbamazepin og kontrastmidler.

IUTA har analyseret på to blandprøver. Hver blandprøve er sammenstukket flowproportionalt af fire hverdagsdøgnprøver udtaget i henholdsvis uge 47 og 48, 2007.

Foruden de målte koncentrationer (MEC) er vist en beregnet koncentration. Den beregnede koncentration er udtrykt som PEC (Predicted Environmental Concentration). PEC er beregnet ud fra den årlige spildevandsmængde på Renseanlæg Lynetten (58.930 mio. m³/år) samt forbruget af de udvalgte lægemidler i renseanlæggets opland. Der er regnet med en 100% udskillelse af lægemiddelstofferne via urinen, jf. principperne angivet i EU's guideline /17/. Beregningen er gennemført ved hjælp af GIS-databasen "Pharmaceuticals" /5/.

For enkelte lægemidler eksisterer en PNEC-værdi (Predicted No Effect Concentration), dvs. oplysninger om den koncentration, hvor der ikke forventes en toksisk effekt på vandlevende organismer. For disse lægemiddelstoffer er der beregnet en risikofaktor. Faktoren er beregnet på baggrund af den målte koncentration (MEC) delt med PNEC-værdien. Er faktoren over 1, angiver dette, at der er risiko for toksisk effekt på vandlevende organismer.

For antibiotika er der endvidere angivet en værdi for, hvornår stoffet udgør en resistensrisiko (PNEC_{MIC_10}). Der er potentiel resistensrisiko, hvis MEC/ PNEC_{MIC_10} -forholdet er over 1. For yderligere information om antibiotika, resistente bakterier og resistensrisiko i spildevand henvises til rapportererne /1-8/.

PNEC-værdier er indhentet fra diverse videnskabelige artikler samt /7/ og /14/. PNEC-værdierne er samlet i databasen "Pharmaceuticals".

3.1 Antibiotika

Analyseresultater for syv antibiotika i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten er vist i tabel 3.3. PEC er beregnet ud fra antibiotikaforbrug i 2005 i Renseanlæg Lynettens opland (inkl. hospitaler).

Resultaterne er sammenholdt med den beregnede PEC i vandområdet ud for Renseanlæg Lynetten. PEC for RL-vandområde svarer til en faktor 10 fortynding af den beregnede PEC i udløbet fra Renseanlæg Lynetten.

Til sammenligning er vist middelværdier målt i udløbsprøver fra andre renseanlæg samt tidligere målinger fra Renseanlæg Lynetten /18;19/. Målingerne fra Renseanlæg Lynetten stammer fra et NOVANA-screeningsprojekt /18/, som undersøgte, hvilke lægemiddelstoffer der er relevante at medtage i det fremtidige overvågningsprogram.

For de antibiotika, hvor der eksisterer en $PNEC_{\text{vandområde}}$ eller $PNEC_{\text{MIC}_{10}}$ -værdi, er de vist. Som nævnt er der risiko for toksisk effekt på vandlevende organismer, hvis $MEC/PNEC_{\text{vandområde}} > 1$. Ligeledes er der risiko for udvikling af resistente bakterier, hvis $MEC/PNEC_{\text{MIC}_{10}} > 1$.

Tabel 3.3 Antibiotika målt i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten i uge 47 og 48, 2007. Målinger fra Andre renseanlæg er vist som middelværdier. PEC er beregnet ud fra forbrug i 2005. Koncentrationer er angivet i $\mu\text{g/l}$.

Lægemiddelstof	MEC RL-Udløb Uge 47 2007	MEC RL-Udløb Uge 48 2007	PEC RL- Vandområde 2005	MEC Andre renseanlæg	$PNEC_{\text{vandomr}}$	$PNEC_{\text{MIC}_{10}}$
Cefuroxim	0,78	0,82	0,51		76	1,5
Sulfamethoxazol	0,38	0,38	0,18	0,052**	0,027	200
Ciprofloxacin	0,18	0,18	0,13	0,018***	0,005	0,2
Trimetoprim	0,14	0,14	0,05	0,065**	16	10
Gentamicin	<0,05	<0,05	0,007		-	2
Ofloxacin	<0,01	<0,01	0,005	0,019***	0,016	0,4
Vancomycin	<0,2*	<0,2*	0,03		-	6

* Analyselaboratoriet har ikke kunnet måle vancomycin i prøverne fra udløbet.

