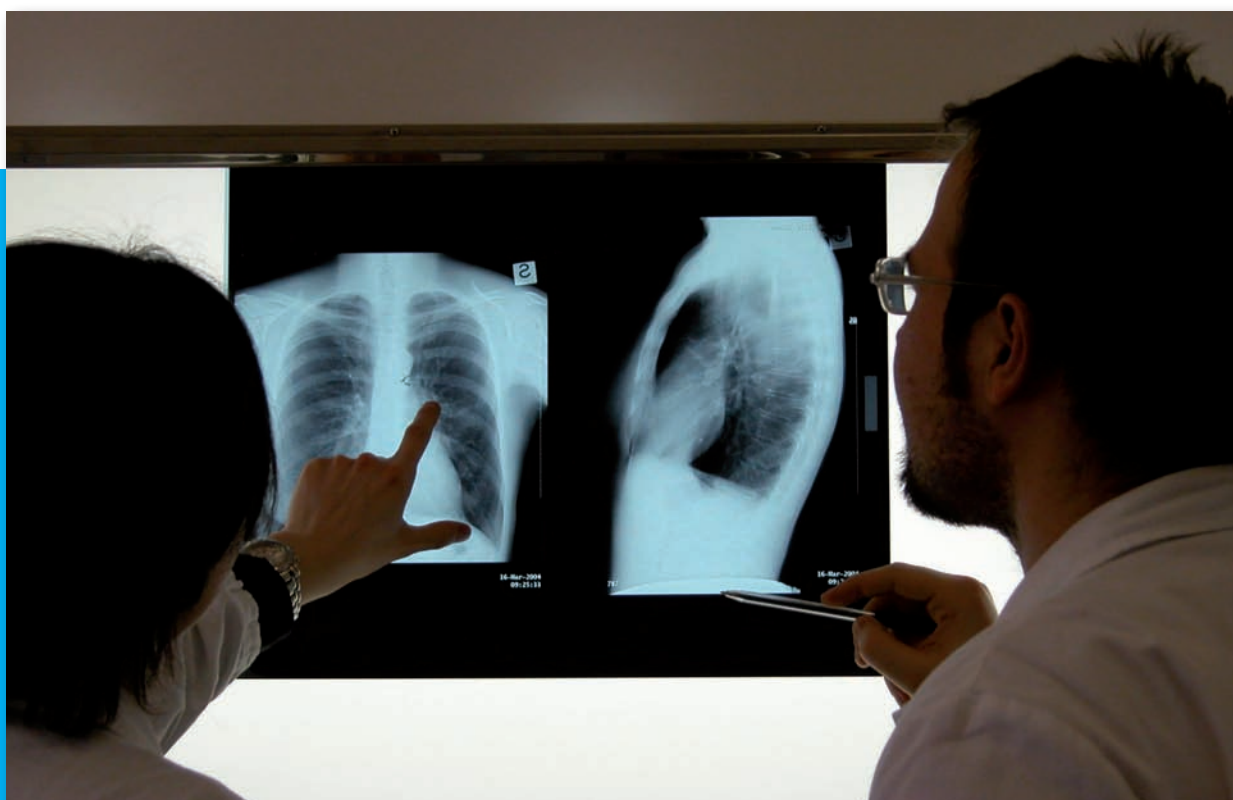


Aantasting van de toestand van het water van de Rijn door jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in cijfers

Data, feiten en strategieën voor mogelijke oplossingen



Verslag van een IAWR-studie

Samenvatting

In deze studie wordt de sterk gevarieerde en gecompliceerde problematiek van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bekeken tegen de achtergrond van de uitwerking die het gebruik ervan heeft voor het stroomgebied van de Rijn en de daarin gevestigde drinkwaterbedrijven. In dit verslag wordt beknopt weergegeven wat de huidige kennis van zaken is omtrent de eigenschappen, de toepassingen in kwestie, de manier van opereren bij het zuiveren van afvalwater, in het milieu en bij de bereiding van drinkwater. Daarnaast worden er aanknopingspunten gegeven voor het reduceren van het gehalte jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de waterkringloop en meer in het bijzonder in de natuurlijke bronnen van ruwwater die gebruikt worden voor de winning van drinkwater. Belangrijke bevindingen van deze studie zijn:

- Het gebruik van contrastmiddelen is in Duitsland geregeld via de geneesmiddelenwet. In andere Europese landen zijn contrastmiddelen geclassificeerd als medicinale producten.
- Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen worden gebruikt bij onderzoek door middel van röntgencomputer-tomografie (CT). Bij onderzoek door middel van magneetresonantietomografie (MRI) worden geen geïodeerde verbindingen gebruikt.
- Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen worden toegediend in doses van meerdere grammen per röntgenonderzoek; ze worden in de regel binnen 24 uur weer uitgescheiden via de urine.
- In Duitsland vinden er jaarlijks plusminus 2,4 miljoen röntgenonderzoeken plaats waarbij er gebruik wordt gemaakt van contrastmiddelen.
- De kosten voor een CT-onderzoek bedragen gemiddeld rond de 75 euro.
- De belangrijkste jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zijn amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol en jopromide.
- De acute toxiciteit van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen is gering.
- Voor amidotrizoïnezuur en jopamidol is door het Duits milieu-agentschap ter oriëntatie en met het oog op de gezondheid voor drinkwater een waarde gepubliceerd van 1 µg/l.
- De jaarlijkse gebruikshoeveelheden van alle jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij elkaar liggen in Duitsland op rond de 350 ton; van al deze verbindingen komt jomeprol in de grootste hoeveelheden voor.
- Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zijn zeer polaire, deels ionische verbindingen met een zeer hoge oplosbaarheid in water en een lage octanol-water-partiticoëfficiënt.
- Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen komen in de waterkringloop terecht door de excretie van preparaten die zijn toegediend bij röntgenonderzoek; het gehalte aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de urine ligt gemiddeld op 20 tot 60 mg/l; afvalwater van productiefaciliteiten en afvallozing spelen slechts een ondergeschikte rol.

- Bij de conventionele zuivering van afvalwater worden jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen niet volledig verwijderd; amidotrizoïnezuur en jopamidol worden in de regel niet geëlimineerd, terwijl de concentraties johexol, jomeprol en jopromide voor een deel worden verlaagd.
- In de biologische fase van conventionele zuiveringsinstallaties vindt geen mineralisatie plaats van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen, maar vormen zich in de regel transformatieproducten die eveneens terecht komen in het milieu en waarvan er enkele inmiddels in het drinkwater konden worden aangetoond.
- Ook met verdergaande procedures voor de zuivering van afvalwater, zoals adsorptie aan actief kool en oxidatie met ozon, kunnen de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen niet verwijderd worden.
- Reductieve dehalogenering met elementair ijzer is een veelbelovende mogelijkheid voor het verwijderen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen; deze procedure is toe te passen voor sterk geconcentreerde oplossingen en urine; door de omzetting met ijzer komt het tot dejodering van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (een proces dat in het aquatisch milieu natuurlijk ook plaatsvindt onder reductatieve redox-omstandigheden).
- De meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA tonen aan dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen vrijwel overal in het Bodenmeer, de Rijn en de Main voorkomen. De soorten die in de hoogste concentraties voorkomen zijn amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol en jopromide. Gemiddeld liggen de concentraties daarvan tussen de 0,01 en de 0,5 µg/l. Daarmee behoren de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen tot die antropogene organische sporenstoffen die in ongemengde vorm in de sterkste concentraties in de oppervlaktewateren voorkomen. De streefwaarde van het Europees Rivierwatermemorandum van de IAWR van 0,1 µg/l wordt door een groot aantal röntgencontrastmiddelen deels duidelijk overschreden.
- Bij bodemfiltratie worden jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen onder aerobe omstandigheden slechts weinig, onder anoxische en anaerobe omstandigheden daarentegen vrijwel volledig verwijderd; bij microbiologische afbraak vindt er geen volledige mineralisatie plaats, maar komt het tot de vorming van stabiele transformatie producten.
- Ozonatie en actief-koolfiltratie zijn niet de geschikte technische methodes om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij de bereiding van drinkwater te verwijderen.
- Van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kunnen in drinkwater sporen worden aangetoond wanneer ruwwater waar afvalwater in terecht is gekomen wordt gebruikt voor de winning van drinkwater.
- Voor het verminderen van de invoer van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het milieu zijn er diverse mogelijkheden; de verbetering van de zuivering van afvalwater door in de rioolwaterzuiveringsinstallaties een vierde-trapszuivering in te voeren, is doordat de röntgencontrastmiddelen zo slecht te verwijderen zijn even weinig effectief als het invoeren van een milieulabel voor geneesmiddelen zou zijn.
- De meestbelovende benadering is daarom de separate opvang en behandeling van de urine van patiënten; patiënten worden in het ziekenhuis of de praktijk van de radioloog urine-opvangzakken meegegeven, waarin de urine in de eerste 24 uur moet worden verzameld.
- De behandeling van de urine van de patiënt kan zowel centraal, na het inzamelen van de teruggebrachte zakken, als decentraal geschieden.

- Decentraal kan de behandeling van de urine echter ook plaatsvinden in de urinezakken zelf, door gebruik te maken van elementair ijzer, waarna de zakken zodra er een reactie van de stoffen heeft plaatsgevonden door het toilet kunnen worden gespoeld.
- Een decentraal alternatief is om de urine te fixeren in de zakken met gebruikmaking van superabsorberende polymeren, waarna die worden meegegeven met het huisvuil en ze uiteindelijk naar de vuilverbranding gaan.
- Om te komen tot een praktische toepassing van dit alles moeten de meestbelovende opties besproken en afgestemd worden met alle betrokkenen.

Colofon

Opdrachtgever IAWR Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet



Uitvoering DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW)



Bewerking Prof.dr. Heinz-Jürgen Brauch
Dr. Frank Sacher
Astrid Thoma, geo-ecoloog

Projectleider IAWR Dr. Carsten K. Schmidt (ARW)

Karlsruhe, 31 oktober 2014

Dit rapport is gratis te downloaden via de website www.riwa.org. Desgevraagd kan het worden geprint na bestelling via riwa@riwa.org ("printing on demand"). Voor de kosten hiervan wordt verwezen naar onze website.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	7
2	Toepassingen en eigenschappen van röntgencontrastmiddelen	9
2.1	Radiologisch onderzoek	9
2.2	De toepassing van röntgencontrastmiddelen	12
2.3	Gebruikte verbindingen	15
2.4	Farmacokinetica van röntgencontrastmiddelen	20
2.5	Toxicologische eigenschappen	21
2.6	Beoordeling vanuit het perspectief van de drinkwatervoorziening	22
2.7	Gebruikshoeveelheden	23
2.8	Fysische en chemische eigenschappen	27
2.9	Routes naar de waterkringloop	32
3	Het gedrag van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij de zuivering van afvalwater	34
3.1	Conventionele zuivering van afvalwater	34
3.2	Verdergaande zuiveringsmethoden voor afvalwater met actieve koolstoffen of ozon	36
3.3	Overige behandelingen	37
3.4	Separate behandeling van urine en hooggeconcentreerde oplossingen	37
3.5	Reductieve dehalogenering met elementair ijzer	38
4	De aanwezigheid van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in Bodenmeer, Rijn en Main	42
5	De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij de bereiding van drinkwater	53
5.1	Bodemfiltratie	53
5.2	Ozonatie	54
5.3	Adsorptie via actief kool	55
5.4	Overige bereidingsmethodes	58
5.5	De betekenis van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen voor de drinkwatervoorziening	59
6	Mogelijke maatregelen	60
6.1	In de literatuur beschreven maatregelen	61
6.2	Aanbevelingen	66
7	Literatuur	68

Inleiding

Het winnen van drinkwater uit oppervlaktewater met gebruikmaking van zo natuurlijk mogelijke zuiveringsmethoden is voor de IAWR een speerpunt. Een preventieve bescherming van de wateren, zoals bijvoorbeeld wordt geëist in het Europees Rivierwatermemorandum, is een belangrijk onderdeel van de langetermijnstrategie om dit doel te bereiken (IAWR 2013). Vandaar dat het in het bijzonder van belang is om stoffen die de samenstelling van het gewonnen drinkwater nadelig kunnen beïnvloeden, met geschikte maatregelen weg te houden van de bronnen. De noodzakelijke maatregelen hiervoor dienen bij voorkeur genomen te worden bij de bron. Stoffen die voor problemen zorgen bij de drinkwatervoorziening zouden niet gebruikt moeten mogen worden en vervangen dienen te worden door alternatieven met eigenschappen die het milieu beter ontzien. Technische maatregelen voor het achterhouden en verwijderen van deze stoffen, zouden reeds op de locatie waar het gebruik ervan plaatsvindt moeten worden getroffen, dus voordat ze in de waterkringloop terecht kunnen komen. Gebruikers die er het hunne toe kunnen bijdragen om het lozen van ongewenste stoffen in de wateren te doen verminderen, moeten zo goed mogelijk worden geïnformeerd over de maatregelen die daarvoor het best geschikt zijn.

Het voorkomen van antropogene, onnatuurlijke organische verbindingen in de waterkringloop, en dan vooral in de bronnen van drinkwater, is tegen deze achtergrond bezien voor de IAWR van eminent belang. De afgelopen jaren is in de discussie over de zogeheten sporenstoffen zoals die in het openbaar en in de diverse wetenschappelijke fora gevoerd is, de focus vooral komen te liggen op geneesmiddelrestanten (Sacher 2006). Mede door het beschikbaar komen van nieuwe technieken voor analyse, zoals door het koppelen van gegevens afkomstig uit de vloeistofchromatografie en de tandem-massaspectrometrie, is het mogelijk geworden in veel trajecten van de waterkringloop geneesmiddelrestanten aan te tonen. Het lozen daarvan in het aquatisch milieu gebeurt voornamelijk via het afvalwater van huishoudens. Gezien hun negatieve eigenschappen, zoals een hoge persistentie in combinatie met een grote polariteit en mobiliteit, worden ze in onvoldoende mate uit het milieu verwijderd. Gevolg is dat sporen van geneesmiddelrestanten aantoonbaar voorkomen in diverse drinkwatermonsters.

Tot de geneesmiddelen die het vaakst en in de hoogste concentraties zijn gevonden in afvalwater, in het oppervlaktewater, in het grondwater en gedeeltelijk ook in het drinkwater, behoren de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Sacher et al. 2005). Contrastmiddelen zijn bedoeld om van organen die normaal niet goed zichtbaar zijn (bijvoorbeeld bloedvaten, gewrichtsholten, bronchi of interne organen) toch een duidelijk beeld te krijgen. Doordat röntgenstralen daar sterker door geabsorbeerd worden dan door het omliggende weefsel, wordt een contrast verkregen dat daar sterk genoeg voor is. Ze mogen zelf geen farmacodynamische effecten hebben en moeten voor het lichaam goed te verdragen zijn. De substanties worden bij een röntgenologisch onderzoek toegediend in doses van maximaal 100 g per patiënt en per toepassing. De hoeveelheid jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen die in een land als Duitsland ten behoeve van medische diagnose wordt gebruikt, ligt op circa 350 ton per jaar. Het gebruik vindt zowel in klinieken als in de eigen praktijk van radiologen plaats.

Bij de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen gaat het om derivaten van tri-joodbenzeen. Men spreekt wel van ionische en niet-ionische contrastmiddelen. Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen hebben altijd een grote stabiliteit en zijn goed oplosbaar in water, zodat ze niet door het lichaam in de stofwisseling worden opgenomen en snel weer kunnen worden uitgescheiden. Tot de bekendste voorbeelden behoren amidotrizoïnezuur, jopromide, jomeprol en jopamidol. In deze studie wordt de sterk gevarieerde en gecompliceerde problematiek van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bekeken tegen de achtergrond van de uitwerking die het gebruik ervan heeft voor het stroomgebied van de Rijn en de daarin gevestigde drinkwaterbedrijven. In dit verslag wordt beknopt weergegeven wat de huidige kennis van zaken is omtrent de eigenschappen, de toepassingen in kwestie, de manier van opereren bij het zuiveren van afvalwater, in het milieu en bij de bereiding van drinkwater.

