

Lægemiddelstoffer i spildevand fra Rigshospitalet og Renseanlæg Lynetten



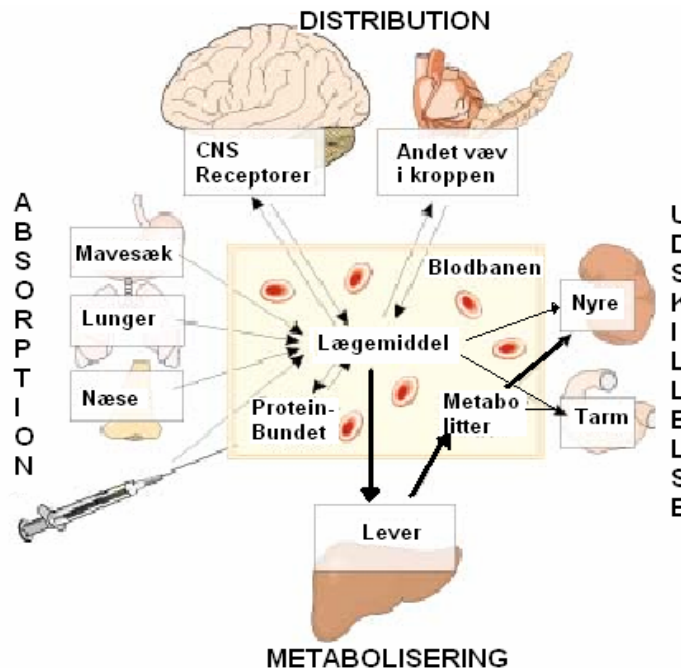
Kildesamarbejdet 21. Maj 2008
Jette Wille Lentz Fredskilde - jwl@dhi.dk



- Baggrund for måling af lægemiddelstoffer i spildevand fra hospitaler
- Resultater fra måleprogram for lægemiddelstoffer i spildevand fra:
 - Rigshospitalet
 - udløbet på Renseanlæg Lynetten



Humane lægemiddelstoffer i spildevand

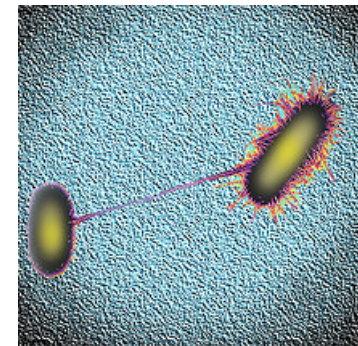
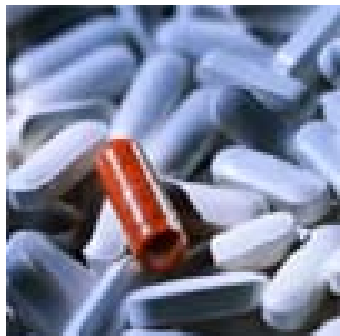


10-95 % Aktivt stof
Aktive/inaktive metabolitter

100 % Aktivt stof

Lægemiddelstoffer virker biologisk aktivt i små mængder; er ofte persistente; til tider giftige, men sjældent bioakkumulerbare (www.fass.se)

Kritiske lægemiddelstoffer



PBT, CMR og Resistensfremmende egenskaber (Res)

14 lægemiddelgrupper - 1138 aktive lægemiddelstoffer, hvoraf stort set alle anvendes på hospitaler.
Udvælgelse af lægemiddelstoffer – ”hospitalsspecifikke lægemidler” eller ud fra stort forbrug