** Renseanlæg Lynetten, 2006 /18/.

*** Svensk renseanlæg /19/.

- Ingen data.

Cefuroxim er det antibiotikum, der blev målt i højst koncentration (0,82 $\mu\text{g/l}$). Koncentrationen ligger på niveau med PEC-vandområde (0,51 $\mu\text{g/l}$). $PNEC$ -værdien for cefuroxim er 76 $\mu\text{g/l}$, og der er således ikke en umiddelbar risiko for toksisk effekt i vandområdet. I forhold til resistens-risikoen ($PNEC_{\text{MIC}_{10}}$) er den målte koncentration i udløbet ca. to gange lavere. I forhold til vandområdet, dvs. fortyndet med yderligere en faktor 10 (0,082 $\mu\text{g/l}$), er den målte koncentration ca. 20 gange lavere end $PNEC_{\text{MIC}_{10}}$ på 1,5 $\mu\text{g/l}$.

Cefuroxim findes kun som pulver til injektionsvæske, og hospitaler er derfor den primære kilde til cefuroxim i spildevand.

Sulfamethoxazol (0,38 $\mu\text{g/l}$) svarer til, hvad der tidligere er målt i udløb fra Renseanlæg Damhusåen (0,28). Sammenholdt med den beregnede PEC-vandområde (0,18



$\mu\text{g/l}$) er de målte koncentrationer i vandområdet (fortyndet med en faktor 10) ca. fem gange lavere.

Ifølge den svenske klassificering er sulfamethoxazol ikke bioakkumulerbart, men svært nedbrydeligt /14/.

PNEC-værdien for sulfamethoxazol er angivet til $0,027 \mu\text{g/l}$ /14/. På baggrund af den målte koncentration ($0,38 \mu\text{g/l}$) – og en faktor 10 fortynding – er risikofaktoren beregnet til 1,4. Dette betyder, at der er en risiko for toksiske effekter på vandlevende organismer. I forhold til resistensrisikoværdien ($200 \mu\text{g/l}$) er den målte sulfamethoxazol-koncentration ikke kritisk.

Koncentrationen af ciprofloxacin blev målt til ($0,18 \mu\text{g/l}$). Med en PNEC for ciprofloxacin på $0,005 \mu\text{g/l}$ og en faktor 10 fortynding af MEC-udløb ($0,018 \mu\text{g/l}$) giver dette en beregnet risiko på 3,6. Dette betyder, at der er en risiko for toksiske effekter på vandlevende organismer. I forhold til resistensrisikoværdien ($0,2 \mu\text{g/l}$) ligger koncentrationen af ciprofloxacin ca. en faktor 10 lavere.

Ofloxacin er målt under detektionsgrænsen. Dette skyldes formentlig, at flourquinoloner (ciprofloxacin og ofloxacin) overvejende binder sig til slamfasen /19/. Dog udgør den årlige belastning af ciprofloxacin til vandområdet ca. 10,8 kg (beregnet på baggrund af en årlig udledning på ca. 60 mio. m^3 og den målte koncentration på $0,18 \mu\text{g/l}$).

Trimethoprim blev målt til $0,14 \mu\text{g/l}$, hvilket ligger en faktor to over den beregnede PEC samt den tidligere måling fra Renseanlæg Lynetten. Den målte koncentration – under hensynstagen til en fortyndingsfaktor på 10 – ligger risikoen væsentligt (ca. 1.000 gange) under den oplyste PNEC-værdi for toksisk effekt på vandlevende organismer og for resistensrisiko.

Sammenfattende for analysen af antibiotika, blev to antibiotika (sulfamethoxazol og ciprofloxacin) målt i højere koncentrationer end de tilhørende $\text{PNEC}_{\text{vandområde}}$ -værdier. Med yderligere en faktor 10 fortynding i vandområdet var beregnede risikofaktor for begge antibiotika ligeledes over 1 (henholdsvis 1,4 og 3,6). Det kan således ikke udelukkes, at der kan ske en toksisk påvirkning af vandlevende organismer i vandområdet.



3.2 Cytostatika

Analyse af fire cytostatika i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten er vist i tabel 3.4. For cytostatika er PEC beregnet ud fra oplysninger om forbrug i 2006.