Daarnaast zullen aanknopingspunten worden gegeven voor het reduceren van het gehalte jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de waterkringloop en meer in het bijzonder in de natuurlijke bronnen van ruwwater die gebruikt worden voor de winning van drinkwater. De volgende thema's zullen hierbij in het bijzonder onder de loep worden genomen:

- De toepassingen en gebruikte hoeveelheden van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de praktijk
- Eigenschappen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen
- De betekenis van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen voor de drinkwaterbedrijven
- Kenschets van de kanalen waardoor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de waterkringloop terecht komen
- Beoordeling van de uitslagen van het onderzoek naar jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zoals dat is verricht door de meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA, met commentaar op de ontwikkelingen en trends
- De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij het zuiveren van afvalwater
- De effectiviteit van een vierde-trapszuivering in de behandeling van afvalwater door de gemeenten
- De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij de bereiding van drinkwater
- Kenschets van potentiële maatregelen aan de bron
- Het uitwerken en aanbevelen van een effectieve strategie om te komen tot een reducering van de concentraties in de rivier de Rijn met al zijn zijrivieren

De studie levert op basis van de uitslagen van de meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA, aangevuld met informatie uit de vakliteratuur en onderzoek, een oriëntatie op ter zake van de belangrijkste criteria om te bepalen wat volgens de drinkwaterbedrijven de aanwezigheid van röntgencontrastmiddelen uiteindelijk betekent. Bovendien wordt hier dieper ingegaan op diverse veelbelovende aanknopingspunten en op de mogelijkheden die zich zoal voor de oplossing van het probleem aandienen. Op basis van een globale beoordeling van de nieuwste inzichten fungeert deze studie eveneens als doorgeefluik voor enige fundamentele basiskennis aangaande deze problematiek. Dit maakt dat de studie tevens geschikt is als naslagwerk voor de oriëntatie ten behoeve van van het lobbywerk dat later zal moeten worden verricht. In dit verband heeft de studie ook zijn nut als het erom gaat de belangrijkste partijen die hier ten behoeve van een doeltreffend veranderingsproces zeker bij betrokken moeten worden, vlot te kunnen aanwijzen. Doel van het gehele proces moet zijn de aantasting van de toestand van het water van de Rijn en zijn zijrivieren door jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen op de middellange termijn terug te dringen, teneinde het produceren van drinkwater met gebruikmaking van zo natuurlijk mogelijke zuiveringsmethoden op de lange termijn en duurzaam te kunnen garanderen.

Toepassingen en eigenschappen van röntgencontrastmiddelen

2.1 Radiologisch onderzoek

Radiologie is dat onderdeel van de geneeskunde dat zich bezighoudt met de toepassing van elektromagnetische stralen en mechanische golven ten behoeve van therapieën, het stellen van diagnoses en voor wetenschappelijke doeleinden. Tot de methodes waarmee in de radiologische diagnostiek beelden worden aangemaakt, behoren de projectieradiografie en tomografische technieken als röntgencomputertomografie, sonografie en magneetresonantie-tomografie (Wikipedia 2014). Bij al deze methodes kunnen substanties worden gebruikt die de weergave of de begrenzing van bepaalde structuren vergemakkelijken of die uitsluitel geven over het functioneren van een bepaald systeem. Deze substanties worden contrastmiddelen genoemd. De kosten van de diagnoses die gesteld worden met behulp van röntgenstralen zijn in Duitsland opgelopen van ongeveer vier miljard euro in 1992 tot ruim zeven miljard euro in 2008 (Wikipedia 2014).

Bij de radiografische methoden (ook wel “conventioneel röntgen” genoemd) worden delen van het lichaam van de patiënt vanuit één richting met röntgenstralen beschoten (Wikipedia 2014). Aan de tegenoverliggende zijde wordt de straling met daarvoor geschikte materialen geregistreerd en omgezet in een beeld. Het weefsel dat zich in de bundel van de stralen bevindt, geeft in de projectie het volgende beeld te zien: Botten absorberen meer straling dan de weke delen en werpen daardoor een schaduw; weefsels die met lucht zijn gevuld, zoals de longen, zijn relatief sterk doorlatend. Daardoor wordt daarachter een hogere intensiteit van de stralen geregistreerd. Doordat in de bundel van de stralen verschillende structuren over elkaar heen kunnen liggen, is het dikwijls zinvol om meerdere beelden aan te maken die vanuit een andere hoek worden geprojecteerd.

Röntgencomputertomografie (CT) heeft als voordeel dat het beelden oplevert met een zeer hoge resolutie (Wikipedia 2014). Met korte opnametijden kan ook het maag-darmkanaal als afbeelding worden weergegeven. Geschikt als contrastmiddelen voor de projectieradiografie zijn onoplosbare bariumzouten als suspensie, jodiumverbindingen, lucht en kooldioxide. Bariumzouten worden gewoonlijk toegepast voor het spijsverteringskanaal. Oplosbare jodiumverbindingen en kooldioxide zijn geschikt om te worden geïnjecteerd in vaten, terwijl lucht rectaal kan worden toegepast voor een weergave van de dikke darm. Grootste nadeel van de CT is de relatief hoge belasting met potentieel schadelijke röntgenstralen, vooral bij uitgebreidere onderzoeken. Deze negatieve eigenschap van CT valt vooral op als het wordt vergeleken met magneetresonantietomografie (MRI), die geheel zonder stralen werkt. MRI zorgt in de regel voor een beter contrast t.o.v. de weke delen, zonder dat er ioniserende stralen worden toegepast. Daar staat echter tegenover dat er meer tijd en meer apparatuur voor nodig is en het daardoor hogere kosten met zich meebrengt. Bij MRI worden gadolinium- of mangaanverbindingen als contrastmiddelen gebruikt, evenals deeltjes ijzeroxide. De werking daarvan is indirect, aangezien het contrastmiddel zelf geen signaal afgeeft, maar het alleen de intensiteit van de signalen in zijn omgeving beïnvloedt. Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen worden zodoende uitsluitend gebruikt bij CT-onderzoek en niet bij MRI-scans.

In Duitsland staan momenteel circa 325.000 artsen geregistreerd (Radiologie 2014). Daarvan hebben er circa 6800 de opleiding tot specialist in de radiologie voltooid en zijn ze als zodanig werkzaam. Met 2% van het totale artsenbestand vormen de radiologen derhalve een zeer kleine subgroep. Daar heeft zelfs de toename van het aantal van deze specialisten van gemiddeld 15% over de afgelopen tien jaar geen wezenlijke verandering in gebracht. In totaal zijn er circa 3100 vrij gevestigde radiologen. Interessant is dat het aantal radiologen met een eigen praktijk over de afgelopen tien jaar gemiddeld met een kleine 10% is toegenomen, terwijl de radiologen in dienst van ziekenhuizen over dezelfde periode met gemiddeld 24% in aantal zijn teruggelopen (Radiologie 2014). In 2008 beschikten in Duitsland nog 1016

ziekenhuizen over in totaal 1344 computertomografen, en 506 ziekenhuizen over 703 magneetresonantietomografen (Barmer GEK 2011). Op dit moment hebben van de ongeveer 2200 ziekenhuizen in Duitsland er slechts ongeveer 800 nog een eigen afdeling radiologie (Radiologie 2014). De klinische en poliklinische variant raken steeds meer met elkaar vervlochten. Zo bestaan er momenteel ongeveer 423 samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen en radiologen met een eigen praktijk.

Uit een statistiek van Barmer GEK betreffende het beroep dat gedaan wordt op artsen in het kader van de ambulante gezondheidszorg, blijkt dat bij ongeveer 17% van de behandelingen radiologen of straaltherapeuten betrokken waren (Barmer GEK 2011). Voor de periode tussen 2004 en 2009 gaf dit patroon geen wezenlijke veranderingen te zien. Uit de statistiek van Barmer GEK blijkt verder dat in 2012 van de 1000 verzekerden er 208 minstens éénmaal naar een radioloog of een nucleair geneeskundige waren geweest (Barmer GEK 2014). In geld uitgedrukt was er in Duitsland in 2007 met al het radiologisch onderzoek een bedrag gemoeid van circa 3,4 miljard euro (Radiologie 2014). Binnen de privéklinieken vormde de magneetresonantietomografie met meer dan 50 procent van de totale kosten van alle onderzoeken de grootste post.

Barmer GEK, een Duitse ziektekostenverzekeraar, publiceert elk jaar een artsenrapport waarin gegevens over de bedragen die voor medische handelingen zijn gefactureerd statistisch worden gewogen. Het artsenrapport over 2011 bevatte een apart hoofdstuk over diagnosemethoden met beelden, waarin de computertomografie en de magneetresonantietomografie de voornaamste plaats innamen (Barmer GEK 2011). Dit hoofdstuk bevat o.m. statistische gegevens over 2009 met betrekking tot diagnostisch onderzoek van patiënten door middel van CT en MRI in klinieken en poliklinieken in Duitsland (tabel 2.1).

Tabel 2.1: CT- en MRI-onderzoek in klinieken en poliklinieken in Duitsland in 2009 (Barmer GEK 2011)

Zorgsector	Aantal onderzoeken	Aandeel	Globale kosten in mln. euro
Computertomografie			
ambulant	5.579.976	59,5%	409
klinisch	3.790.382	40,5%	305
totaal	9.370.358	100,0%	714
Magneetresonantietomografie			
ambulant	6.387.067	80,8%	832
klinisch	1.515.548	19,2%	215
totaal	7.902.615	100,0%	1.047

De cijfers geven aan dat in 2009 meer dan de helft van de CT-onderzoeken in Duitsland zijn uitgevoerd in poliklinische instellingen. Bij het MRI-onderzoek ligt het aandeel van de poliklinische sector met meer dan 80% nog duidelijk hoger. Opmerkelijk is het totaal aantal onderzoeken dat is gedaan. Het aantal van meer dan 9 miljoen CT-onderzoek in 2009 betekent dat statistisch gezien per jaar meer dan 10% van de bevolking in Duitsland een röntgenonderzoek ondergaat. In feite ligt het aantal onderzochte personen ongeveer een factor 2 lager, doordat elke betrokkene gemiddeld ongeveer twee klinische of poliklinische onderzoeken per jaar ondergaat (Barmer GEK 2011).

Uit de gegevens uit het artsenrapport zoals samengevat in tabel 2.1 kunnen de gemiddelde kosten per radiologisch onderzoek worden afgeleid. Door het aantal jaarlijks gehouden onderzoeken af te zetten tegen de globale kosten per jaar, levert dat bedragen op van ca. 75 euro per CT-onderzoek en ca. 130 euro voor een MRI-scan.

In Duitsland vallen alle medische handelingen die niet door de verplichte ziektekostenverzekering worden gedekt onder een speciale tariefregeling, de zogeheten GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte).

Bij een röntgenonderzoek voor diagnose liggen de kosten die de artsen berekenen in de regel tussen drie euro voor een enkele tand en meer dan vijftig euro voor contrastonderzoek van de heup, knie of een schouder, of voor onderzoek van de dikke of dunne darm (GOÄ 2014). Voor onderzoeksreeksen (bijvoorbeeld van de bloedvaten ter hoogte van het bekken en de benen) of röntgenonderzoek in de hartstreek kunnen de kosten echter oplopen tot meer dan honderd euro per keer. Dan hebben we het puur over de kosten van het medisch onderzoek. Bijkomende handelingen, zoals gesprekken met de patiënten of het opstellen van verslagen, kunnen apart worden gefactureerd. De GOÄ staat niet toe dat de kosten voor het gebruik van röntgencontrastmiddelen apart worden berekend, omdat deze al “in de voor facturering in aanmerking komende diensten opgenomen” zijn (GOÄ 2014). Het inbrengen van het contrastmiddel in het menselijk lichaam kan wel weer apart worden gefactureerd. Zo kan voor het injecteren van een contrastmiddel in bloedvaten, afhankelijk van de duur van de behandeling, tussen de vijf en de tien euro worden gerekend (GOÄ 2014). Voor het toevoeren naar de hersengedeelten of de wervelkolom liggen de bedragen iets hoger. Alles bij elkaar kunnen de kosten voor een röntgenbehandeling ook vanuit dit perspectief gezien liggen in de orde van grootte van vijftig tot honderd euro.

Kijken we naar de veranderingen in het aantal onderzoeken gezien over een bepaald tijdsverloop, dan biedt het artsenrapport daarvoor materiaal over het CT-onderzoek over de periode van 2006 tot 2009. In deze hele periode nam het aantal onderzochte personen met 12% toe, en het aantal onderzoeken met 17% (Barmer GEK 2011). Bij het MRI-onderzoek treedt de toename tussen 2006 en 2009, met 22% voor het aantal onderzochte personen en 20% voor het aantal onderzoeken, nog iets duidelijker naar voren. Eerdere cijfers met betrekking tot CT- of MRI-onderzoeken zijn niet goed vergelijkbaar met de gegevens vanaf 2006, omdat sindsdien de ziektekostenverzekeraars tot een andere wijze van afrekenen zijn overgegaan.

Het artsenrapport van Barmer GEK komt tot de slotsom “dat zowel de computer- als de magneetresonantietomografie sinds eind jaren ‘70 resp. medio de jaren ‘80 een enorme toename te zien gegeven hebben” (Barmer GEK 2011). In het rapport van 2011 wordt de verwachting uitgesproken dat beide onderzoekstechnieken in Duitsland in de toekomst “nog vaker, c.q. bij nog meer patiënten toepassing zullen vinden”. Bij deze prognose is nog geen rekening gehouden met demografische veranderingen, zodat bij een vergrijzende samenleving zelfs nog sprake zal zijn van een verdere versterking van deze trend (Barmer GEK 2011).

Internationaal gezien scoort Duitsland wat betreft het aantal CT-onderzoeken gemiddeld, maar waar het gaat om MRI-onderzoeken staat Duitsland bovenaan. Tabel 2.2 bevat geselecteerde gegevens uit de gezondheidstatistieken van de OESO. De gegevens betreffende het aantal onderzoeken, afgezet tegen het inwonertal, gelden voor het jaar 2011 dan wel voor de laatste peiling zoals die per land beschikbaar is. Voor Duitsland dateren de vermelde aantallen van 2009.

Tabel 2.2: Aantal CT- en MRI-onderzoeken in verschillende landen (OECD Health Statistics 2013)

Aantal onderzoeken per 1000 inwoners		
Land	CT	MRI
Australië	91,3	24,1
België	178,5	77,0
Denemarken	116,8	61,5
Duitsland	117,1	95,2
Estland	364,3	45,5
Frankrijk	154,5	67,5
Griekenland	320,4	97,9
IJsland	176,1	78,8
Israël	126,8	19,7
Canada	127,0	49,8
Korea	118,5	18,2
Luxemburg	198,8	81,1
Nederland	70,7	49,9
Oostenrijk (alleen ziekenhuizen)	130,1	50,2
Polen	49,2	17,7
Slowakije	99,1	34,7
Spanje	91,3	65,7
Tsjechië	89,5	39,0
Turkije	112,4	97,4
VS	273,8	102,7

Als gemiddelde voor alle door de OESO bekeken landen, zijn in het referentiejaar 128 CT-onderzoeken per 1000 inwoners uitgevoerd (in Duitsland 117 onderzoeken per 1000 inwoners) en 48 MRI-onderzoeken per 1000 inwoners (in Duitsland 95 onderzoeken per 1000 inwoners). Opvallend zijn de zeer hoge aantallen voor CT- en MRI-onderzoek in de VS en vooral Griekenland, die duidelijk verschillen van de cijfers voor de overige landen. Met betrekking tot Duitsland valt op dat het aantal MRI-onderzoeken in verhouding tot het aantal CT-onderzoeken zeer hoog is. In Duitsland worden beide vormen van radiologisch onderzoek vrijwel even vaak toegepast, terwijl in alle overige landen het aantal CT-onderzoeken toch duidelijk hoger ligt. In het artsrapport van Barmer GEK wordt er echter met nadruk op gewezen dat sommige gegevens uit de OESO-studie nogal onwaarschijnlijk lijken en daar naar het zich laat aanzien geen officiële bronnen voor aan te wijzen zijn (Barmer GEK 2011).

2.2 De toepassing van röntgencontrastmiddelen

Bij röntgendiagnose, ultrasone diagnose en bij computertomografie wordt veel gebruikgemaakt van contrastmiddelen. Daarbij gaat het om hulpstoffen die vanwege hun gehalte aan elementen met een hoger atoomnummer de röntgenstralen sterker kunnen afzwakken dan het lichaamseigen weefsel, zodat ze kunnen dienen voor de weergave van holle organen (Auterhoff et al. 1994). Met behulp van orale of parenterale ("met vermindering van de darm", d.w.z. door een injectie of infusie) toegediende röntgencontrastmiddelen kunnen organen en bepaalde functies, zoals de afvoer van urine of de toevoer van bloed, in sommige gedeelten van het lichaam worden weergegeven (Falbe und Regitz 1995). Normaal gesproken zijn op een röntgenfoto bijvoorbeeld geen bloedvaten te zien. Door het injecteren van een jodiumhoudende oplossing echter werpen de bloedvaten waar de oplossing in terechtkomt een röntgenschaduw, waardoor ze zichtbaar worden (Wikipedia 2014). Tabel 2.3 geeft de belangrijkste toepassingen aan voor röntgencontrastmiddelen, inclusief de bijbehorende vaktermen.