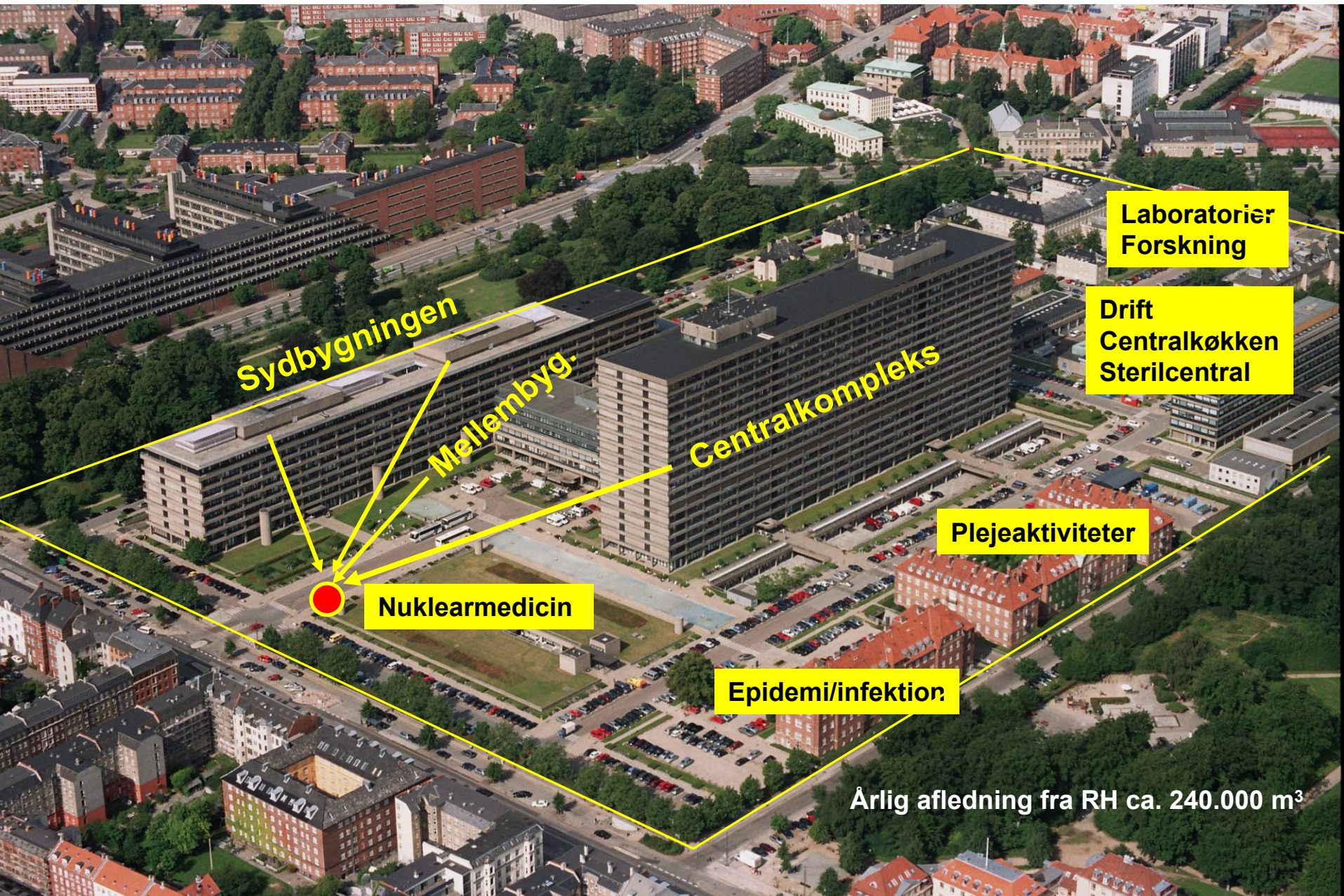
NSAID og CNS-midler (smertestillende) (P)

Kontraststoffer (P)

Cytostatika (PT;CMR;Res)

Antibiotika (P;M;Res)





Sydbygningen

Mellembyg-

Centralkompleks

Nuklearmedicin

Epidemi/infektion.