Målingerne er sammenholdt med den beregnede PEC i vandområdet. PEC-vandområde svarer til en faktor 10 fortynding af PEC-udløb.

Tabel 3.4 Cytostatika målt i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten i uge 47 og 48, 2007. PEC er beregnet ud fra forbrug i 2006. Koncentrationer er angivet i µg/l.

Lægemiddelstof	MEC RL-Udløb Uge 47, 2007	MEC RL-Udløb Uge 48, 2007	PEC RL-Vandområde, 2006
Ifosfamid	0,013	0,008	0,004
Cyklofosfamid	0,009	0,007	0,007
Methotrexat	<0,05	<0,05	0,003
Etoposide	<0,005	<0,005	0,0014

Den højeste koncentration er målt for

ifosfamid (0,013 µg/l) og næsthøjeste koncentration er målt for cyklofosfamid (0,007 µg/l). Koncentrationerne ligger generelt på niveau med de beregnede koncentrationer i vandområdet.

De lave koncentrationer skal dog ses i sammenhæng med stoffernes mutagene og kræftfremkaldende egenskaber. Især alkylende cytostatika er meget potente cellgifter, der er kræftfremkaldende i selv meget lave koncentrationer /11/.

Den samlede udledning af de to alkylende midler (ifosfamid og cyklofosfamid) er ca. 0,02 µg/l. Med en årlig afledning fra Renseanlæg Lynetten på ca. 60 mio. m³ svarer dette til en årlig udledning til vandmiljøet på ca. 1,2 kilo.

3.3 Carbamazepin og ioderede kontrastmidler

Analyse af carbamazepin og fire ioderede kontrastmidler i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten er vist i tabel 3.5. Målingerne er sammenholdt med den beregnede koncentration i vandområdet samt udløbskoncentrationer fra et tysk renseanlæg /15/.

Tabel 3.5 Carbamazepin og ioderede kontrastmidler målt i udløbsprøver fra Renseanlæg Lynetten i uge 47 og 48, 2007. Målinger fra det tyske renseanlæg er vist som middelværdier. PEC er beregnet ud fra forbrug i 2006. Koncentrationer er angivet i µg/l.

Lægemiddelstof	Anvendelse	MEC RL-Udløb Uge 47 2007	MEC RL-Udløb Uge 48 2007	PEC RL-vandområde 2006	MEC Tysk renseanlæg 2002
Carbamazepin	Antiepilepsimiddel	0,66	0,41	0,79**	-
Iopamidol*	Kontrastmiddel (iod)	2,2	2,7	-	4,7
Iomeprol	Kontrastmiddel (iod)	1,6	2,2	-	1,3
Iopromid	Kontrastmiddel (iod)	0,24	0,19	-	8,1
Amidotrizoat	Kontrastmiddel (iod)	<0,05	<0,05	-	4,1

* Lægemidlet er midlertidigt eller permanent udgået fra markedet.

** PEC beregnet ud fra 2005-forbrug jf. /7/

- Ingen data om forbrug

For carbamazepin ligger de målte koncentrationer (0,41 og 0,66 µg/l) på niveau med den beregnede koncentration i vandområdet (0,79 µg/l).

For kontrastmidler er den højeste gennemsnitlige koncentration målt for Iopamidol (2,7 µg/l). Dette kan umiddelbart ikke forklares, eftersom Iopamidol er udgået fra markedet. Ifølge Region Hovedstadens apotek har der ikke været salg af Iopamidol i hverken 2006 eller 2007 /22/. Rigshospitalets Radiologiske afdeling har ligeledes ikke anvendt stoffet /16/. Årsagen til, at midlet er målt i spildevandet, kan dog være, at der har været et lager, som er bortskaffet via spildevandet /16/.

Iomeprol er målt i koncentrationer (1,6 µg/l og 2,2 µg/l), der ligger på niveau med målinger fra Tyskland. Dog er koncentrationen af Iopromid ca. en faktor 35 højere. Dette indikerer variationen i nationale lægemiddelforbrug og vanskeligheder med at foretage sammenligninger mellem forskellige oplande.

Generelt er der en lav fjernelsesgrad for ioderede kontrastmidler i renseanlæg /1/, og eftersom stofferne er meget persistente, vil der være risiko for, at stofferne ophober sig i vandmiljøet.