Tabel 2.3: Toepassingen voor röntgencontrastmiddelen (volgens Auterhoff et al. 1994 en de Rode Lijst 2012)

Toepassing	Weergegeven organen
Angiografie	Bloedvaten
Arteriografie	Arteriën
Arthrografie	Gewrichtsholten
Bronchografie	Bronchiën
Cholegrafie	Galblaas en galwegen
Gastrografie	Maag-darmkanaal
Hysterosalpinografie	Uterus, ovarium
Lymfografie	Lymfvaten
Myelografie	Ruggenmergkanaal
Phlebografie	Aders
Sialografie	Speekselkanalen
Urografie/uitscheidingsurografie	Nierbekken en afvoerende urinewegen

De toediening van het contrastmiddelen vindt in de regel direct voor de behandeling plaats, in de praktijk van de radioloog of in het ziekenhuis. Bij onderzoeken van de darm en de buikholte, waarbij de patiënten zeer grote hoeveelheden vloeistof (circa 1 l) tot zich moeten nemen, is het ook mogelijk de contrastmiddelen van tevoren af te halen in de praktijk en ze thuis in te nemen. In de patiënteninformatie van de radiologie in de Duitse plaats Iserlohn zijn de volgende richtlijnen voor een correcte inname van contrastmiddelen opgenomen (Radiologie Iserlohn 2014):

- Een contrastmiddel dat door drinken moet worden ingenomen, moet daags voor het onderzoek worden afgehaald.
- De patiënt krijgt drie flessen met een concentraat dat thuis met water moet worden aangelengd.
- De eerste fles moet de avond voor het onderzoek worden opgedronken.
- Op de ochtend van de dag van het onderzoek moet er nog eens anderhalve fles worden opgedronken.
- De laatste halve fles moet direct voor het onderzoek worden opgedronken.

Doordat de inname van het röntgencontrastmiddel over verschillende tijdstippen is verdeeld, wordt bereikt dat het middel zich goed in de darm kan verspreiden. Bij de patiënteninformatie van andere privéklinieken zijn richtlijnen te vinden die stellen dat voor onderzoeken aan de buik de vloeistof met de röntgencontrastmiddelen pas 30-60 minuten voor het onderzoek moet worden ingenomen (Radiologie Metzingen-Reutlingen 2014). In sommige gevallen worden naast de röntgencontrastmiddelen nog enkele medicamenten toegediend, bijvoorbeeld om het spijsverteringskanaal meer tot rust te brengen.

Voor de meeste onderzoeken echter moet het röntgencontrastmiddel intraveneus worden toegediend. In die gevallen vindt de toediening altijd plaats in de praktijk van de radioloog of in het ziekenhuis. De oplossing met het röntgencontrastmiddel wordt dan meestal vlak voor het onderzoek met een canule geïnjecteerd in een ader in de arm. Het röntgenonderzoek duurt meestal slechts een paar minuten (Faktencheck Gesundheit 2014). Ook bij onderzoekreeksen, waarbij er tussen de verschillende opnamen enkele minuten moet worden gepauzeerd (zoals bij onderzoeken aan de buik) duurt het gehele onderzoek zelden meer dan tien minuten. In de patiënteninformatie voor röntgenonderzoek wordt vaak dringend geadviseerd nuchter op de afspraak te verschijnen. Na het onderzoek kan de patiënt de praktijk in de regel meteen weer verlaten. Als er voor het onderzoek röntgencontrastmiddelen worden toegediend, wordt dikwijls geadviseerd om na afloop voldoende te drinken, zodat een snelle afscheiding via de nieren kan plaatsvinden (zie hoofdstuk 2.4).

Volgens gegevens van Barmer GEK werden in 2009 in Duitsland ongeveer 6 miljoen poliklinische CT-onderzoeken uitgevoerd, waarvan plusminus 740.000, d.w.z. 12%, met contrastmiddelen (Barmer GEK 2011). Bij de klinische onderzoeken werd vaker gebruik gemaakt van contrastmiddelen. Daar werden in 2009 ongeveer 3,8 miljoen CT-onderzoeken uitgevoerd, waarvoor er in plusminus 1,7 miljoen gevallen, d.w.z. meer dan 44%, gebruik gemaakt werd van contrastmiddelen. Bekijkt men alle klinische en poliklinische CT-onderzoeken in totaal, dan is de schatting dat bij rond een kwart van alle röntgenonderzoek gebruik gemaakt is van contrastmiddelen. Dat komt erop neer dat er in Duitsland jaarlijks plusminus 2,4 miljoen röntgenonderzoeken plaatsvinden waarbij er gebruikgemaakt wordt van contrastmiddelen. Tabel 2.4 geef de belangrijkste klinische CT-onderzoeken aan waarbij er gebruik wordt gemaakt van contrastmiddelen.

Tabel 2.4: Klinische CT-onderzoeken met contrastmiddelen (Gegevens over 2009, uit: Barmer GEK 2011)

Onderzoek	Aantal in 2009
Schedel	155.876
Hals	69.686
Thorax	501.287
Wervelkolom en ruggenmerg	16.625
Hart	11.792
Abdomen	670.054
Bekken	211.476
Spier-skeletstelsel	6.481
Perifere vaten	26.964
Overige	26.265

Op Europees niveau zijn contrastmiddelen geclassificeerd als medische hulpmiddelen in de zin van EU-richtlijn 93/42/EEG (Richtlijn Medische Hulpmiddelen 1993). Het begrip “medisch hulpmiddel” staat voor een instrument, toestel of apparaat dan wel een stof, dat of die door de fabrikant bestemd is om te worden aangewend voor diagnose, waarbij de belangrijkste beoogde werking niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund (Wikipedia NL 2014). Het onderscheid dat gemaakt wordt tussen medische hulpmiddelen en geneesmiddelen is van groot belang, aangezien de verkrijgbaarheid voor deze beide categorieën verschillend is geregeld. Deze classificatie van contrastmiddelen als medische hulpmiddelen is door vrijwel alle Europese staten in de nationale wetgeving opgenomen. Duitsland vormt hierop een uitzondering. In Duitsland zijn contrastmiddelen namelijk niet opgenomen in de nationale wetgeving inzake medische producten (Medizinproduktegesetz 1994), maar in de geneesmiddelenwet (Arzneimittelgesetz 1976).

Ingevolge § 2 van de Duitse geneesmiddelenwet zijn geneesmiddelen stoffen en bereidingen op basis van stoffen die ervoor bedoeld zijn om door toepassing aan of in het menselijk of dierlijk lichaam ziekte, lijden, letsel of lichamelijke klachten te genezen, te verzachten, te voorkomen of te herkennen, en voorts om de conditie, de toestand of de functies van het lichaam of de psyche te herkennen, om werkzame stoffen of lichaamsappen van mens of dier te vervangen en om ziekteverwekkers, parasieten of lichaamsvreemde stoffen af te weren, weg te werken of onschadelijk te maken, dan wel om de conditie, de toestand of de functies van het lichaam of de psyche te beïnvloeden. Diagnostica zoals contrastmiddelen zijn volgens deze definitie in Duitsland dus geen medische hulpmiddelen maar geneesmiddelen, zelfs als ze geen enkele farmacologische werking hebben.

2.3 Gebruikte verbindingen

Tegenwoordig worden als röntgencontrastmiddelen voor medische diagnoses uitsluitend organische jodiumverbindingen en bariumsulfaat gebruikt. Bariumsulfaat dient vooral voor het weergeven van het maag-darmkanaal (Auterhoff et al. 1994), terwijl met jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen een heel spectrum aan toepassingen wordt afgedekt. Tabel 2.5 laat alle jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zien die volgens een recente enquête van DrugBase, een site voor onderzoek op het gebied van farmacie en medicijnen, met het trefwoord “jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen” te vinden waren (DrugBase 2014).

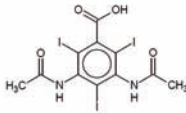
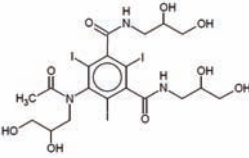
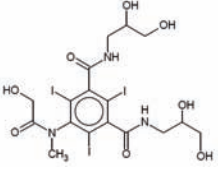
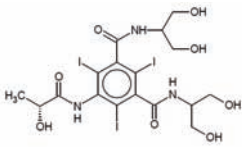
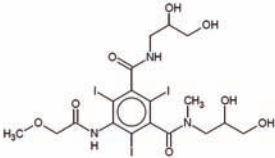
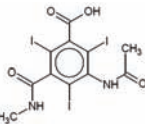
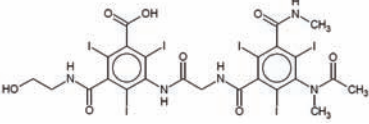
Tabel 2.5: Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (volgens DrugBase 2014)

In water oplosbare, nefrotrope*, sterk osmolaire röntgencontrastmiddelen
amidotrizoïnezuur
metrizoïnezuur
jodamid
jotalaminezuur
joxitalaminezuur
joglicinezuur
Jocarminezuur
diodon
In water oplosbare, nefrotrope*, zwak osmolaire röntgencontrastmiddelen**
metrizamide
johexol
joxaglinezuur
jopamidol
jopromide
jotrolan
joversol
jopentol
jodixanol
jomeprol
jobitridol
In water oplosbare, hepatotrope* röntgencontrastmiddelen
jodoxaminezuur
jotroxinezuur
jodipamide
jobenzaminezuur
jopanzuur
jocetaminezuur
natriumjopodaat
calciumjopodaat
Niet in water oplosbare röntgencontrastmiddelen
methylfosfoniet met jodiumhoudende vetzuren
jopydol
propyljodon
jofendylaet

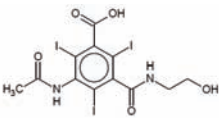
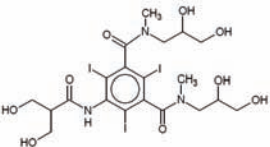
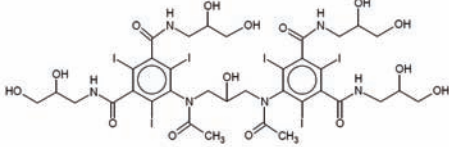
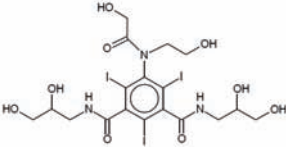
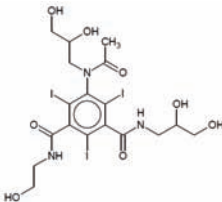
* Nefrotroop: met bijzondere affiniteit voor de nieren; Hepatotroop: met bijzondere affiniteit voor de lever

Verbindingen die als röntgencontrastmiddelen worden gebruikt, mogen zelf geen farmacodynamische werking hebben, moeten lokaal goed te verdragen zijn en een zo laag mogelijke toxiciteit vertonen. Ze moeten een hoog gehalte aan jodium hebben en als intraveneus of intra-arterieel toe te dienen preparaten goed in water oplosbaar zijn. De hiermee gemaakte oplossingen moeten vrijwel neutraal reageren en mogen slechts in geringe mate osmolair zijn. Bovendien moeten ze binnen relatief korte tijd volledig kunnen worden uitgescheiden (Auterhoff et al. 1994). De belangrijkste jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen staan met hun CAS-nummer en chemische structuur weergegeven in Tabel 2.6.

Tabel 2.6: Belangrijke jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen

Verbinding	CAS-nr.	Structuurformule
Amidotrizoïnezuur $C_{11}H_9I_3N_2O_4$	117-96-4	
Johexol $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$	66108-95-0	
Jomeprol $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$	78649-41-9	
Jopamidol $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$	60166-93-0	
Jopromide $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$	73334-07-3	
Jotalaminezuur $C_{11}H_9I_3N_2O_4$	2276-90-6	
Joxaglinezuur $C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$	59017-64-0	

Vervolg: Tabel 2.6: Belangrijke jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen

Verbinding	CAS-nr.	Structuurformule
Joxithalaminezuur $C_{12}H_{11}I_3N_2O_5$	28179-44-4	
Jobitridol $C_{20}H_{28}I_3N_3O_9$	136949-58-1	
Jodixanol $C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$	92339-11-2	
Joversol $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$	87771-40-2	
Joxilan $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$	107793-72-6	

Tabel 2.7 geeft een selectie te zien van diagnostische preparaten die jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bevatten. Naast de hier vermelde werkzame stoffen bevat de tabel ook informatie over de belangrijkste toepassingen van deze preparaten en een aanbeveling voor de dosering ervan. In tabel 2.8 is informatie opgenomen met betrekking tot de bedrijven in Duitsland die deze middelen fabriceren of distribueren. In de regel worden de röntgencontrastmiddelen niet in Duitsland zelf gefabriceerd en worden in Duitsland de preparaten alleen gevuld of verzonden.

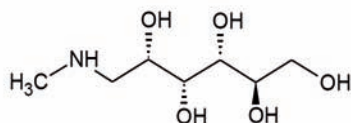
Tabel 2.7: Samenstelling, toepassing en dosering van diagnostica (data uit: de Rode Lijst 2012)

Handelsnaam	Werkzame stof	Toepassing	Dosering
Gastrografin	10 g/100 ml Natriumamidotrizaat, 66 g/100 ml Megluminamidotrizaat	Maag-darmkanaal, slokdarm, CT in abdominaal gedeelte	30 ml, 60 ml, 100 ml afh. van toepassing
Gastrolux	10 g/100 ml Natriumamidotrizaat, 66 g/100 ml Megluminamidotrizaat	Maag-darmkanaal, slokdarm, CT in abdominaal gedeelte	60-100 ml afh. van toepassing
Gastrolux-RE	5 g/100 ml Natriumamidotrizaat, 32 g/100 ml Megluminamidotrizaat	Rectale toepassing voor röntgenfoto van de dikke darm	250-500 ml
Peritrac-oral-CT	40 g/100 ml amidotrizoïnezuur Lysinsalz, 33 g/100 ml Natriumamidotrizaat	CT van het spijsverteringskanaal	zie gebruiksinformatie
Peritrac-oral-GI	60 g/100 ml amidotrizoïnezuur Lysinsalz	Slokdarm, maag-darmkanaal	zie gebruiksinformatie
Telebrix Gastro	66 g/100 ml Joxitalaminezuur megluminezout	CT in abdominaal gedeelte, röntgenfoto van de dikke darm	oraal: 50-150 ml rectaal: 200-250 ml
Telebrix N 180/300	39,7 g resp. 66,0 g/100 ml Joxitalaminezuur megluminezout	Mictie cysto-urethrografie (urineblaas)	50-250 ml
Accupaque 300/350	64,7 g resp. 75,5 g/100 ml Johexol	Urografie, flebografie, CT, arteriografie	zie gebruiksinformatie
Hexabrix 320	39 g/100 ml Joxaglinezuur meglu-minezuur, 19,6 g/100 ml Joxaglinezuur natriumzout	Weergave van het arteriële en veneuze vatenstelsel, artheriografie	zie gebruiksinformatie
Imeron MCT 150/ 250/ 300/350/400	30,6 g tot 81,7 g/100 ml Jomeprol	CT-bodyscan, schedel	zie gebruiksinformatie
Imeron 300M	0,61 g/100 ml Jomeprol	Weergave van het ruggenmergkanaal, CT-myeelografie (ruggenmerg)	8-15 ml
Iohexagita	64,7 g resp. 75,5 g/100 ml Johexol	Urografie, CT, angiografie, angiocardiografie, weergave van lichaamsholten, arthrografie	zie gebruiksinformatie
Jopamidol	61,2 g/100 ml Jopamidol	Arteriografie, angiocardiografie, CT, uitscheidingsurografie	zie gebruiksinformatie
Iopamigita	61,2 g resp. 75,5 g/100 ml Jopamidol	Arteriografie, angiocardiografie, CT, uitscheidingsurografie	zie gebruiksinformatie
Iopathek 300/370	61,2 g resp. 75,5 g/100 ml Jopamidol	Arteriografie, angiocardiografie, CT, uitscheidingsurografie, Angiografie	zie gebruiksinformatie
Iovist 240/300	51,3 resp. 64,1 g/100 ml Jotrolan	Subarachnoïdale ruimte, CT, Weergave van lichaamsholten	zie gebruiksinformatie
Melitrast 300	67,9 g/100 ml Josarcol	Uitscheidingsurografie, CT, flebografie	zie gebruiksinformatie
Omnipaque 300/350	64,7 g resp. 75,5 g/100 ml Johexol	Urografie, CT, angiografie, angiocardiografie, weergave van lichaamsholten, arthrografie	zie gebruiksinformatie
Peritrac Infusio 31%/180 31%	14 g/100 ml Natriumamidotrizaat	Weergave van de afvoerende urinewegen en van lichaamsholten (zonder de slokdarm)	100-250 ml
Solutrac 200/250/300/370	40,8 g tot 75,5 g/100 ml Jopamidol	Flebografie, CT, arteriografie	zie gebruiksinformatie
Ultravist 300	62,3 g/100 ml Jopromide	CT, urografie, weergave van lichaamsholten, angiografie	zie gebruiksinformatie
Unilux 250/300/370	51,0 g tot 75,5 g/100 ml Jopamidol	Flebografie, CT, arteriografie	zie gebruiksinformatie
Urolux Retro	4,1 g/100 ml Natriumamidotrizaat, 27 g/100 ml Megluminamidotrizaat	Urografie, cystografie	2-20 mL, zystografie 250-500 ml
Visipaque 270/320	55 g resp. 65,2 g/100 ml Jodixanol	Angiografie, urografie, CT	5-60 ml afh. van toepassing
Xenetix 250/300/350	54,5 g tot 76,8 g/100 ml Jobitridol	Flebografie, CT-bodyscan en van de schedel, arteriografie	zie gebruiksinformatie

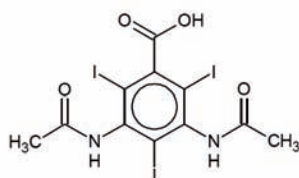
Tabel 28: Fabrikanten of importeurs van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen

Bedrijf	Locatie	Producten
Agfa HealthCare GmbH	Bonn	Iohexagita, Iopamigita
Bayer HealthCare AG (voorheen: Bayer Schering Pharma AG)	Bergkamen	Gastrografin, Iovist, Omnipaque, Ultravist
Bracco Imaging Deutschland GmbH	Konstanz	Imeron, Solutrast
BIPSO GmbH	Singen	Imeron, Solutrast
Dr. Frank Köhler Chemie GmbH	Bensheim	Iopathek, Melitrast, Peritrast
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG	Braunschweig	Accupaque
Guerbet GmbH	Sulzbach	Telebrix Gastro, Hexabrix
Ratiopharm GmbH	Ulm	Jopamidol
Sanochemia Diagnostics Deutschland GmbH	Neuss	Gastrolux

De eerste jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen werden begin jaren '20 van de vorige eeuw geïntroduceerd (Auterhoff et al. 1994), waarbij het aanvankelijk ging om ionische verbindingen. Niet-ionische röntgencontrastmiddelen worden sinds de jaren '80 toegepast (Wild en Puig 2003). Bij ionische röntgencontrastmiddelen gaat het meestal om carbonzuren die in de regel als natrium- of megluminezouten (meglumine: N-methyl-D-glucamine, Afbeelding 2.1) of als een vermenging van deze beide zouten worden toegepast. Niet-ionische röntgencontrastmiddelen kenmerken zich door het hoge aantal hydroxygroepen.