Plejeaktiviteter

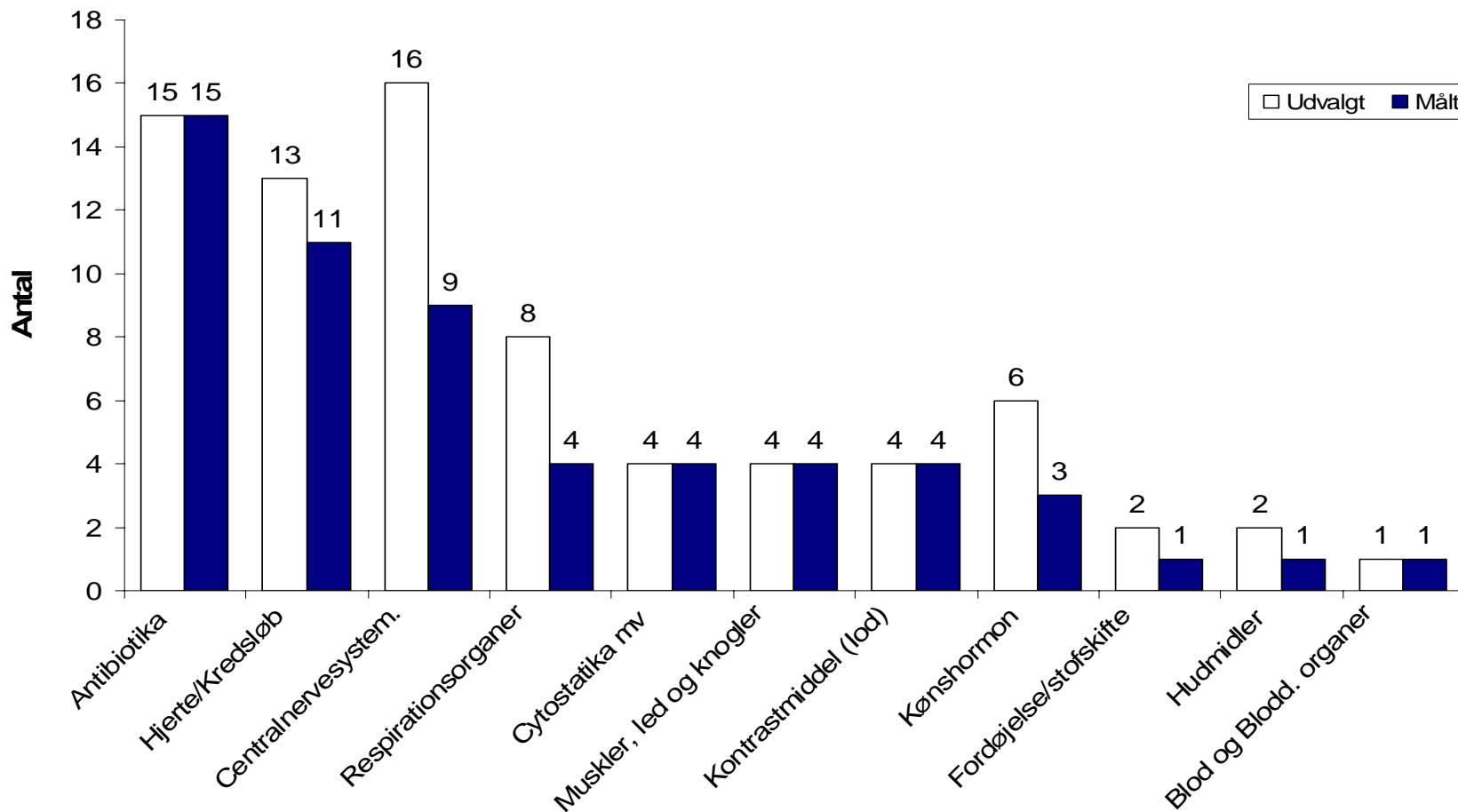
Laboratorier
Forskning

Drift
Centralkøkken
Sterilcentral

Årlig afledning fra RH ca. 240.000 m³

Spildevandsundersøgelse RH 2007

Screening for 75 lægemiddelstoffer - heraf kunne 57 måles i koncentrationer > LQD