4 ANBEFALINGER

Det anbefales, at kommunerne tager kontakt til hospitalerne i Lynettefællesskabets opland med henblik på at undersøge afledningen af cytostatika og ioderede kontrastmidler samt mulighederne for at begrænse afledningerne.

For at indkredse de stoffer, der i særlig grad ender i vandmiljøet, anbefales det endvidere, at der gennemføres et lignede måleprogram med fokus på et bredere udsnit af persistente lægemiddelstoffer. Det anbefales, at måleprogrammet omfatter lægemidler fra såvel primærsektoren som hospitalssektoren.

De potentielt kritiske stoffer kan identificeres via beregninger af udledningen på baggrund af forbrugsdata. Beregningerne kan foretages i databasen ”*Pharmaceuticals*”. Dette kunne eventuelt ske i samarbejde med regionerne og By- og Landskabsstyrelsen.



5 REFERENCER

- /1/ Lynettefællesskabet I/S, Købehavns Energi A/S; Københavns Kommune
Måleprogram på Rigshospitalet - målinger for udvalgte spildevandsparametre og lægemidler samt undersøgelse af antibiotikaresistens i spildevand og kloakrotter
Rapport under udarbejdelse af DHI – December 2007
- /2/ Lynettefællesskabet I/S
Forprojekt vedrørende regulering af medicinalvirksomheder og sygehuse; Beslutningsgrundlag for spildevandsmålinger vedrørende Antibiotikaresistens; Hormonforstyrrende stoffer
Rapport udarbejdet af DHI, marts 2002
- /3/ Lynettefællesskabet I/S
Måleprogram – Antibiotikaresistens i spildevand fra et sygehus og et boligområde Samarbejdsprojekt mellem Lynettefællesskabets Miljøgruppe og Statens Serum Institut
Rapport udarbejdet af DHI - Institut for Vand og Miljø. Februar 2004
- /4/ Lynettefællesskabet I/S
Estimering af mængder og koncentrationer af antibiotika afledt fra hospitaler og den primære sundhedssektor i Lynettefællesskabets kloakplande.
Rapport udarbejdet af DHI - Institut for Vand og Miljø. Marts 2005
- /5/ Lynettefællesskabet I/S
Visualisering af antibiotikabelastning og risiko for selektion af resistente bakterier. Dokumentation for databasen: Antibiotics
Rapport udarbejdet af DHI, maj 2006
- /6/ Lynettefællesskabet I/S
Måleprogram for antibiotikaresistens og udvalgte antibiotika i spildevand fra Hvidovre Hospital og fra Renseanlæg Damhusåen
Rapport udarbejdet af DHI, april 2007
- /7/ Miljøstyrelsen
Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden.
Miljøprojekt, Nr. 1189, 2007
- /8/ Miljøstyrelsen
Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet
Miljøprojekt Nr. 661, 2002



- /9/ Nakada N, Shinohara H, Murata A, Kiri K, Managaki S, Sato N and Takada
Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant
Water Research, Volume 41, Issue 19, November 2007, pp. 4373-4382
- /10/ Danmarks Meteorologiske Institut. Ugeberetning – uge 47 og 48 – 2007
- /11/ Arbejdstilsynet
Arbejde med cytostatika
AT-vejledning D.2.12, december 2004
<http://www.at.dk>
- /12/ DANMAP 2006
Antibiotikaforbrug og – resistens
www.danmap.org/
- /13/ EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
Draft note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use (December 2006).
www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf
- /14/ FASS
Lægemedelportal der drives af Lægemedelindustriforeningen, LIF, som er brancheforening for lægemiddelproducenter i Sverige
www.fass.se
- /15/ Jekel M., and Putschew A. (2002)
Iodinated X-ray Contrast Media
Published in: Reemtsma T. and Jekel M.: Organic Pollutants in the Water Cycle- Properties, Occurrence, Analysis and Environmental Relevance of Polar Compounds. Page 87-98 (2002)
- /16/ Telefonisk kontakt til Radiologisk afdeling Rigshospitalet november, 2007
- /17/ EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
Draft note for guidance on environmental risk assessment of medicinal products for human use (December 2006).
www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf
- /18/ Mogensen, B., Bossi, R., Kjær, J., Juhler, R. & Boutrup, S. 2007
Lægemedler og triclosan i punktkilder og vandmiljøet NOVANA-Screeningsundersøgelse.
Danmarks Miljøundersøgelser, Aarhus Universitet.
Faglig rapport fra DMU nr. 638.
<http://www.dmu.dk/Pub/FR638.pdf>
- /19/ Johansson M., Lindberg R., Wennberg P., Tysklind M. (2003)
Screening av antibiotika i avloppsvatten, slam och fisk under 2002/2003
Retningslinjer fra nationale miljøövervakning – Naturvårdsverket, 2003