**Afbeelding 2.1:** Meglumine (N-methyl-D-glucamine)

De werking van de diverse substituenten bij jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen is goed te illustreren aan het voorbeeld van amidotrizoïnezuur (Afbeelding 2.2). De carboxylgroep is verantwoordelijk voor de vorming van zout en daarmee voor het oplosbaar maken en uitscheiden met de urine (Auterhoff et al. 1994). De drie symmetrisch gepositioneerde jodiumatomen zorgen voor de gewenste hoeveelheid contrast. De acetylaminogroepen verminderen de lipofilie en zorgen daarmee voor een drastische vermindering van de eiwitbinding. Een hoge eiwitbinding wordt namelijk gezien als oorzaak van de aantasting van membranen, van het blokkeren van enzymen en van overige bijwerkingen. Methylaminocarbonyl- of hydroxyethylaminocarbonylgroepen die voorkomen in de structuren van andere röntgencontrastmiddelen, hebben hetzelfde effect als acetylaminosubstituenten.

**Afbeelding 2.2:** Amidotrizoïnezuur

Zowel bij de ionische als de niet-ionische contrastmiddelen die er op de markt zijn, zien we stoffen met één en met twee kernen. Éénkernige verbindingen hebben één aromatische ring, terwijl tweekernige verbindingen twee aromatische ringen in hun moleculaire structuur tellen. Voordeel van de tweekernige verbindingen (bijv. joxaglinezuur, jodixanol) is dat ze laag osmolair zijn, hetgeen het risico van een verstoring van de water- en elektrolytenhuishouding vermindert, waardoor de stof beter door de patiënten is te verdragen (Auterhoff et al. 1994). Osmolariteit is een maat voor de osmotische druk van een oplossing. Niet-ionische contrastmiddelen hebben over het algemeen een lagere osmolariteit dan ionische, omdat ze niet uiteenvallen (McCormack 2013).

Het Duits instituut voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (BfArM) heeft met zijn besluit van 27 juni 2000, in werking getreden per 30 september 2000, de intrekking bekendgemaakt van de goedkeuring van de ionische röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur en jotalaminezuur voor intravasale toepassingen, d.w.z. door injectie in aders en arteriën (AkdÄ 2000). Aanleiding was de negatieve beoordeling van de baten/risicoverhouding bij dit type toepassing, die berustte op een verhoogde chemo- en osmotoxiciteit en daarmee voor deze beide ionische röntgencontrastmiddelen een significant groter risico op bijwerkingen met zich meebracht. Ten gevolge van dit besluit worden in Duitsland tegenwoordig voor diagnoses van maag en darm hoofdzakelijk ionische röntgencontrastmiddelen gebruikt, terwijl intravasal de niet-ionische middelen worden gebruikt. Bij het vergelijken van ionische en niet-ionische röntgencontrastmiddelen dient evenwel niet uit het oog te worden verloren dat de niet-ionische middelen aanzienlijk duurder zijn dan de ionische (Wild en Puig 2003). De prijzen van de diverse röntgencontrastmiddelen zijn echter niet openbaar.

Al naargelang de substitutie van de basismolecule zijn de farmacokinetische eigenschappen van contrastmiddelen zo te variëren dat een gerichte toediening naar bepaalde organen mogelijk is. Weliswaar bevelen de meeste fabrikanten hun producten aan voor het gehele spectrum van toepassingen. Maar in de praktijk worden met name de niet-ionische röntgencontrastmiddelen eerder geselecteerd op hun loodgehalte dan op de werkzame stof die ze bevatten (Wild en Puig 2003). Kijken we naar het gehalte dat de diverse preparaten bevatten en de toepassingen waarvoor deze worden gebruikt, dan zien we dat zich bepaalde patronen aftekenen. Zo worden preparaten met een jodiumgehalte van meer dan 300 mg l/ml dikwijls aanbevolen voor de angiografie, d.w.z. het onderzoek van bloedvaten (Wild en Puig 2003). Daarentegen worden preparaten met een jodiumgehalte van minder dan 200 mg l/ml bij voorkeur gebruikt voor onderzoek van de perifere vaten, maar ook voor de weergave van structuren waarin het niet komt tot een verdunning of een snelle afvoer van de röntgencontrastmiddelen.

2.4 Farmacokinetica van röntgencontrastmiddelen

Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen worden voor meer dan 98% uitgescheiden met de urine (Sprehe et al. 2001). De farmacokinetica van in water oplosbare röntgencontrastmiddelen lijkt tot op zekere hoogte op die van insuline (Wild en Puig 2003). Onder normale fysiologische omstandigheden vindt excretie van contrastmiddelen voor meer dan 95% plaats via de nieren (renale clearance) door passieve glomerulaire filtering (glomerulair: met betrekking tot de glomeruli (kluwen van haarvaten) van de nieren). Dit verklaart ook waarom met name de nieren zo gevoelig zijn voor de toxische effecten van röntgencontrastmiddelen. Excretie via de lever komt alleen in beeld in het geval van nier-insufficiëntie. Via de fecaliën vindt geen noemenswaardige excretie plaats. Minimale hoeveelheden contrastmiddelen worden verder nog uitgescheiden met tranen, zweet en speeksel (Wild en Puig 2003). Röntgencontrastmiddelen dringen in de regel niet door tot in de cellen, maar blijven in de extra-cellulaire ruimte. Renale excretie vindt plaats door directe overbrenging van de contrastmiddelen vanuit de bloedpool naar de extra-cellulaire ruimte. De gemiddelde halfwaardetijd van röntgencontrastmiddelen in het menselijk lichaam ligt op ongeveer 2 uur, en na 24 uur heeft circa 95% van de toegediende röntgencontrastmiddelen het lichaam weer verlaten via de urine (Steger-Hartmann et al. 1998). De farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de diverse röntgencontrastmiddelen zijn goed vergelijkbaar. Zo wordt de halfwaardetijd voor de excretie van jomeprol in de literatuur gesteld op slechts 0,38 u, terwijl de waarde voor jopromide ca. 2 u en voor joversol ca. 1,5 u bedraagt (Wild en Puig 2003). De concentraties van röntgencontrastmiddelen in de urine van patiënten bedragen in de regel tussen de 20 en 60 g/l (Pineau und Heinzmann 2005).

Tot bijwerkingen komt het bij de toediening van röntgencontrastmiddelen zelden. Nier-insufficiëntie (nefropathie) tot en met een acuut nierinfarct als gevolg van de hoge osmolariteit van röntgencontrastmiddelen wordt als meest voorkomende bijwerking genoemd (Wild en Puig 2003). Dit effect wordt significant vaker waargenomen bij ionische röntgencontrastmiddelen dan bij niet-ionische (zie tabel 2.9).

Tabel 2.9: Intoleranties na intraveneuze applicatie van röntgencontrastmiddelen (Wild en Puig 2003)

Publicatie	Reactierespons in totaal (%)		Serieuze reacties (%)	
	ionisch	niet-ionisch	ionisch	niet-ionisch
Katayama et al. 1990	12,7	3,1	0,22	0,04
Plamer 1988	3,8	1,2	0,1	0,01
Wolf et al. 1989	4,1	0,7	0,4	0,0

Als uitingen van intolerantie worden in de literatuur naast nefrotoxische (niertoxische) effecten ook cardiovasculaire effecten genoemd (bijv. een schommelende bloeddruk), neurotoxische effecten (hoofdpijn, flauwtes, psychische aandoeningen), huidaandoeningen (eczemen) en gastro-intestinale klachten (gauw misselijk en braken) (Wild en Puig 2003). Verlate reacties, dat wil zeggen in toleranties die zich meestal voordoen een uur na applicatie van het röntgencontrastmiddel, zijn doorgaans marginaal.

2.5 Toxicologische eigenschappen

De acute toxiciteit van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen is gering. Röntgencontrastmiddelen zijn aantoonbaar niet gentoxisch en geven geen neurotoxisch of kiemcelbeschadigend potentieel te zien (ICBR 2010). Uitgebreide studies naar de toxiciteit bij aquatische levensvormen geven geen aanwijzingen te zien voor een acute of chronische toxiciteit (Steger-Hartmann et al. 1998, 1999, 2002). Tabel 2.10 toont de LD₅₀-waarden voor onderzoek bij muizen (LD₅₀: Dosis waarbij 50% van de proefdieren doodgaan). Voor de niet-ionische röntgencontrastmiddelen liggen deze waarden tussen de 17 en 26 g l/kg muis (Wild en Puig 2003). De toxiciteit van ionische röntgencontrastmiddelen (bijv. amidotrizoïnezuur, Joxaglinezuur) ligt gemiddeld hoger. Hier liggen de LD₅₀-waarden tussen de 9 en 12 g l/kg muis. Dierproeven op subchronische of chronische effecten van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen ontbreken tot dusver (ICBR 2010).

Tabel 2.10: Acute toxiciteit van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Wild en Puig 2003)

Röntgencontrastmiddelen	Globale LD ₅₀ -waarde (g l/kg muis)
amidotrizoïnezuur	9
Joxaglinezuur	12
Jotrolan	26
Johexol	24
Jodixanol	21
Jopromide	17
Jopamidol	22
Jopentol	19

Voor een ecotoxicologische beoordeling van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zijn er in de literatuur weinig gegevens te vinden. Om die reden zijn er momenteel ook geen milieunormen waarmee de aanwezigheid van röntgencontrastmiddelen in het aquatisch milieu wordt geregeld (ICBR 2010). Voor jopromide en johexol worden PNEC-waarden van 6,8 mg/l resp. 1,0 mg/l aangegeven, hetgeen suggereert dat er ecotoxicologisch gezien relatief weinig bezwaar tegen deze beiden stof te maken valt (Bergmann et al. 2010). Steger-Hartmann et al. hebben ecotoxicologisch onderzoek verricht voor jopromide, met een reeks verschillende species en voor verschillende eindpunten (Steger-Hartmann et al. 1998). Zij komen tot de conclusie dat de PNEC-waarde voor jopromide in elk geval groter is dan 10 mg/l.

2.6 Beoordeling vanuit het perspectief van de drinkwatervoorziening

Noch de Europese Drinkwaterrichtlijn, noch de Duitse Drinkwaterverordening bevatten grenswaarden voor geneesmiddelen of röntgencontrastmiddelen. In de Drinkwaterverordening zijn niettemin aanwijzingen te vinden dat het drinkwater van zodanige toestand dient te zijn “dat door het consumeren of gebruiken ervan geen sprake is van aantasting van de menselijke gezondheid” en dat “chemische stoffen niet mogen voorkomen in concentraties die kunnen leiden tot aantasting van de menselijke gezondheid” (TrinkwV 2011). Los van de toxicologische beoordeling van chemische stoffen roept de Drinkwaterverordening er bovendien toe op, dat “concentraties van chemische stoffen die het drinkwater verontreinigen of die de toestand daarvan nadelig kunnen beïnvloeden, zo laag gehouden moeten worden als algemeen gehanteerde regelen der techniek, in alle redelijkheid en rekening houdend met uitzonderingsgevallen, uitvoerbaar is”.

De Drinkwatercommissie van het Duits federaal milieu-agentschap geeft in haar “beoordeling van de aanwezigheid van geheel of gedeeltelijk niet te beoordelen stoffen in het drinkwater om met het oog op de gezondheid” de aanbeveling om voor niet-gentoxische stoffen ter oriëntatie een waarde aan te houden (een zogeheten GOW, gesundheitlichen Orientierungswert) van 0,1 µg/l (Umweltbundesamt 2003). Deze GOW geldt als preventieve waarde, die als men zich eraan houdt ook bij levenslange inname geen toxische effecten als gevolg van het consumeren van drinkwater zal hebben. Dit uitgangspunt kan eveneens worden gehanteerd voor geneesmiddelen die tot dusver nog niet zijn beoordeeld (Dieter und Mückter 2007).

Voor diverse synthetische organische sporenstoffen worden op de homepage van het milieu-agentschap beoordelingscriteria gepubliceerd (Umweltbundesamt 2014). Voor de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zijn er momenteel nog geen normen voor de gezondheid beschikbaar die het resultaat zijn van een volledige humaan-toxicologische beoordeling volgens internationaal overeengekomen methoden. Voor de beoordeling van röntgencontrastmiddelen uit een oogpunt van gezondheid is er daarom ook het concept bijgehaald van bovengenoemde oriënterende waarden voor niet of slechts gedeeltelijk beoordeelde stoffen. De actuele lijst van het milieu-agentschap (volgens de stand van mei 2014) bevat twee jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Voor amidotrizoïnezuur en jopamidol is de GOW bij allebei gesteld op 1 µg/l (Umweltbundesamt 2014).

Conform het al decennia in de Drinkwaterverordening verankerde gebod tot minimalisering (TrinkwV 2011), dat de eis inhoudt de belasting zo gering mogelijk te houden en het drinkwater zo rein te houden dat het onder bepaalde toxicologisch afgeleide maximumwaarden blijft, moet het drinkwater ook esthetisch van smetteloze kwaliteit zijn en bij de consument geen afkeer of weerzin oproepen. Met deze kwaliteitseis worden esthetische aspecten als een soort extra veiligheidsbuffer bij de beoordeling betrokken. Dit gaat dus verder dan wat er puur om gezondheidsredenen aan argumenten kan worden aangevoerd. Met het gebod tot minimalisering wordt met het vermijden van zelfs die stoffen die in aangetoonde concentraties geen relevantie hebben voor de gezondheid aangeknoopt bij het toepassen van de algemeen (maatschappelijk) gehanteerde regelen der techniek en bij de eis van redelijkheid en het rekening houden met uitzonderingsgevallen. Tegenover de absolute eis van zero-concentratie staan hier dus aspecten van een gedragslijn voor het vermijden van deze stoffen die technisch en economisch haalbaar is. Het resultaat moet een compromis worden tussen enerzijds hetgeen technisch haalbaar en professioneel te verdedigen is, en anderzijds de concentratieniveaus die maatschappelijk als maximaal aanvaardbaar kunnen worden geacht. De drinkwaterbedrijven die in de IAWR verenigd zijn, eisen een conditie van het water in de bronnen die worden aangewend voor de drinkwatervoorziening waarbij niet alleen wordt gelet op aspecten die van belang zijn vanwege de gezondheid, maar waar ook aandacht is voor esthetische overwegingen, een conditie derhalve die zodanig is dat voor het winnen van drinkwater dat in deze zin smetteloos te noemen is, kan worden volstaan met simpele methoden die zo natuurlijk mogelijk zijn (Kramer et al. 2009, IAWR 2013).

Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen komen, nadat ze gebruikt zijn voor waar ze voor bedoeld waren, met de urine van de patiënt via de riolering terecht in de zuiveringsinstallaties. Van daaruit kunnen ze in de bronnen voor het drinkwater komen en ook als sporen in het drinkwater aan het daglicht komen. De daar vastgestelde concentraties vormen weliswaar geen grote potentiële risico's voor de gezondheid, maar leiden er mogelijk wel toe dat bij het publiek alleen al het idee waar dit spoor in het drinkwater vandaan komt, weezin oproept.

Tegen de achtergrond van een bescherming van het drinkwater die georiënteerd is op preventie en waarbij rekening wordt gehouden met komende generaties, wordt steeds vaker gesproken over een bovengrens van 0,1 µg/l als algemene kwaliteitdoelstelling op de lange termijn voor synthetische organische stoffen in oppervlaktewateren en in het grondwater. En zulks dan in aansluiting op de eveneens op preventie georiënteerde grenswaarde voor gewasbeschermingsmiddelen zoals de Drinkwaterverordening die kent (MKULNV 2014).