Miljøstyrelsen



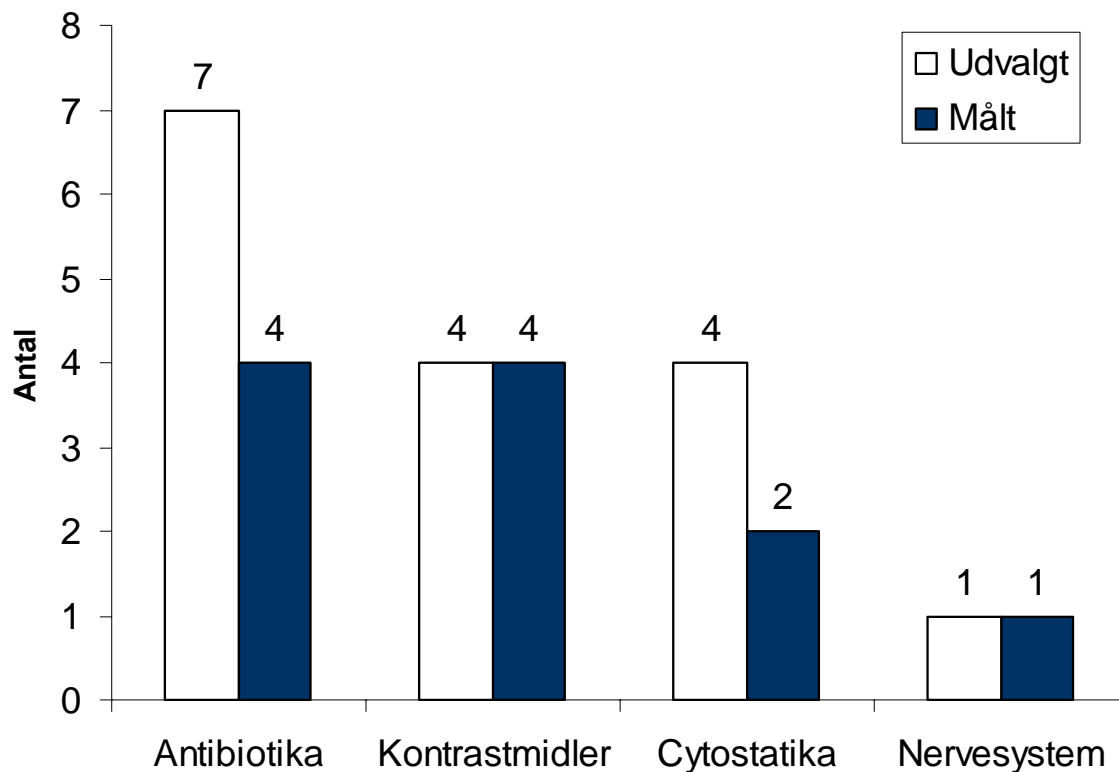
Koncentrationer og mængder afledt fra RH 2007

Lægemiddelgruppe	Aktiv stof	MEC µg/l	Kg
Centralnervesystemet	Paracetamol	888*	213,1
Antibiotikum	Ciprofloxacin	271***	65,0
Antibiotikum	Metronidazol	102*	24,5
Kontrastmiddel (Iod)	Iopromid	86**	20,7
Kontrastmiddel (Iod)	Amidotrizoesäure	45**	10,8
Muskler, led og knogler	Ibuprofen	42,6*	10,2
Kontrastmiddel (Iod)	Iomeprol	37,9**	9,1
Kontrastmiddel (Iod)	Iopamidol	36,4**	8,7
Hjerte kredsløb	Furosemid	9,0*	8,4
Antibiotikum	Sulfametoxazol	22,8***	5,5
Antibiotikum	Sulfamethizol	15,7*	3,8
Antibiotikum	Trimetoprim	10,5***	2,5
Antibiotikum	Vancomycin	8,96**	2,1
Respirationsorganer	Kodein	7,76*	1,9
Antibiotikum	Gentamicin	5,78**	1,4
Hjerte kredsløb	Metoprolol	4,19*	1,0

* Målt på 1 blandprøve; ** gennemsnit af 6 døgnprøver;*** Gennemsnit af 6 døgnprøver samt en 1 blandprøve sammenstukket af de 6 døgnprøver



- 16 lægemiddelstoffer indgik i undersøgelsen af udløbsspildevand fra RL
- Prøverne blev udtaget som døgnprøver over to uger (uge 47 og 48 – 2007)
- Målinger blev gennemført på to blandprøver sammenstukket flowproportionalt – én for hver uge
- 11 lægemiddelstoffer blev målt over detektionsgrænsen