- /20/ Lægemiddelstyrelsen
Produktresuméer for lægemidler
Tilgængelig på
<http://www.produktresume.dk/docushare/dscgi/ds.py/View/Collection-96>
- /21/ Verstrate W. and Pauwels B.
The treatment of hospital wastewater: an appraisal
Health Stream Literature Summary - Issue 46 - June 2007
Journal of Water & Health, 4 (4) 405-416
- /22/ Telefonisk kontakt til Farmaceutisk sekretær i Region Hovedstadens Lægemiddelkomité, Apotekets Information, Region Hovedstadens Apotek, januar 2007
- /23/ Ayscough, N. J., J. Fawell, G. Franklin and W. Young (2002)
Review of Human Pharmaceuticals in the Environment
R&D Technical Report P390, ISBN: 1 85705 411 3, Environmental Agency, UK



B I L A G A

***Analyseresultater og -rapport for målinger af
lægemiddelstoffer i udløbsprøver
fra Renseanlæg Lynetten – uge 47 og 48, 2007***



Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V.

IUTA · Bliersheimer Straße 60 · 47229 Duisburg

DHI Water · Environment · Health
Ulf Nielsen
Agern Allé 5
DK – 2970 Hørsholm
Danmark



Vorstand:
Prof. Dr.-Ing. K. G. Schmidt
Vorsitzender + Geschäftsführer
Dr.-Ing. St. Haep
Stellv. Vorsitzender + Geschäftsführer
Dr.-Ing. E. Erich
Geschäftsführer
Dipl.-Ing. J. Schiemann
Geschäftsführer
Dipl.-Volksw. G. Schöppe
Geschäftsführer

Dr.rer.nat. Jochen Türk
S 2 – Research Analysis
Telefon (02065) 418-179
Telefax (02065) 418-211

E-mail: tuerk@iuta.de
Internet: <http://www.iuta.de>
Datum: 01.02.2008 Tü-Ba

Report No. S 2 - 08/005

Institute of Energy and
Environmental Technology
S 2 – Research Analysis
Bliersheimer Str. 60
47229 Duisburg
Germany

Parameters	Gentamicin, Vancomycin, Amidotrizoic acid, Iopromide, Iopamidole, Iomeprole, Cyclofosfamide, Ifosfamide, Methotrexat, Etoposide, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sulfamethoxazole, Trimethoprim and Carbamazepine
Type of sample	water samples
Sample arrival	11.12.2007
Number of samples	2 mixed samples Sample 1 was mixed out of 4 samples from 20.11.-24.11.07 – week 47 Sample 2 was mixed out of 5 samples from 26.11.-02.12.07 – week 48
Period of analysis	12.12.2007 – 11.01.2008
Analysis:	Sample clean-up and enrichment was done by SPE. The analysis was done by LC-MS/MS.



2. Results

Sample name DHI	Sample 1, week 47 - 2007	Sample 2, week 48 - 2007
Sample No. IUTA	M 071211/05	M 071211/06
	µg/L	µg/L
Gentamicin	< 0.05	< 0.05
Vancomycin	< 0.2	< 0.2
Amidotrizoic acid	< 0.05	< 0.05
Iopromide	0.24	0.19
Iopamidole	2	2.7
Iomeprole	1.6	2.2
Cyclofosfamide	0.009	0.007
Ifosfamide	0.013	0.008
Methotrexat	< 0.05	< 0.05
Etoposide	< 0.005	< 0.005



Sample name DHI	Sample 1, week 47 - 2007	Sample 2, week 48 - 2007
Sample No. IUTA	M 071211/05	M 071211/06
	µg/L	µg/L
Cefuroxim	0.78	0.82
Ciprofloxacin	0.18	0.18
Ofloxacin	< 0.01	< 0.01
Sulfamethoxazole	0.38	0.38
Trimethoprim	0.14	0.14
Carbamazepine	0.66	0.41



3. Remarks none

Institute of Energy and
Environmental Technology

Dr.rer.nat. J. Türk
(Head of laboratory)

Dr.-Ing. St. Haep
(CEO)

Notes according to DIN EN ISO 17025 (compliance with regulatory and safety requirements on the operation of laboratories)

1. Analytical results only refer to the samples mentioned in this report.
2. This report of analysis may not copied in extracts without written authorization.
3. Samples will be kept as retain sample for three months.