Ook het Europees Rivierwatermemorandum van de IAWR vermeldt voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen een streefwaarde voor oppervlaktewateren van 0,1 µg/l (IAWR 2013). Met deze streefwaarde wordt niet alleen tegemoetgekomen aan de wens vooral de preventie in het oog te houden, maar - rekening houdend met de effectiviteit van de zo natuurlijk mogelijke zuiveringmethodes - ook aan de algemeen gedeelde verwachting dat drinkwater schoon moet zijn.

2.7 Gebruikshoeveelheden

In het eindverslag van de Duitse Commissie voor de veiligheid van chemicaliën (BLAC) van 2003 zijn de gebruikte hoeveelheden humanitaire geneesmiddelen naast elkaar gezet. In dit eerste uitgebreide verslag inzake de aanwezigheid van geneesmiddelrestanten in het afvalwater, oppervlaktewater en grondwater in Duitsland zijn ook gegevens opgenomen over röntgencontrastmiddelen. De gebruikshoeveelheden over de jaren 1996, 1998 en 2001 zijn gebaseerd op gegevens die het milieu-agentschap heeft verkregen via IMS Health, het toonaangevende instituut voor marktonderzoek op het gebied van de gezondheidszorg (BLAC 2003). Tabel 2.11 bevat gegevens uit het BLAC-verslag over jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

Tabel 2.11: Gebruikshoeveelheden voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (BLAC 2003)

Gebruikshoeveelheden in kg/a			
Röntgencontrastmiddelen	1996	1998	2001
Amidotrizoïnezuur	41.520	48.470	60.687
Jomeprol	18.449	32.355	83.377
Jopamidol	44.973	26.530	42.994
Jopromide	67.314	65.533	64.056

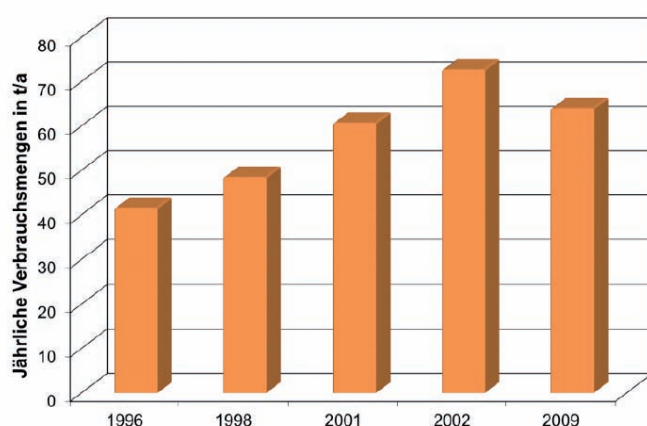
De actuele gegevens inzake gebruikshoeveelheden van röntgencontrastmiddelen in Duitsland stammen uit een studie in opdracht van het Duits milieu agentschap waarin data zijn verzameld van concentraties van geneesmiddelen die voorkomen in het milieu (Bergmann et al. 2010). De verbruiksgegevens in deze studie zijn eveneens verkregen via IMS Health. De studie bevat gegevens over de in totaal verbruikte hoeveelheden van de diverse groepen van werkzame stoffen. Voor de groep van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen wordt voor 2002 een gebruikshoeveelheid opgegeven van ongeveer 335 ton (Bergmann et al. 2010). Voor de periode van 2006 tot en met 2009 bedragen de desbetreffende per jaar verbruikte hoeveelheden 377 ton (2006), 364 ton (2007), 359 ton (2008) en 365 ton (2009). De toename in de uitgeschreven hoeveelheden voor de periode tussen 2002 en 2009 valt wat betreft de röntgencontrastmiddelen met 9% in verhouding nog mee. De gemiddelde toename van de gebruikshoeveelheden van alle groepen werkzame stoffen die bekeken zijn, ligt met 28% duidelijk hoger. Er zijn zelfs groepen werkzame stoffen die voor dezelfde periode een toename laten zien van honderden procenten (Bergmann et al. 2010).

In de studie komen ook geneesmiddelen aan bod die over de periode van 2002 tot en met 2009 wat betreft de verbruikte aantallen opvallende toenames te zien gaven. Bij de röntgencontrastmiddelen gaat het dan om jobitridol, jomeprol, johexol en jodixanol (Bergmann et al. 2010). In Tabel 2.12 zijn de percentuele veranderingen in de gebruikshoeveelheden van diverse röntgencontrastmiddelen over de periode van 2002 tot 2009 weergegeven. De tabel bevat ook gegevens over de absolute gebruikshoeveelheden voor het jaar 2009, voor zover deze in de studie waren opgenomen. Op basis van de cijfers over 2009 plus de percentuele veranderingen zijn de verbruikscijfers over het jaar 2002 berekend. Als men de gegevens uit de tabellen 2.11 en 2.12 samenvat, kunnen er uitspraken worden gedaan over de veranderingen in de gebruikshoeveelheden van enkele röntgencontrastmiddelen in de periode van 1996 tot 2009 (afbeelding 2.3 tot en met afbeelding 2.6). Nieuwere gegevens zijn momenteel niet beschikbaar. In afbeelding 2.7 is het percentuele aandeel van de belangrijkste jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het totale verbruik over 2009 grafisch weergegeven.

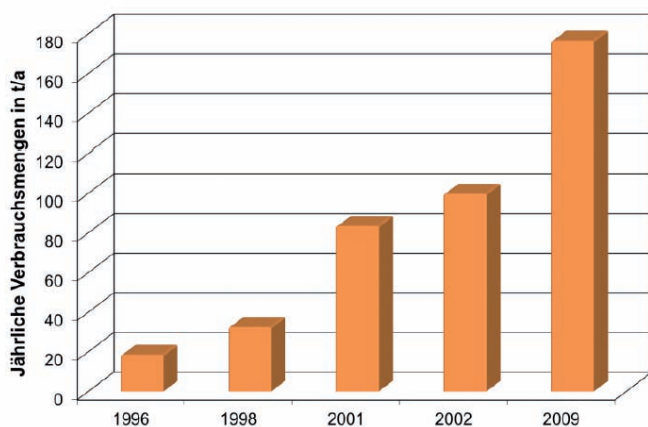
Tabel 2.12: Gebruikshoeveelheden voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Bergmann et al. 2010)

Röntgencontrastmiddelen	Gebruikshoeveelheden in kg/a	Verandering van 2002 tot 2009	Gebruikshoeveelheid in 2009
jobitridol	-	+266%	g.o.
jomeprol	99.654 kg	+77%	176.389 kg
johexol	13.856 kg	+52%	21.061 kg
jodixanol	-	+38%	g.o.
joversol	-	-25%	g.o.
jopromide	65.088 kg	-28%	46.863 kg
joxitalaminezuur	-	-32%	g.o.
jopamidol	47.974 kg	-58%	20.149 kg
amidotrizoïnezuur	72.714 kg	-12%	63.988 kg

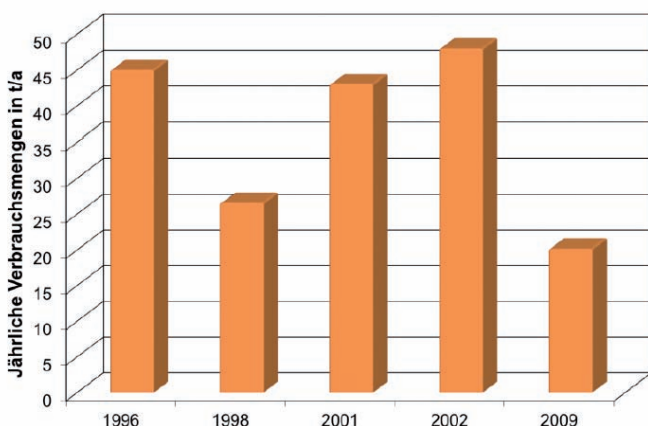
g.o.: geen opgave



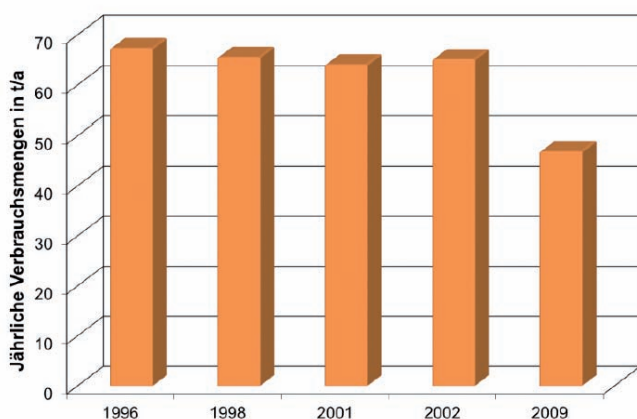
Afbeelding 2.3: Gebruikshoeveelheden per jaar van amidotrizoïnezuur in Duitsland (gegevens afkomstig van BLAC 2003 en Bergmann et al. 2010)



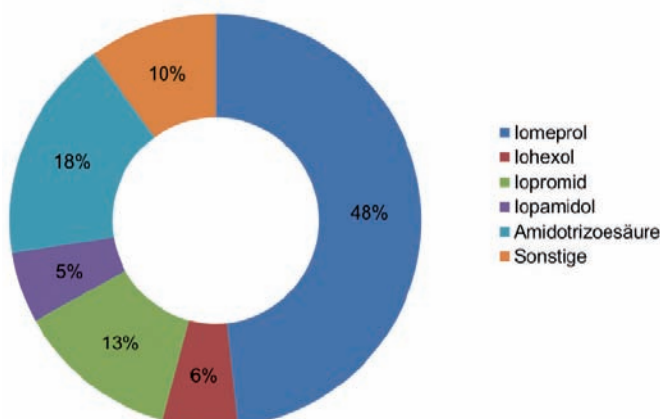
Afbeelding 2.4: Gebruikshoeveelheden per jaar van jomeprol in Duitsland (gegevens afkomstig van BLAC 2003 en Bergmann et al. 2010)



Afbeelding 2.5: Gebruikshoeveelheden per jaar van jopamidol in Duitsland (gegevens afkomstig van BLAC 2003 en Bergmann et al. 2010)



Afbeelding 2.6: Gebruikshoeveelheden per jaar van jopromide in Duitsland (gegevens afkomstig van BLAC 2003 en Bergmann et al. 2010)



Afbeelding 2.7: Uitsplitsing van de gebruikshoeveelheden van röntgencontrastmiddelen in 2009

Kijken we naar hoe de gebruikshoeveelheden zich in de loop van de tijd ontwikkeld hebben, dan valt er voor de meeste röntgencontrastmiddelen geen significante verandering waar te nemen. Interessant is wel dat het intrekken van de goedkeuring voor de intravasale toepassing van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het jaar 2000 niet terug te zien is in de gebruikshoeveelheden voor amidotrizoïnezuur (afbeelding 2.3). Opvallend is verder dat er een sterke en continue toename te zien valt bij de gebruikshoeveelheden voor jomeprol (afbeelding 2.4). Tussen 1996 en 2009 zijn de jaarlijkse gebruikshoeveelheden voor jomeprol nagenoeg vertienvoudigd. Deze sterke toename is ten dele ten koste gegaan van de gebruikshoeveelheden van andere röntgencontrastmiddelen, zodat ervan kan worden uitgegaan dat jomeprol voor veel toepassingen enkele andere middelen heeft verdrongen.

Uit de weergave van de relatieve gebruikshoeveelheden in afbeelding 2.7 wordt duidelijk dat in Duitsland in 2009 jomeprol qua hoeveelheden verreweg het belangrijkste jodiumhoudende röntgencontrastmiddel was, gevolgd door amidotrizoïnezuur en jopromide. In totaal waren in 2009 de vijf verbindingen jomeprol, amidotrizoïnezuur, jopromide, johexol en jopamidol goed voor ongeveer 90% van de gebruikshoeveelheden aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

Kwantitatieve gegevens over het marktaandeel van de diverse preparaten en werkzame stoffen in Duitsland zijn in de literatuur nog niet aan te treffen. Voor Oostenrijk zijn er wel relatieve gegevens beschikbaar over het jaar 2003, zij het alleen voor niet-ionische röntgencontrastmiddelen (Wild en Puig 2003). Deze gegevens zijn in tabel 2.13 bijeengebracht. Er kan van worden uitgegaan dat deze getallen niet zonder meer kunnen worden overgenomen voor de huidige situatie in Duitsland. Factoren als een andere ontwikkeling van de bevolkingssamenstelling, andere gewoonten wat betreft het uitschrijven van recepten en de belangen van fabrikanten in eigen land, kunnen er met elkaar toe leiden dat er verschillen ontstaan in de hoeveelheid röntgencontrastmiddelen en ook met betrekking tot het relatieve aandeel dat de diverse preparaten en werkzame stoffen hebben in de verschillende landen.

Over het mondiale verbruik van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen is er nog weinig informatie. Ergens in de literatuur is de opmerking te vinden, overigens zonder nadere bronvermelding, dat in 2001 wereldwijd er voor ca. 3500 ton aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen toegediend zou zijn (Schittko et al. 2004). In Zwitserland zijn in 2003 ca. 5,4 ton jopromide, voor 4 ton aan joxitalaminezuur en eveneens voor 4 ton aan jopamidol verbruikt, plus 3,1 ton johexol (Blüm et al. 2005). In 2004 werd er in Zwitserland in totaal voor 19,6 ton aan röntgencontrastmiddelen verbruikt (Moser et al. 2007). Afgezet tegen het inwonertal en vergeleken met Duitsland zijn de jaarlijkse officiële hoeveelheden aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in Zwitserland daarom eerder bescheiden te noemen. In Zwitserland met zijn 8 miljoen inwoners is er voor ca. 20 ton aan röntgencontrastmiddelen toegediend, vergeleken met 365 ton voor Duitsland met zijn 80 miljoen inwoners.

Tabel 2.13: De markt voor röntgencontrastmiddelen in Oostenrijk (Wild en Puig 2003)

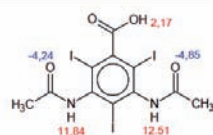
Preparaat	Werkzame stof	Marktaandeel in %
Visipaque	jodixanol	22,9
Ultravist	jopromide	18,1
Jopamiro	jopamidol	16,1
Optiray	joversol	9,0
Imagopaque	jopentol	8,4
Iomeron	jomeprol	7,3
Xenetix	jobotridol	5,3
Omnipaque	johexol	4,3
Optiray (voorgevulde spuit)	joversol	3,8
Scanlux	jopamidol	3,5
Accupaque	johexol	0,6
Hexabrix	joxaglinezuur*	0,6
Isovist	jotrolan	0,1

*: ionisch röntgencontrastmiddel

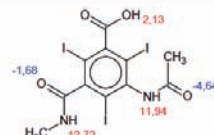
2.8 Fysische en chemische eigenschappen

In de literatuur is nog maar weinig te vinden aan fysische en chemische gegevens over jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Wat er beschikbaar is aan gegevens over oplosbaarheid in water of de octanol/waterpartitiecoëfficiënten, berust doorgaans op berekeningen. Experimentele gegevens zijn slechts in een zeer klein aantal gevallen beschikbaar. Bovendien zijn er dan nog diverse gegevens die elkaar ofwel tegenspreken of weinig plausibel lijken. Zo wordt voor jopromide door een bepaalde bron een oplosbaarheid in water genoemd van slechts 23,8 mg/l (ChemIDplus Advanced 2014), terwijl elders in de literatuur gesproken wordt over een oplosbaarheid in water van > 700 g/l (Steger-Hartmann et al. 1998). Voor amidotrizoïnezuur en johexol zijn in diverse bronnen identieke waarden voor de oplosbaarheid in water te vinden, hetgeen eveneens niet zeer waarschijnlijk is en vermoedelijk duidt op een fout bij het kopiëren.

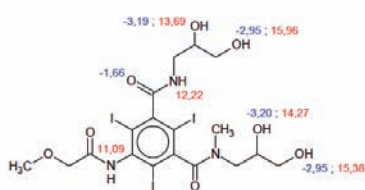
Een mogelijke oorzaak voor de verschillen in de gegevens kan schuilen in de omstandigheid dat het bij sommige jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen gaat om verbindingen waarvoor afhankelijk van de pH-waarde verschillende species zijn genomen die eigenschappen hebben die van elkaar verschillen. Tabel 2.14 geeft de zuurconstante pKs weer van de belangrijkste röntgencontrastmiddelen. Tabel 2.15 verduidelijkt de invloed van de pH-waarde op de eigenschappen van de röntgencontrastmiddelen aan de hand van de gevoeligheid voor de pH-waarde van de octanol/water-partitiecoëfficiënten.