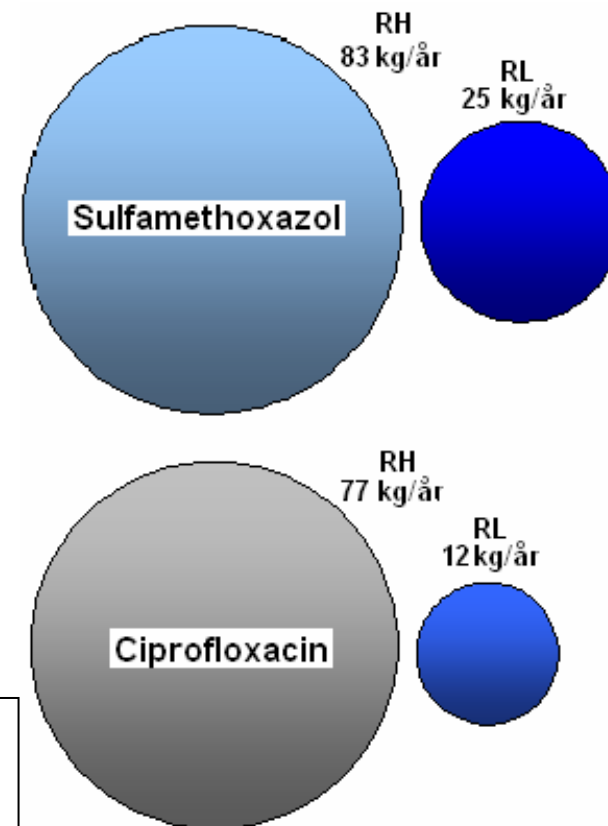
Parametre og analysemetoder

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



Målte (MEC) og beregnede (PEC) antibiotikakoncentrationer i spildevand fra Renseanlæg Lynetten 2007

Antibiotika µg/l	MEC RL-Udløb Uge 47 2007	MEC RL-Udløb Uge 48 2007	PEC _{F_10} RL-Vandomr. 2005
Cefuroxim	0,78	0,82	0,51
Sulfamethoxazol	0,38	0,38	0,18
Ciprofloxacin	0,18	0,18	0,13
Trimetoprim	0,14	0,14	0,05
Gentamicin	<0,05	<0,05	0,007
Ofloxacin	<0,01	<0,01	0,005
Vancomycin	<0,2	<0,2*	0,03