Bankverbindung
National Bank Essen
BLZ 360 200 30
Kto.-Nr. 541 524
IBAN Nr.: DE 90 360 200 300 000 541 524
Swift-Code: NB AG DE 3E

ID-Ust-Nr. VAT-DE 121 321 445
Vereinsregister VR 2872, Duisburg
Umsatzsteuer-Nr.: 134/5743/0340

Bekanntgegebene Messstelle für
Messungen/Untersuchungen nach:
§§ 26, 28 BImSchG
Zertifizierter Entsorgungsbetrieb
Zugelassene Prüfstelle im Sinne
TA Luft 5.4.8.10.3, 5.4.8.11.3



B I L A G B

Anvendte kemikalier og analysemetoder



Anvendte kemikalier og analysemetoder oplyst af IUTA

Chemicals

Acetonitrile (HPLC-grade) and MeOH (picograde) were purchased from LGC Promochem (Wesel, Germany). High-purity water was prepared by a Millipore Elix 10-Milli Q water purification system (Millipore, Eschborn, Germany).

Reference compounds and formic acid were delivered from Sigma-Aldrich (Taufkirchen, Germany) and LGC Promochem (Wesel, Germany). Stock solutions (0.25 – 0.5 g/L) were prepared in acetonitrile-water (1:1, v/v) and stored at 4°C for 3 months. The calibration standards were dissolved in deionized water.

Solid phase extraction, method 1 – ENV+-

ENV+ - SPE cartridges from Isolute (500 mg/6 mL, Grellingen, Germany) were conditioned with 5 mL methanol and 5 mL deionized water. A solid phase extraction manifold (Baker, Deventer, The Netherlands) with a PTFE stopcock and needles was used.

The water samples (100 mL) were adjusted to pH 7 and passed through the cartridge with a flow rate of approximately 5 mL/min and dried for 5 min by sucking air through the column.

The iodated contrast media were eluted with 9 mL methanol. These extracts were dried in a gentle nitrogen stream and redissolved in 1 mL ammonium acetate (10 mmol/L). Prior to injection, the extracts were filtered through a 0.45 µm regenerated cellulose syringe filter (Schleicher & Schuell, Dassel, Germany).

Solid phase extraction, method 2 – Strata X-

Strata X - SPE cartridges from Phenomenex (200 mg/6 mL, Aschaffenburg, Germany) were conditioned with 5 mL methanol and 5 mL deionized water at pH 3. A solid phase extraction manifold (Baker, Deventer, The Netherlands) with a PTFE stopcock and needles was used.

The water samples (100 mL) were adjusted to pH 3 and passed through the cartridge with a flow rate of approximately 5 mL/min and dried for 5 min by sucking air through the column. The pharmaceuticals were eluted with 9 mL methanol. These extracts were dried in a gentle nitrogen stream and redissolved in 1 mL deionized water:acetonitrile:formic acid (94.9:5:0.1, v/v/v).

Prior to injection, the extracts were filtered through a 0.45 µm regenerated cellulose syringe filter (Schleicher & Schuell, Dassel, Germany).



Solid phase extraction, method 3 – widepore CBX-

Because of absorption effects the sample and all materials must be done of PE- or PTFE-Materials.

WP CBX - SPE cartridges from Baker (200 mg/6 mL, Deventer, The Netherlands) were conditioned with 2 mL methanol and 2 mL deionized water. A solid phase extraction manifold (Baker, Deventer, The Netherlands) with a PTFE stopcock and needles was used.

The water samples (100 mL) were adjusted to pH 7 and passed through the cartridge with a flow rate of approximately 5 mL/min and dried for 5 min by sucking air through the column.

The pharmaceuticals were eluted with 3 mL methanol:acetic acid (90:10, v/v). These extracts were dried in a gentle nitrogen stream and redissolved in 0.5 mL HFBA solution (5 mmol/L).