Tabel 2.14: pK_s-waarden van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Chemicalize 2014)

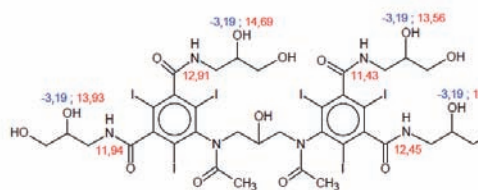
amidotrizoïnezuur



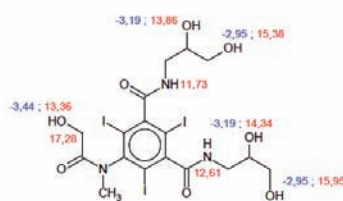
jotalaminezuur



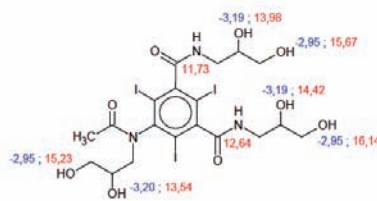
jopromide



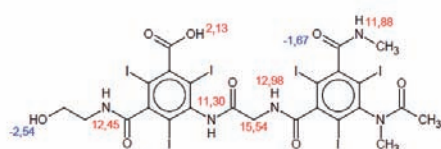
jodixanol



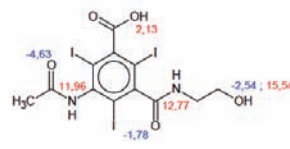
jomeprol



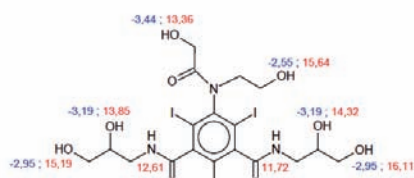
johexol



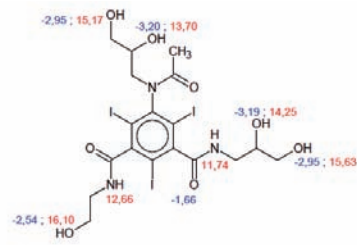
joxaglinezuur



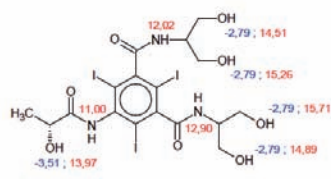
joxitalaminezuur



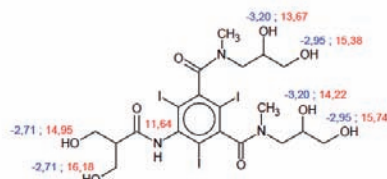
loversol



joxilan

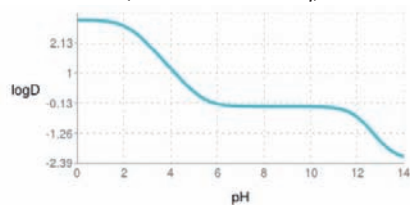


jopamidol

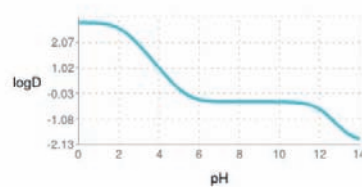


jobitridol

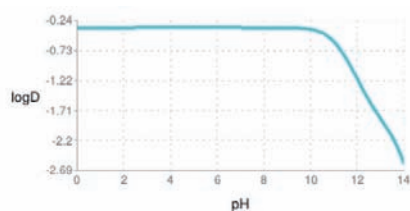
Tabel 2.15: Gevoeligheid voor de pH-waarde van de octanol/water-partiticoëfficiënten (log D) voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Chemicalize 2014)



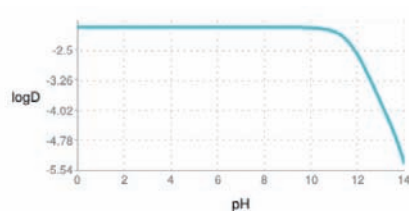
amidotrizoïnezuur



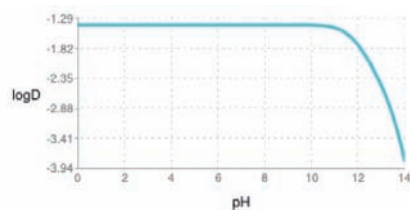
jotalaminezuur



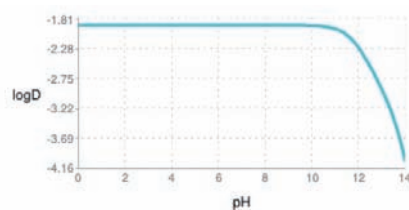
jopromide



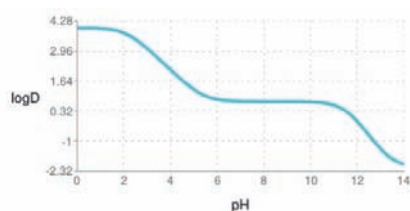
jodixanol



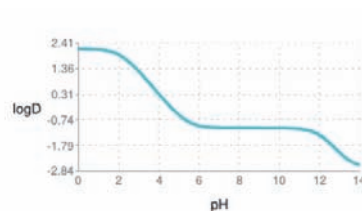
jomeprol



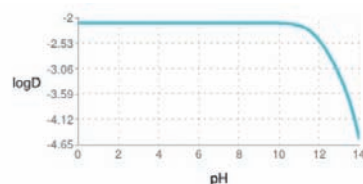
johexol



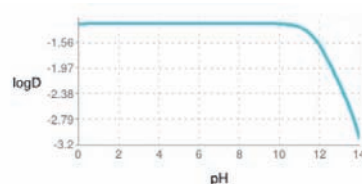
joxaglinezuur



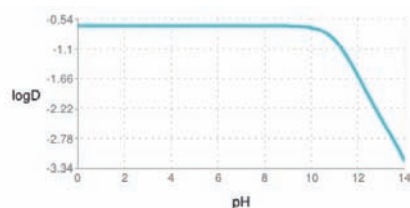
joxithalaminezuur



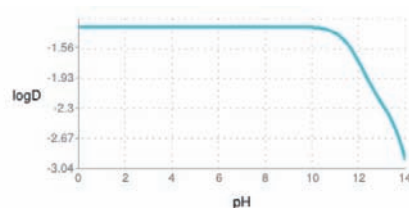
joversol



joxilan



jopamidol



jobitridol

Uit de gegevens in tabel 2.14 is af te leiden dat de carboxylfunctie van de benzoëzuren amidotrizoïnezuur, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur met een pKs-waarde van ongeveer 2,1 bij een neutrale pH-waarde in gedeprotoneerde vorm aanwezig is, zodat deze vier verbindingen in ionische vorm voorkomen in het milieu. Bij de röntgencontrastmiddelen zonder carboxylfunctie komt er geen zuur- of baseconstante voor in het gedeelte voor de pH-waarden dat normaal gesproken relevant is voor milieu monsters. Hier moet er daarom van worden uitgegaan dat de verbindingen aanwezig zijn in niet-ionische vorm. Pas bij pH-waarden van boven de 11 moet bij sommige verbindingen rekening worden gehouden met een deprotonering van de aminofunctie. De weergaven van tabel 2.15 laten juist voor de ionische contrastmiddelen een sterke afhankelijkheid zien voor de partiticoëfficiënt van de pH-waarde. Een soortgelijke afhankelijkheid is eveneens te verwachten voor de oplosbaarheid in water van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. De bij neutrale en alkalische pH-waarden aanwezige ionische species zouden een duidelijk grotere oplosbaarheid in water te zien moeten geven dan de neutrale species.

Tabel 2.16 geeft de belangrijke fysische en chemische eigenschappen weer van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

Tabel 2.16: Fysische en chemische eigenschappen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen

Röntgencontrastmiddelen	Oplosbaarheid in water (mg/l)	log KOW	Stoomdruk bij 25 °C (Pa)
amidotrizoïnezuur	107 ^a	-2,07 ^d -1,05 ^e	
johexol	796 ^a 107 ^b	-2,99 ^d -3,08 ^e	3,7·10 ^{-29 b}
jomeprol		-2,38 ^d	
jopamidol	1.400 ^b	-2,26 ^d -2,42 ^e	1,8·10 ^{-28 b}
jopromide	23,80 ^b > 700.000 ^c	-2,33 ^c -2,24 ^d	2,1·10 ^{-26 b}
jotalaminezuur		-2,09 ^d -1,15 ^e	
joxaglinezuur		-1,87 ^d	
joxitalaminezuur		-2,73 ^d	
jorbitridol		-3,34 ^d	
jodixanol		-4,32 ^d	
joversol	115 ^b	-2,98 ^b -3,01 ^d	4,0·10 ^{-29 b}
joxilan		-2,34 ^d	

^a DrugBank 2014; ^b ChemIDplus Advanced 2014; ^c Steger-Hartmann et al. 1998; ^d Molinspiration 2014; ^e LOGKOW 2014

Op internet is een hele reeks stoffendatabanken te vinden met fysisch-chemische informatie die gratis beschikbaar en op te roepen is. Verder zijn er bedrijven die als gratis service online toepassingen voor de pc aanbieden, zoals tekenprogramma's en plug-ins om fysisch chemische gegevens te berekenen. Uitgaande van de chemische structuur worden met het gratis online rekenprogramma van de firma Molinspiration Chem-informatics Software octanol-water-partiticoëfficiënten (log KOW-waarden) berekend voor alle röntgencontrastmiddelen (Molinspiration 2014). Als aanvulling daarop staan in tabel 2.16 voor diverse röntgencontrastmiddelen de log KOW- waarden aangegeven die afkomstig zijn uit de LOGKOW © A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P), die experimentele data voor meer dan 20.000 organische verbindingen bevat (LOGKOW 2014). Aan de hand van het CAS-nummer zijn bovendien de stofdata van de DrugBank- und ChemIDplus Advanced-databank van het TOXNET Toxicology Data Network uitgezocht (DrugBank 2014, ChemIDplus Advanced 2014).

De data in tabel 2.16 laten zien dat de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich kenmerken door een hoge oplosbaarheid in water, een lage octanol-water-partitiecoëfficiënt en een lage stoomdruk. Tabel 2.17 toont ter vergelijking de overeenkomstige waarden voor andere, in verhouding polaire organische sporenstoffen. Goed is te zien dat de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen duidelijk beter in water oplosbaar zijn dan andere geneesmiddelrestanten, die eveneens dikwijls in het aquatisch milieu worden aangetoond, zoals carbamazepine, diclofenac of ibuprofen. Alleen zeer kleine polaire verbindingen, zoals MTBE (methyl-tertiair-butylether), NDMA (N-nitrosodimethylamine) of 1,4-dioxaan hebben een vergelijkbare of zelfs nog hogere oplosbaarheid in water dan röntgencontrastmiddelen.

Tabel 2.17: Fysisch-chemische eigenschappen van geselecteerde organische sporenstoffen (data uit: Kuhlmann et al. 2010)

Verbinding	Oplosbaarheid in water (mg/l)	log KOW
Atrazine	35	2,5
1H-Benzotriazol	19.800	1,44
Carbamazepine	18	2,45
2,4-D	677	2,81
Diclofenac	2,4	4,51
1,4-Dioxaan	1.000.000	-0,32
EDTA	400	-5,01
Ibuprofen	21	3,97
Isoproturon	70	3,50
MTBE	51.000	0,94
Metoprolol	16.900	1,88
NDMA	957.000	-0,57
PFBS	8.860	2,4
PFOS	370	6,3

De lage dampdruk van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen brengt een geringe vluchtigheid met zich mee. De hoge oplosbaarheid in water en de lage octanol-water-partitiecoëfficiënt hebben tot gevolg dat de verbindingen een hoge mobiliteit in het milieu vertonen. Volgens een deskundigenrapport van het Instituut voor Wateronderzoek in opdracht van het Duitse milieu-agentschap is de mobiliteit van een stof - naast zijn persistentie - een parameter die toonaangevend is voor de relevantie van die stof voor het drinkwater (Kuhlmann et al. 2010). Om mobiliteit te karakteriseren, wordt in het rapport gewezen op de oplosbaarheid in water en op de octanol-water-partitiecoëfficiënt. Aan de hand van een groot aantal specifieke data voor stoffen die in het verleden in het drinkwater zijn aangetoond, zijn als criteria voor de relevantie voor het drinkwater een oplosbaarheid in water van meer dan 10 mg/l en een log KOW-waarde van minder dan 4 vastgesteld [Kuhlmann et al. 2010]. Alle jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen voldoen aan deze voorwaarden, zodat ze volgens deze criteria zijn te classificeren als relevant voor het drinkwater.

2.9 Routes naar de waterkringloop

De afgelopen jaren zijn er tal van publicaties geweest over de aanwezigheid van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het aquatisch milieu (zie bijv. Ternes 1998, Hirsch et al. 2000, Putschew et al. 2000, Ternes en Hirsch 2000, Seitz et al. 2006, Sacher et al. 2001, Sacher et al. 2005, Schulte-Oehlmann et al. 2007, Perez und Barcelo 2007, Weissbrodt et al. 2009).

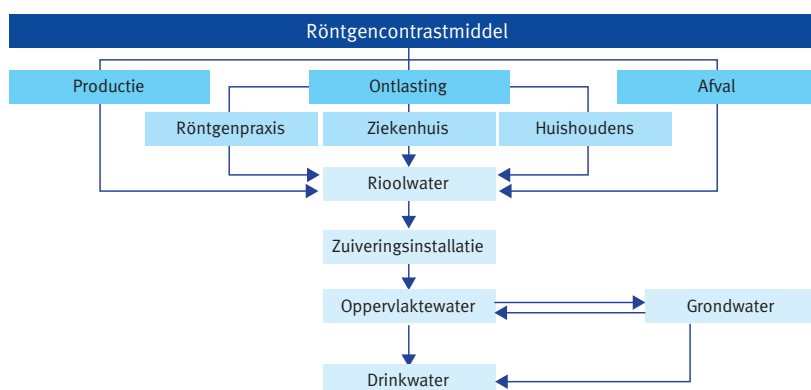
Aangetoond kon worden dat deze klasse van geneesmiddelen vrijwel overal in het afvalwater, de oppervlaktewateren en het grondwater voorkomt. In veel gevallen konden de bronnen van de belasting door röntgencontrastmiddelen en de routes waarlangs die in de waterkringloop terechtkwamen, worden geïdentificeerd. De belangrijkste routes via welke dat gebeurt zijn grafisch weergegeven in Afbeelding 2.8.

In tegenstelling tot de meeste overige geneesmiddelen worden röntgencontrastmiddelen vrijwel uitsluitend toegediend in ziekenhuizen en privéklinieken. Op specificatieblad M 775 van de Duitse Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. is de volgende opmerking te vinden: “Ongeveer de helft van alle röntgencontrastmiddelen wordt toegediend in het ziekenhuis, en de andere helft in zelfstandige dokterspraktijken” (ATV-DVWK 2001, Ziegler et al. 1997, Kümmerer 2001; (zie hoofdstuk 2.1). Gebruik in particuliere huishoudens is bij röntgencontrastmiddelen niet aan de orde. Om die reden zijn de bronnen waaruit het afvalwater voorkomt dat vervuild is met röntgencontrastmiddelen, zeer duidelijk afgebakend.

Momenteel komen de röntgencontrastmiddelen na gebruik via het afvalwater van ziekenhuizen, privéklinieken en particuliere huishoudens terecht in het lokale afvalwater (ICBR 2010). In Duitsland komt meer dan 95% van het lokale afvalwater in de zuiveringsinstallaties terecht. Slechts een klein deel van het lokale afvalwater (ca. 1 tot 3%, ICBR 2010) komt via de overstort van gecombineerd afvalwater bij regen direct in het oppervlaktewater terecht, terwijl ook het afvalwater van huishoudens die niet op het riool zijn aangesloten (ca. 1 tot 2%, ICBR 2010), direct in het oppervlaktewater stroomt. In zuiveringsinstallaties die werken met conventionele mechanisch-biologische filterfasen worden de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen niet volledig opgevangen (zie hoofdstuk 3) en komen ze bijgevolg terecht in de afwateringskanalen.

Lozingen door onoordeelkundige verwerking van verbruikte geneesmiddelen (bijvoorbeeld via het toilet) zullen bij jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen geen rol spelen, aangezien deze vrijwel uitsluitend worden toegepast in ziekenhuizen en privéklinieken. Ook van lozingen in kleinere waterwegen, door het storten in het grondwater of via het lekwater, is bij röntgencontrastmiddelen niets bekend. Vanwege de hoge polariteit en de geringe neiging tot adsorptie is ook het verspreiden van zuiveringsslib, en het opnemen daarvan via de bodem in het grondwater, bij röntgencontrastmiddelen slechts van geringe betekenis.