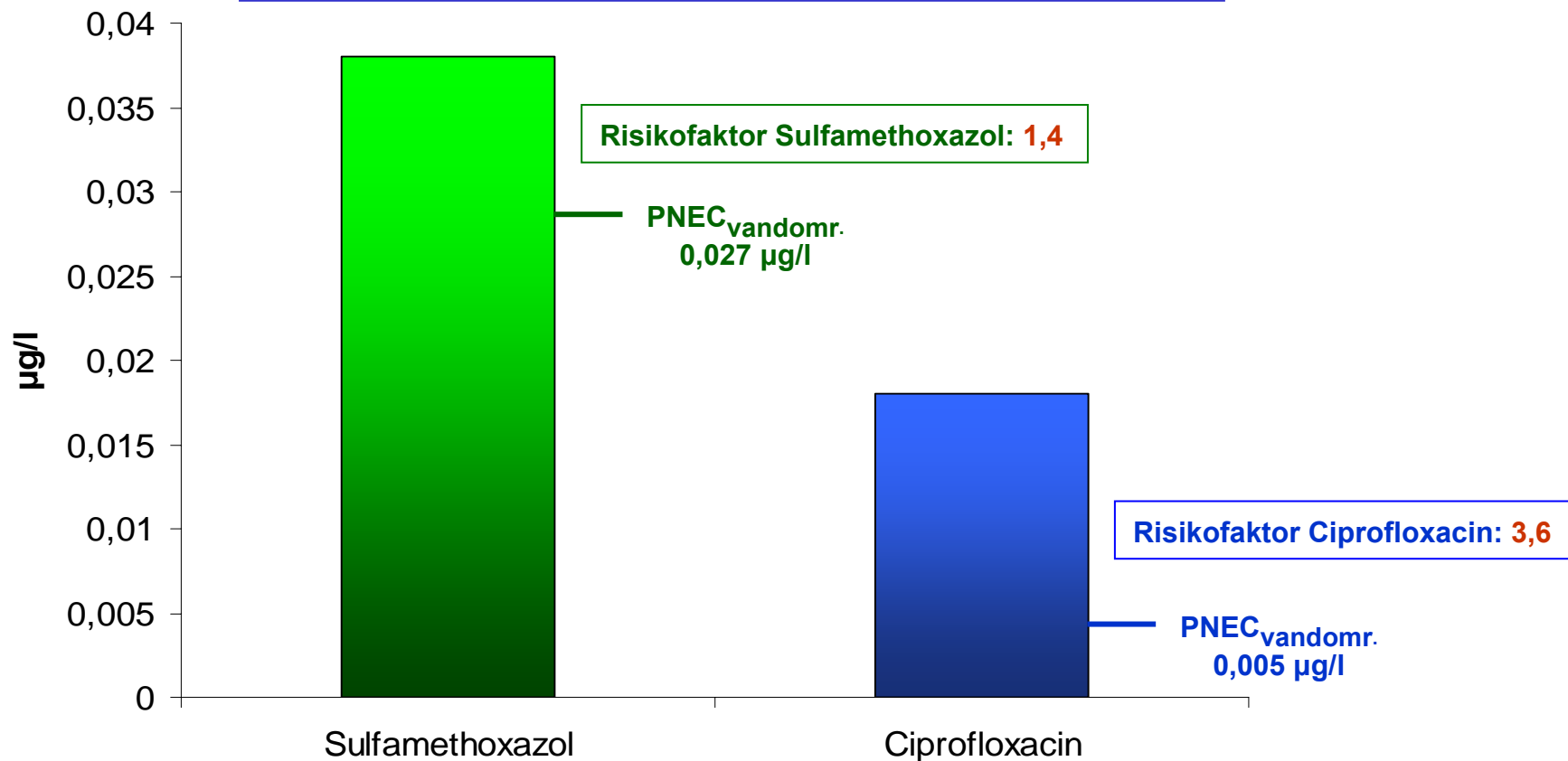


Foruden antibiotika blev der målt høj andel af resistens overfor gentamicin, cefuroxim og ciprofloxacin i spildevandet

Resistens problematikken ifht. det ydre miljø er på den baggrund oplyst i Rigshospitalets antibiotikapolitik



Hvis risikofaktoren: $MEC_{F_{10}}/PNEC_{vandomr.} > 1$
er der risiko for toksisk effekt på vandlevende organismer



Risikofaktoren for trimetoprim og cefuroxim er beregnet til hhv. 0,002 og 0,0009



Miljøstyrelsen



Ioderede kontrastmidler og carbamazepin

Lægemiddelstof	MEC µg/l RL-Udløb Uge 47 - 2007	MEC µg/l RL-Udløb Uge 48 - 2007	MEC µg/l Tysk RA-udløb 2002
Carbamazepin	0,66	0,41	0,8
Iopamidol*	2,2	2,7	4,7
Iomeprol	1,6	2,2	1,3
Iopromid	0,24	0,19	8,1
Amidotrizoat	<0,05	<0,05	4,1

* Midlertidigt udgået fra markedet

Carbamazepin: Teratogent; Persistent – ofte målt i højere koncentration i udløbet end i indløbet. Reproduktionsforstyrrende effekt på dafnier NOEC 25 µg/l (www.mpa.se). PNEC 2,5 µg/l; Årlig udledning ud fra MEC udgør ca. mellem 27 og 43 kg

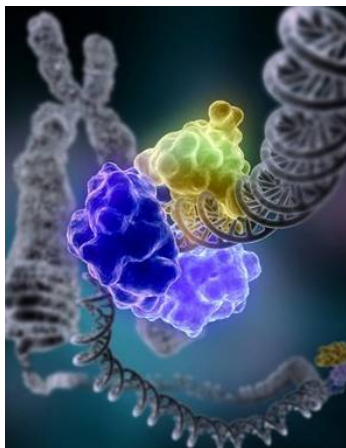
Ioderede kontrastmidler: persistente - *Miljøeffekt ?*

Ud fra MEC udgør den samlede udledning af de tre *ioderede kontrastmidler* til vandmiljøet ca. 300 kg/år (hhv. ca. 160; 124 og 14 kg/år)