Prior to injection, the extracts were filtered through a 0.45 µm regenerated cellulose syringe filter (Schleicher & Schuell, Dassel, Germany).

Analytical methods

An Agilent 1100 binary pump with a HTS-PAL autosampler (CTC Analytics, Zwingen, Switzerland) equipped with a stack cooler for sample storage at 4°C until injection was used for separation of the compounds.

Separation of iodated contrast media was done on a 3 x 50 mm Zorbax SB-C18 HPLC column (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) with an acetonitrile-water (each with 0.1 % HCOOH) gradient.

Separation of the pharmaceuticals from method 2 was done on a 3 x 50 mm Shim-Pack XT-ODS HPCL column (Shimadzu, Duisburg, Germany) with an acetonitrile-water (each with 0.1 % HCOOH) gradient.

For method 3 a 3x50 mm OmniSher3 C18 with an acetonitrile-water (each with 0.1 % HCOOH) gradient was used. Quantification was done with an API 3000 triple quadrupole mass spectrometer (Applied Biosystems, Darmstadt, Germany) equipped with TurboIonSpray™ interface operating at 450°C in positive and negative mode with ion spray probe voltages of 5000 V and -4500 V.

For measurements in positive and negative mode in one experiment, a settling time of 700 ms was adjusted. The parameter settings for nebulizer, curtain and collision gases (nitrogen each) were 12, 14 and 6 arbitrary units, respectively. Orifice and focusing ring voltage were optimized by continuous flow experiments (table 1).

The analytes were detected by multiple reactions monitoring (MRM). The pause time was set at 5 ms and the dwell times at 100 ms.



Table 1: MS-Parameter (tilsendt fra IUTA)

	Q/V ¹	Q ₁ [amu]	Q ₃ [amu]	DP [V]	FP [V]	CE [eV]	CXP [V]	Method No.	LOQ [ng/L]
Amidoirizoic acid	Q	615	361	86	330	25	26	1	0.05
	V	615	233	86	330	53	18		
Iomeprole	Q	778	405	101	360	57	32	1	0.05
	V	778	532	101	360	43	38		
Iopamidole	Q	778	558	101	375	33	40	1	0.05
	V	778	386	101	375	55	26		
Iopromide	Q	792	573	101	370	35	36	1	0.05
	V	792	559	101	370	43	40		
Capecitabine	Q	360	244	51	200	17	16	2	0.01
	V	360	174	51	200	31	12		
Carbamazepine	Q	237	194	91	120	25	14	2	0.005
	V	237	192	91	120	27	12		
Cefuroxim	Q	423	207	-51	-320	-18	-15	2	0.02
	V	423	318	-51	-320	-12	-9		
Ciprofloxacin	Q	332	288	56	340	27	20	2	0.01
	V	332	245	56	340	33	20		
Ciprofloxacin 3C13	Q	336	291	86	370	25	22	2	IS
Cyclofosfamid d6	Q	267	140	56	270	33	10	2	IS
Cyclofosfamid	Q	261	140	61	320	37	16	2	0.001
	V	261	233	61	320	31	8		
Etoposid	Q	589	229	16	130	21	16	2	0.005
	V	589	185	16	130	47	12		
Ifosfamid	Q	261	92	36	200	37	10	2	0.001
	V	261	154	36	200	33	10		
Methotrexat	Q	453	324	-61	-320	-30	-19	2	0.05
	V	453	174	-61	-320	-30	-19		
Ofloxacin	Q	362	318	61	340	27	24	2	0.01
	V	362	261	61	340	39	14		



Table 1: MS-Parameter - continued

	Q/V^1	Q_1 [amu]	Q_3 [amu]	DP [V]	FP [V]	CE [eV]	CXP [V]	Method No.	LOQ [ng/L]
Sulfamethazine 13C6	Q	285	124	46	190	35	8	2	IS
Sulfamethoxazole	Q	254	156	56	350	23	19	2	0.02
	V	254	92	56	350	39	6	2	
Trimethoprim	Q	291	230	56	320	33	14	2	0.001
	V	291	261	56	320	35	20	2	
Gentamicin	Q	478	157	101	350	31	10	3	0.05
	V	478	322	101	350	21	16	3	
Kanamycin	Q	485	163	101	370	35	14	3	IS
Vancomycin	Q	725	144	71	290	21	10	3	0.05
	V	725	100	71	290	61	8	3	