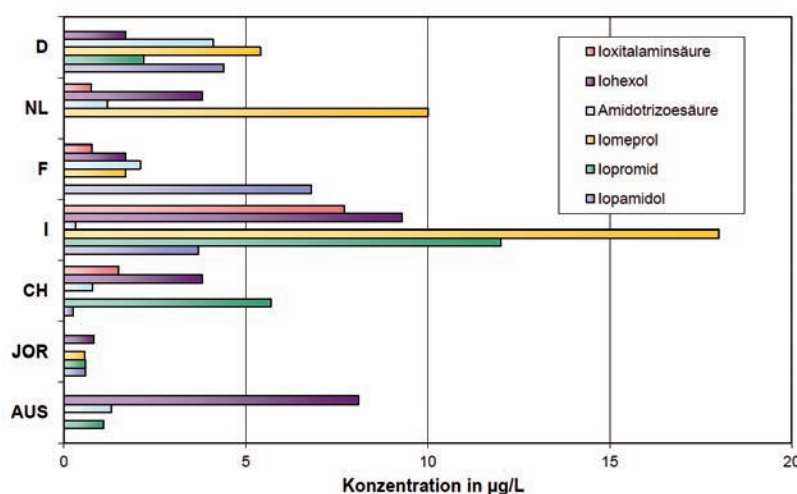
Lozingen door productiebedrijven spelen bij röntgencontrastmiddelen in de regel al evenmin een rol. Voor Noordrijn-Westfalen bedraagt volgens een schatting van de ICBR - gebaseerd op gegevens van de LANUV - het aandeel in de vrachten van röntgencontrastmiddelen door directe lozingen door de industrie bij jopromide over 2005 hooguit 10% (IKSR 2010). De locatie voor de productie van jopromide in Duitsland bevindt zich in Bergkamen (Böhm 2006). Het behandelde afvalwater van deze productievestiging wordt geloosd in de Lippe, een zijtak van de Rijn. Voor andere röntgencontrastmiddelen is het aandeel van directe lozingen voor wat Noordrijn-Westfalen betreft te verwaarlozen. Behalve de productievestiging in Bergkamen bevinden zich voor zover bekend in het stroomgebied van de Rijn momenteel nergens vestigingen van de farmaceutische industrie waar röntgencontrastmiddelen worden gefabriceerd. Wel is er aan de bovenloop van de Rijn een onderneming te vinden waar jopamidol wordt verpakt dat in een vestiging elders is geproduceerd. Bij bedrijfsstoringen bij deze onderneming is het in het verleden al regelmatig voorgekomen dat er behoorlijke hoeveelheden jopamidol in de Rijn terechtkwamen (Fleig und Brauch 2009, 2013).



Afbeelding 2.8: Routes van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen naar het aquatisch milieu

Zo is in februari 2009 ten gevolge van een Bedieningsfout ca. 370 kg jopamidol via de afvalwaterleiding van de rioolwaterzuiveringsinstallatie van Bibertal-Hegau en het Biber-afwateringskanaal geloosd in de bovenloop van de Rijn (Fleig und Brauch 2009). In de afvoer van de zuiveringsinstallatie werden maximale concentraties gemeten van 20 mg/l jopamidol, hetgeen zeer goed overeenkwam met de voorspellingen van simpele modellen. In de Rijn bedroegen de maximale concentraties jopamidol op de meetlocaties van Karlsruhe en Worms plusminus 2 µg/l. In augustus 2012 werd op dezelfde plek opnieuw een lozing van jopamidol geconstateerd (Fleig und Brauch 2013). Ook deze lozing was te herleiden tot een storing in de productie. De afgevoerde hoeveelheid werd geschat op ca. 300 kg. Als gevolg van deze lozing werden aan de benedenloop van de Rijn op de meetlocatie Bad Honnef verhoogde gehalten jopamidol gemeten van 1,1 µg/l.

De aanwezigheid van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de waterkringloop is een probleem dat zich niet alleen voordoet in Duitsland of Europa. De uitslagen van een groot aantal metingen in de afvoer van zuiveringsinstallaties in verschillende landen tonen aan dat wereldwijd dezelfde verbindingen worden gebruikt en dat die geloosd worden in het aquatisch milieu, via kanalen zoals deze zijn weergegeven in afbeelding 2.8 (Sacher 2006).



Afbeelding 2.9: De aanwezigheid van röntgencontrastmiddelen in de afvoer van zuiveringsinstallaties in Duitsland (D), Nederland (NL), Frankrijk (F), Israël (I), Zwitserland (CH), Jordanië (JOR) en Australië (AUS) (Sacher 2006)

Het gedrag van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij de zuivering van afvalwater

3.1 Conventionele zuivering van afvalwater

De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij de conventionele zuivering van afvalwater is in het verleden in diverse onderzoeken bestudeerd, waarvoor naast experimenten in laboratoria ook metingen gedaan zijn bij pilot-installaties en bij bestaande zuiveringsinstallaties. Daarbij is aangetoond dat de röntgencontrastmiddelen bij een conventionele zuivering van afvalwater in de regel niet volledig worden verwijderd, waarbij er overigens wel verschillen zijn bij de diverse verbindingen en de randvoorwaarden, de redox-omstandigheden in het bijzonder, duidelijk van invloed zijn.

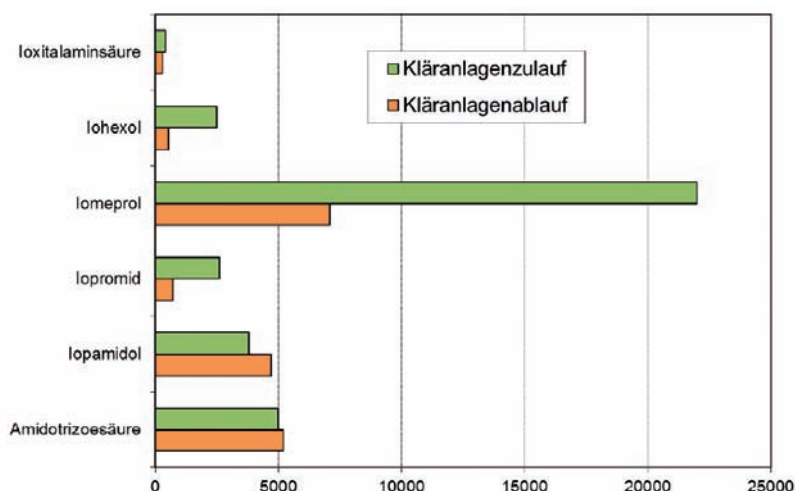
Uit laboratoriumproeven die volgens de instructies van OESO-richtlijn 301E zijn gedaan naar biologische afbreekbaarheid, kwam jopromide naar voren als zijnde niet gemakkelijk afbreekbaar (Steger-Hartmann et al. 1998). In laboratorium experimenten met een andere werkgroep kon de slechte afbreekbaarheid van jopromide bij de conventionele zuivering van afvalwater worden bevestigd. Tegelijkertijd werd evenwel een goede afbreekbaarheid van jopromide geconstateerd onder nitrificerende omstandigheden (Batt et al. 2006). Als afvalproduct bij denitrificatie werd in de studie een tweevoudig gedehydroxyleerde verbinding gevonden. Dat jopromide gedejodeerd werd, is niet waargenomen. De uitslagen van de laboratoriumproeven konden worden bevestigd door metingen in de rioolwaterzuiveringsinstallaties. In diverse studies naar zuiveringsinstallaties is een duidelijk betere eliminering van jopromide geconstateerd naarmate de slibleeftijd hoger lag (Batt et al. 2006, Carballa et al. 2007).

Ook uit meer recent onderzoek is gebleken dat bij een hogere slibleeftijd een afname van de concentraties van röntgencontrastmiddelen voor een deel mogelijk is. Zo is in een rioolwaterzuiveringsinstallatie met een slibleeftijd van 16 dagen en een hydraulische verblijftijd van 60 uur voor johexol, jomeprol en jopromide een verwijdering geconstateerd van meer dan 80%, terwijl dat voor jopamidol bij 35% bleef (Kormos et al. 2011). De röntgencontrastmiddelen werden daarbij echter niet volledig gemineraliseerd, want er werden stabiele transformatieproducten gevormd (zie onder).

De afbreekbaarheid van amidotrizoïnezuur werd bij laboratoriumproeven door middel van de gemodificeerde Zahn-Wellens-test en conform OESO-richtlijn 303A onderzocht (Haß und Kümmerer 2006). Alle tests werden uitgevoerd onder aerobe omstandigheden. Bij de gemodificeerde Zahn-Wellens-test is een afbraak met vorming van de stabiele metaboliet 2,4,6-triiodo-3,5-diamino benzoëzuur geconstateerd. Bij proeven conform de OESO-richtlijn 303A daarentegen werd er geen afbraak van amidotrizoïnezuur waargenomen. Ook werd er geen adsorptie vastgesteld aan het zuiveringsslib. Bij proeven in een zuiveringsinstallatie in een laboratorium, waarvoor een rioolwaterzuiveringsinstallatie was nagebouwd, kon er bij een gedoteerde concentratie van 100 mg/l jopromide na 31 dagen een verregaande afbraak worden geconstateerd (Steger-Hartmann et al. 2002). Bij een concentratie van 1 mg/l jopromide vertraagde de afbraak, terwijl bij een gedoteerde concentratie van 0,1 mg/l nog slechts een zeer geringe afbraak van ca. 1% werd geconstateerd. Aangezien zelfs in de aanvoer van een rioolwaterzuiveringsinstallatie de concentraties van jopromide in de regel ver onder de 0,1 mg/l liggen, kan op grond van deze uitslagen de slotsom worden getrokken dat in rioolwaterzuiveringsinstallaties geen eliminering van jopromide plaatsvindt.

Dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij een conventionele zuivering van het afvalwater slecht te verwijderen zijn, blijkt eveneens uit talrijke metingen die zijn gedaan bij zuiveringsinstallaties. Zo is bij onderzoek in een rioolwaterzuiveringsinstallatie voor amidotrizoïnezuur geen verschil geconstateerd in de gemiddelde concentraties tussen de toevoer en de afvoer (Ternes et al. 2007). Voor jopamidol werd een gemiddelde verwijdering waargenomen van 17%, terwijl voor jopromide, jomeprol, johexol en jopamidol de gemiddelde verwijdering in de zuiveringsinstallatie boven

de 80% lag. Niettemin werden in de afvoer van de zuiveringsinstallatie alle onderzochte röntgencontrastmiddelen aangetoond in concentraties van meerdere $\mu\text{g/l}$ (Ternes et al. 2007). Afbeelding 3.1 geeft het typische voorbeeld van concentraties van verschillende röntgencontrastmiddelen in de toevoer en afvoer van een rioolwaterzuiveringsinstallatie (Sacher 2006). Ook hier is te zien dat amidotrizoïnezuur en Jopamidol bij een conventionele zuivering van het afvalwater vrijwel niet worden verwijderd, terwijl bij de andere röntgencontrastmiddelen wel sprake is van gedeeltelijke verwijdering.



Afbeelding 3.1: Concentraties van verschillende röntgencontrastmiddelen in de toevoer en afvoer van een rioolwaterzuiveringsinstallatie (Sacher 2006)

In meer recente studies, waarvoor een duidelijk beter analytisch instrumentarium ter beschikking stond, kon worden aangetoond dat bij de microbiologische afbraak van röntgencontrastmiddelen in zuiveringsinstallaties een groot aantal stabiele transformatieproducten wordt gevormd, die dan ook terug te vinden zijn in het milieu.

Terwijl bij elektrochemische en fotochemische processen ook niet-jodiumhoudende transformatieproducten gevormd kunnen worden, blijft bij de microbiologische afbraak onder aerobe omstandigheden de tri-joodbenzeenstructuur van de röntgencontrastmiddelen behouden (Perez et al. 2005, Seitz et al. 2008, Kormos et al. 2010, Kormos et al. 2011). Alleen al in de afvoer van een rioolwaterzuiveringsinstallatie werden 26 jodiumhoudende transformatieproducten van de niet-ionische röntgencontrastmiddelen johexol, jomeprol, jopromide en jopamidol kwantitatief bepaald (Kormos et al. 2011). Daarbij kon worden aangetoond dat het geheel aan concentraties van de transformatieproducten in veel gevallen duidelijk hoger ligt dan de concentratie van de moederverbinding. Voor jopromide werden in een andere studie drie metabolieten geïdentificeerd die zich bij laboratoriumproeven met actiefslib hadden gevormd (Perez et al. 2006). Een uitvoerige bespreking van de vorming van transformatieproducten volgt in hoofdstuk 5 en wordt daar in verband gebracht met het gedrag van röntgencontrastmiddelen bij verschillende methoden voor de bereiding van drinkwater.

3.2 Verdergaande zuiveringsmethoden voor afvalwater met actieve koolstoffen of ozon

Voor een verdere zuivering van het gemeenschappelijk afvalwater waarmee vooral een verbeterde opvang van organische sporenstoffen moet kunnen worden bereikt, zijn momenteel met name de volgende twee methodes onderwerp van gesprek: Het behandelen van het afvalwater met oxidatieve procedures (vooral ozonatie, maar ook verdergaande oxidatiemethoden) en actieve koolfiltering, hetzij in de vorm van koolkorrelfilters, hetzij door doseringen van actief kool in poedervorm.

Metzger et al. beschrijven de resultaten voor het verwijderen van röntgencontrastmiddelen met actieve kool in poedervorm, zoals deze met een testopstelling bij een rioolwaterzuiveringsinstallatie werden verkregen (Metzger et al. 2005). De proeven hebben uitgewezen dat door 10 mg/l actieve kool in poedervorm toe te voegen aan het surplus-slib dat in de biologische fase wordt teruggeleid, een extra afname van de onderzochte röntgencontrastmiddelen wordt bereikt van soms wel 75%. Door de dosering van de koolstof te verhogen tot 20 mg/l, liep de gemiddelde eliminatiegraad op tot ongeveer 90%. Terwijl actieve kool in poedervorm voor de verwijdering van de niet ionische röntgencontrastmiddelen jomeprol, jopromide, johexol en jopamidol een goede optie is, werden voor amidotrizoïnezuur verwijderingsgraden bereikt van slechts 11% (bij een dosering van 10 mg/l kool) en van 44% (bij een dosering van 20 mg/l kool) (Metzger et al. 2005). Dit brengt de auteurs tot de conclusie dat als de rioolwaterzuiveringsinstallatie achteraf van deze technieken wordt voorzien, dit in de afwateringskanalen zal leiden tot een duidelijke afname van de vracht aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (Metzger et al. 2005). Soortgelijke resultaten werden gemeten voor amidotrizoïnezuur, jomeprol, jopromide, johexol en jopamidol in een pilot-installatie en een grote technische zuiveringsinstallatie. Door toevoeging van 15 mg/l actieve kool in poedervorm konden de concentraties aan röntgencontrastmiddelen duidelijk worden gereduceerd, waarbij het effect voor de niet-ionische verbindingen groter was dan voor amidotrizoïnezuur (Böhler et al. 2012). Ook deze studie toont aan dat het terugvoeren in de biologische fase van actieve kool in poedervorm, de eliminering van röntgencontrastmiddelen significant verbetert.

Voor de adsorptieve verwijdering van sporenstoffen in zuiveringsinstallaties kan ook actieve kool die reeds door drinkwaterbedrijven verbruikt zijn, worden ingezet (Riegel et al. 2011, Haist-Gulde et al. 2012). Daarbij worden de geladen koolkorrels gemalen, om daarna als actieve kool in poedervorm weer te worden ingezet voor de zuivering van afvalwater. Door het hergebruik wordt de adsorptiecapaciteit van de actieve kolen maximaal benut. Door de synergievoordelen die een en ander heeft voor de drinkwaterbedrijven en de exploitanten van zuiveringsinstallaties, wordt het hergebruik van uitgeputte actieve kool aantrekkelijk. Bij proeven op halftechnische schaal kon worden aangetoond dat bij gebruik van gebruikte actieve kool van drinkwaterbedrijven voor de verwijdering van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen resultaten bereikt konden worden die vergelijkbaar waren met die van verse kolen in poedervorm (Haist-Gulde et al. 2012).

Bij meer recent onderzoek werd de afvoer van een rioolwaterzuiveringsinstallatie bestudeerd bij een pilot-installatie met ozon en actief kool in poedervorm, waar verschillende geneesmiddelrestanten, waaronder de röntgencontrastmiddelen johexol, jomeprol, jopromide en jopamidol, beter door moesten kunnen worden opgevangen (Magdeburg et al. 2014). Daarbij werden ook met toevoeging van 20 mg/l actief kool in poedervorm voor de onderzochte röntgencontrastmiddelen geen eliminatiegraden van meer dan 50% bereikt. Door een dosering van ozon (0,7 g per g DOC) werden voor de röntgencontrastmiddelen eliminatiegraden verkregen van tussen de 49 en 55%.

De meeste röntgencontrastmiddelen reageren in het afvalwater slechts traag op ozon. In een pilot-installatie die geïnstalleerd werd in een rioolwaterzuiveringsinstallatie, om het gezuiverde afvalwater verder te behandelen, werd ook de omzetting van amidotrizoïnezuur, jomeprol, jopamidol en jopromide met ozon onderzocht. Bij een aanval met pure ozon reageerden de onderzochte röntgencontrastmiddelen ook bij hoge doseringen van de ozon van tot 15 mg/l slechts zeer traag met het oxidatiemiddel (Ternes et al. 2003). Door de toevoeging van waterstofperoxide, waarmee OH-radicalen worden aangemaakt, valt voor de meeste röntgencontrastmiddelen een betere omzetting te bereiken.

De combinatie van ozon en UV-bestraling leidt eveneens tot een goede verwijdering van de meeste röntgencontrastmiddelen. Alleen amidotrizoïnezuur reageert ook op OH-radicalen slechts traag (Ternes et al. 2003).