Cytostatika

Lægemiddelstof	MEC µg/l RL-Udløb Uge 47 - 2007	MEC µg/l RL-Udløb Uge 48 - 2007
Ifosfamid	0,013	0,008
Cyclofosfamid	0,009	0,007
Methotrexat	<0,05	<0,05
Etoposid	<0,005	<0,005



Miljøoplysninger om cytostatika savnes, men det er kendt at stofferne generelt er carcinogene, mutagene og teratogene (CMR)



Cytostatika

Ifosfamid og Cyclofosfamid blev målt fra både RH og RL

Ifosfamid og Cyclofosfamid er persistente og genotoksiske

Cyclofosfamid: IARC - gruppe 1 karcinogen

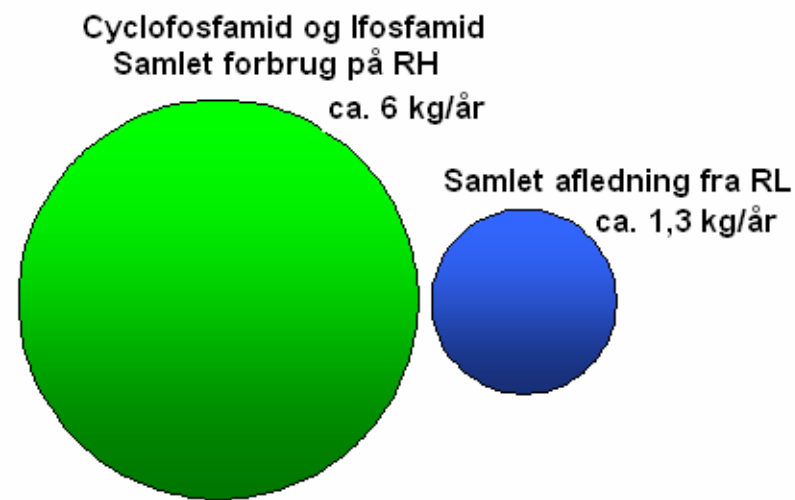
Rigshospitalet udgør ca. 99% af det samlede cyclofosfamid og ifosfamidforbrug i RL's opland

Etoposide og Methotrexate blev ikke målt i udløb fra RL

Etoposide: (IARC- grp. 1 carcinogen):

70% af udskilles indenfor 24 timer; heraf 10% uomdannet og 90% som metabolitten: *Uracilarabinosid*

Methotrexate: Størstedelen udskilles uforandret indenfor 24 timer – indeholder 25 mg methotrexat /ml



Måling af spildevand på Rigshospitalet

- Høj andel af resistens i spildevandet
- 75% af de undersøgte lægemiddelstoffer blev fundet i spildevandet
- Både resistensandele og de målte koncentrationer følger typisk forbruget
- Rigshospitalet udgør for visse lægemiddelgrupper tæt på 90% af bidraget til RL

Måling af udløbsspildevand fra Renseanlæg Lynetten

- Lave, men målbare koncentrationer af persistente og potentielt miljøskadelige lægemiddelstoffer – herunder ioderede kontrastmidler samt visse genotoksiske antibiotika, cytostatika, og et antiepileptikum (carbamazepin)
- Ciprofloxacin og sulfamethoxazol blev målt i koncentrationer over effektniveauet for toksiske effekter på vandlevende organismer



Perspektiver

Muligheder for begrænsning af lægemiddelstoffer i spildevand

- Urinseparation
- Særskilt kloaksystem med mulighed for afskæring af spildevandsstrømmen
- Opsamling direkte fra patienter fx. Kontrastmidler
- Ændring og oplysning om ordination af kritiske lægemidler



Barrierer for det videre arbejde med lægemiddelstoffer

- Begrænset viden om skæbne af mange lægemiddelstoffer og -metabolitter
- Begrænset viden om miljøeffekter af mange lægemiddelstoffer og -metabolitter
- Begrænsede analysemuligheder
- Begrænset viden om forbrug af visse lægemidler
- Behov for dialog mellem miljø- og sundhedsmyndigheder for at sikre en registrering der kan anvendes til mængdeberegninger og vurdering af lokale lægemiddelbelastninger
- Konstante ændringer på lægemiddelmarkedet