3.3 Overige behandelingen

Een andere methode die gebruikt kan worden voor het verwijderen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen uit het gemeenschappelijke afvalwater en uit oplossingen met hoge concentraties of met urine, is de elektrochemische behandeling. Daarbij kunnen jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zowel door oxidatieve als door met name reductieve processen worden verwijderd. Zo kon bij laboratoriumproeven met waterloopmodellen amidotrizoïnezuur effectief worden geëlimineerd aan grafietkathodes (Radjenovic et al. 2013). Als enig transformatieproduct werd het volledig gedegodeerde 3,5-diacetamidobenzoëzuur aangetoond dat in een daarmee in serie geschakelde oxidatieve fase aan diamantelektrodes die gedoteerd waren met borium, vrijwel volledig gemineraliseerd kon worden. Het gehele proces leverde een opbrengst aan jodium op van meer dan 80%. Door gebruik van met nanoplatina gedoteerde grafitelektroden, kon in het reductieve deelproces het aandeel amidotrizoïnezuur duidelijk worden verhoogd. Deze testopstelling werd ook gebruikt bij de behandeling van het afvalwater van ziekenhuizen. Alleen werd hier met het oog op de concurrentie met andere in het water aanwezige stoffen een duidelijk kleiner aandeel waargenomen, zodat voor een praktische toepassing van deze methode eerst het een en ander moet worden verbeterd (Radjenovic et al. 2013). Voor jopromide werd in laboratoriumexperimenten aangetoond dat zowel bij de oxidatie aan met borium gedoteerde diamantelektroden als bij de reductie aan platina-elektroden allerlei transformatieproducten ontstaan (Lütke Everloh et al. 2014). Aan beide typen elektrode ontstonden in hoofdzaak gedegodeerde reactieproducten, terwijl de jodium die vrijkwam uit de röntgencontrastmiddelen werd omgezet in jodide en jodaat. Een vergelijkbaar resultaat werd verkregen voor jomeprol: Ook hier kwam het onder reductieve omstandigheden aan een nikkel-kathode tot dejodering van het röntgencontrastmiddel (Zwiener et al. 2009). Overigens ontstonden daar behalve de anorganische jodide nog twee andere jodiumhoudende transformatieproducten.

Oxidatie door middel van non-thermaal plasma (Gur-Reznik et al. 2011) en metaal-gekatalyseerde reducering met waterstofgas (Knitt et al. 2008) daarentegen zijn methodes die vooralsnog vooral als exotisch en nog niet praktisch toepasbaar moeten worden beschouwd, zodat het nog helemaal de vraag is of er ooit zal worden besloten daarvoor het verwijderen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen uit waterige oplossingen gebruik van te maken. Bij die laatste methode wordt er waterstofgas door de te behandelen oplossing geleid. Aan katalysatoren van palladium of poreuze nikkel wordt de moleculaire waterstof gesplitst in reactieve waterstofatomen, die dan werken als sterke reductiemiddelen (Knitt et al. 2008). Hoewel op laboratoriumschaal is aangetoond dat dit effectief is voor het verwijderen van amidotrizoïnezuur en jopromide, is de inzet van waterstofgas voor de praktische toepassing van deze methode toch tezeer een beperkende factor.

3.4 Separate behandeling van urine en hooggeconcentreerde oplossingen

Naast bereidingsmethodes voor het behandelen van gemeenschappelijk afvalwater of het afvalwater van ziekenhuizen, worden in de literatuur ook technische mogelijkheden beschreven om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen of andere geneesmiddelen direct op de plaats van het gebruik te verwijderen uit de urine of de hooggeconcentreerde oplossingen.

Zo is de ozonatie van urine voor het verwijderen van de naar verhouding reactieve geneesmiddelen carbamazepine, diclofenac, ibuprofen en clofibrinezuur op laboratoriumschaal getest (Gajurel et al. 2007). De proeven zijn gedaan bij concentraties van 10 mg/l van gedoteerd geel water (urine) bij uiteenlopende pH-waarden. Voor een eliminering van 90% waren er relatief hoge doses ozon nodig van tegen de 10 g/l. Reden daarvoor waren de zeer hoge concentraties van andere organische substanties in het gele water. Conclusie van de auteurs was derhalve dat de ozonatie van geel water voor het verwijderen van geneesmiddelrestanten met het oog op het energieverbruik geen aanbeveling verdient. Aangezien jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen ten opzichte van ozon een lagere reactiviteit vertonen dan de

onderzochte geneesmiddelrestanten (zie ook hoofdstuk 5.2), moet de hele procedure ook voor deze toepassing als niet gunstig worden beoordeeld.

Als andere mogelijkheid voor het scheiden van geneesmiddelrestanten uit de nutriënten in de urine is gekeken naar nanofiltratie (Pronk et al. 2006). Aanleiding hiervoor was het idee om urine waar geen microverontreinigingen in zitten, te gebruiken als mest in de landbouw. Bij een pH-waarde van 5 werd een opvang van meer dan 92% behaald voor de onderzochte modelverbindingen propranolol, ethinylestradiol, ibuprofen, diclofenac en carbamazepine. In deze studie is alleen niet gekeken naar jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Door het hierbij gebruikte membraan werd ook fosfaat grotendeels opgevangen, maar ammonium en ureum niet. Deze methode kan derhalve worden toegepast voor het bereiden van water dat grotendeels vrij is van sporenstoffen en dat een hoog stikstofgehalte heeft (Pronk et al. 2006). In de studie is niet gekeken naar het energieverbruik of de kosten.

3.5 Reductieve dehalogenering met elementair ijzer

Een veelbelovende manier voor het verwijderen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen lijkt de reductieve dehalogenering met elementair ijzer te zijn. Op laboratoriumschaal is uitvoerig onderzoek gedaan naar het verwijderen van amidotrizoïnezuur en jopromide door ijzerpoeder (specifiek oppervlak 40 m²/g) en ijzerkorreltjes (van 0,3 tot 3 mm; specifiek oppervlak 0,5 m²/g) in gedeïoniseerd water, en in urine en afvalwater van ziekenhuizen (Putschew et al. 2007, Stieber et al. 2008, Stieber et al. 2011). De proeven in gedeïoniseerd water laten zien dat het bij pH-waarden van lager dan 3 tot een snelle dehalogenering van de beide röntgencontrastmiddelen komt. Voor de proeven is gebruik gemaakt van jopromide in een concentratie van 30 mg/l. Er zijn doseringen ijzer geselecteerd van tussen de 0,1 en 5 mg/l. In goed doorgemengde reactie-oplossingen was al na een contacttijd van 15 minuten geen jopromide meer aantoonbaar en kon worden geconstateerd dat de anorganische jodide zo goed als volledig was vrijgekomen (Putschew et al. 2007, Stieber et al. 2008). Voor amidotrizoïnezuur werden soortgelijke resultaten behaald, ook al verliep de omzetting daarvoor iets trager dan bij jopromide (Stieber et al. 2011). Tijdens de reacties in het gedeïoniseerde water werd er een verhoging van de pH-waarde geconstateerd, hetgeen uiteindelijk leidde tot het neerslaan van ijzerhydroxide. Een beslissende factor bleek bij de laboratoriumproeven het vermengen van de reactie-oplossing te zijn. Een optimale omzetting werd alleen bereikt in goed doorgemengde roerreactoren. Uit een vergelijking van de reactiesnelheden van ijzerpoeder en ijzerkorreltjes kwam duidelijk naar voren dat met poedervormig ijzer een snelle omzetting werd bereikt, iets dat goed te verklaren is door het grotere specifiek oppervlak (Stieber et al. 2008). Bij de laboratoriumproeven werd echter ook vastgesteld dat bij de goedkopere ijzerkorreltjes eveneens sprake was van een afname van de concentratie aan jopromide.

Bij een pH-waarde van 3 werd in proeven in gedeïoniseerd water de snelste omzetting waargenomen, terwijl bij lagere en hogere pH-waarden een duidelijke vertraging in de reactie optrad (Putschew et al. 2007, Stieber et al. 2008, Stieber et al. 2011). Reeds bij pH-waarden van 4 of 5 zijn voor een omzetting van 50% van de röntgencontrastmiddelen reactietijden vereist van duidelijk langer dan tien uur. Een versnelling van de reactie kan worden verkregen door de temperatuur te verhogen en de hoeveelheid gedoseerd ijzer te vergroten (Stieber et al. 2008). Tegelijkertijd werd bij de laboratoriumproeven geconstateerd dat de omzetting van de röntgencontrastmiddelen bij pH-waarden van onder de 3 een pseudo- eerste ordesysteem volgde, terwijl de reactie bij hogere pH-waarden zich liet beschrijven als een nulde-ordesysteem (Stieber et al. 2011). Als mechanisme wordt bij pH-waarden van minder dan 3 een reductie van het water aan het oppervlak van het elementair ijzer tot atomaire waterstof, met een daarop aansluitende reactie van de geadsorbeerde waterstofatomen met de doelverbindingen vermoed (Stieber et al. 2011). Het elementair ijzer wordt geoxideerd en zal zich gedeeltelijk oplossen. Bij een pH-waarde van 3 kan de geadsorbeerde waterstof het effectiefst met de doelmoleculen reageren, zodat bij deze pH-waarde ook de snelste omzetting wordt waargenomen. Bij lagere pH-waarden ontstaat er gasvormige waterstof die over het oppervlak van het ijzer komt te liggen en daardoor de reactie vertraagt. Bij pH-waarden van meer dan 3 daarentegen is de reactie van het water naar atomaire waterstof niet meer geprefereerd, zodat het komt tot een verandering van de reactiekinetica en een vertraging in de reactie.

Tabel 3.1 geeft de diverse reactieklassen en snelheidsconstanten weer voor de dejodering van jopromide in gedeïoniseerd water met ijzerpoeder, bij uiteenlopende pH-waarden (Stieber et al. 2011).

Tabel 3.1: Reactieklassen en snelheidsconstanten voor de dejodering van jopromide in gedeïoniseerd water met ijzerpoeder, bij uiteenlopende pH-waarden (Stieber et al. 2011).

pH-waarde	Reactieklasse	k_{obs} (s ⁻¹)
1	pseudo- eerste orde	$3,26 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
2	pseudo- eerste orde	$5,44 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
3	pseudo- eerste orde	$2,45 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
4	nulde-orde	$0,016 \text{ L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
5	nulde-orde	$0,015 \text{ L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

Door de röntgencontrastmiddelen te behandelen met ijzer komt het tot dejodering, een proces dat zich uiteraard ook afspeelt in het aquatisch milieu – bijvoorbeeld bij bodemfiltratie onder reductieve redox-omstandigheden. Bij dit proces worden overwegend reactie producten gevormd die geen jodium meer in hun moleculen hebben. Tot dusver is het echter nog niet gelukt, de gevormde transformatieproducten te identificeren. Zoals gebleken is uit aanvullende proeven met de groeiremmingstest is de toxicologische werking van de reactieproducten vergeleken met die van de uitgangsstoffen verminderd (Stieber et al. 2011). Dat de transformatieproducten vergeleken bij de uitgangsverbindingen beter afbreekbaar zijn, kon onder de omstandigheden van de Zahn-Wellens-test echter niet bewezen worden.

Ook bij de elektrochemische reducering van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen komt het eerst tot dejodering, zoals kon worden aangetoond bij verschillende laboratoriumproeven met amidotrizoïnezuur. Ook hier ontstaan echter transformatieproducten die niet alleen microbiologisch goed afbreekbaar zijn, maar die ook relatief persistent zijn en waarvan de identiteit tot dusver slechts in een gering aantal gevallen kon worden bepaald (Radjenovic et al. 2013, Tiehm 2014). Een van de geïdentificeerde transformatieproducten is 3,5-diacetamidobenzoëzuur (Radjenovic et al. 2013). Bij enkele thans lopende onderzoeksprojecten wordt gekeken of men het gedrag van de aldus gevormde transformatieproducten in het milieu verder kan karakteriseren (Tiehm 2014).

Voor een praktische toepassing hiervan moet er rekening mee worden gehouden dat een reductieve omzetting van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen aan elementair ijzer gepaard gaat met de vorming van waterstofgas. Grosso modo kan worden gesteld dat, ervan uitgaande dat bij dejodering van één molecule amidotrizoïnezuur drie moleculen waterstofgas ontstaan (overeenkomend met de drie jodiumatomen die worden afgegeven), bij de behandeling van een oplossing met 1,2 g amidotrizoïnezuur er ongeveer 120 ml waterstofgas zal ontstaan. Een deel van de gevormde waterstof reageert met in het water aanwezige stoffen, een ander deel bevindt zich geadsorbeerd op het oppervlak van het ijzer. In algemene zin moet nog worden uitgezocht in hoeverre de hoeveelheid waterstof die hier mogelijk bij vrijkomt, het noodzakelijk maakt bijzondere voorzorgsmaatregelen te treffen.

Bij laboratoriumproeven met gedoteerde urine (1,6 g/l jopromide en 50 g/l ijzerpoeder) en urine van patiënten uit het ziekenhuis (18 g/l AOI en 100 g/l ijzerpoeder) werd eveneens een verregaande dejodering van de röntgencontrastmiddelen geconstateerd. De snelheidsconstanten voor de omzetting zijn echter duidelijk geringer dan in gedeïoniseerd water (Stieber et al. 2011). Uit gedetailleerde onderzoeken is gebleken dat het vooral de organische bestanddelen zijn van de urine, die met de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen concurreren om de atomaire waterstof aan het ijzeroppervlak, die verantwoordelijk zijn voor de tragere omzetting. In verse urine verloopt de omzetting duidelijk sneller dan in oudere urine. De reden daarvan is dat de pH-waarde van de urine bij het bewaren hoger wordt. De pH-waarde van frisse urine ligt op circa 6. Vanwege de bacteriële hydrolyse van ureum gaat de pH-waarde bij het bewaren echter al binnen een paar dagen naar ca. 9, hetgeen tot gevolg heeft dat verschillende bestanddelen neerslaan (Stieber et al. 2011). Door het aanzuren van de urine naar een pH-waarde van ongeveer 2, wordt de

ureumhydrolyse compleet gestopt en blijft de pH-waarde gedurende een langere periode constant. Bij een dergelijke pH-waarde verloopt ook de reductieve dehalogenering met elementair ijzer het snelst. Er zijn geen proeven gedaan met het omzetten van röntgencontrastmiddelen bij de oorspronkelijke pH-waarde van verse urine. Uit de uitslagen van de proeven in gedeïoniseerd water kan echter worden afgeleid dat daarbij reactietijden van duidelijk meer dan 12 uur noodzakelijk zouden zijn om een omzetting te bereiken, die dan bovendien nog steeds niet boven de 50% uit zou komen.

Voor het behandelen van urine met elementair ijzer is er tevens een kostenanalyse gemaakt. Rekening houdend met de kosten voor het ijzer, het zoutzuur dat nodig is voor het aanzuren van de urine en met de energiekosten voor het roeren van de reactie-oplossing, zouden de totale kosten, afhankelijk van de pH-waarde waarbij de omzetting plaatsvindt en de hoeveelheid elementair ijzer die wordt gebruikt, neerkomen op een bedrag van tussen de 16 en 19 euro per m³ behandelde urine (Stieber et al. 2011). Naar de kosten voor het inzamelen van de urine is bij deze berekening niet gekeken. Door gebruik te maken van het relatief goedkope zwavelzuur in plaats van zoutzuur kunnen de kosten voor de behandeling lager uitvallen. De kosten voor alleen al het elementair ijzer bedragen volgens deze schatting ongeveer 3 tot 4 euro per m³ urine, wat wil zeggen dat voor de behandeling van een liter urine de materiaalkosten zouden neerkomen op minder dan een cent. Door het elementair ijzer dan opnieuw te gebruiken, zouden volgens de gegevens van de auteurs van deze studie de kosten kunnen zakken tot onder de 10 euro per m³ urine. Deze kosten liggen niettemin duidelijk hoger dan de bedragen die worden uitgegeven aan de verdergaande zuivering van afvalwater met actieve kool of met ozon. Daarbij dient men echter in het oog te houden dat de hoeveelheden water bij een separate behandeling van urine duidelijk geringer zijn als bij een behandeling van het totale afvalwater.

Kijkend naar de uitslagen van al deze laboratoriumproeven zijn de auteurs van mening dat een praktische toepassing van deze technologie zeker tot de mogelijkheden behoort (Putschew et al. 2007, Stieber et al. 2011). Daar moet dan wel de kanttekening bij worden geplaatst dat de proeven tot dusver alleen zijn uitgevoerd met amidotrizoïnezuur en jopromide. Aangezien deze beide verbindingen echter bij veel andere proeven hun nut als model voor ionische en niet-ionische röntgencontrastmiddelen al hebben bewezen, kan ervan worden uitgegaan dat deze positieve resultaten ook bij andere röntgencontrastmiddelen te zien zullen zijn.

Uit de resultaten van de laboratoriumproeven zijn voor een praktische toepassing van de methode voor het verwijderen van röntgencontrastmiddelen uit urine van patiënten met elementair ijzer de volgende aanwijzingen te halen:

- De urine moet zo snel mogelijk na het uitscheiden in contact worden gebracht met het ijzer.
- Een verlaging van de pH-waarde tot 2 à 3, door toevoeging van zoutzuur of zwavelzuur, is noodzakelijk om reactietijden van één uur of minder te kunnen realiseren. Bij de natuurlijke pH-waarde van ongeveer 6 van verse urine verloopt de reactie duidelijk trager. Door het verlagen van de pH-waarde wordt ook het neerslaan van ijzerhydroxide verhinderd.
- Het zoutzuur of zwavelzuur moet worden toegevoegd aan de urine of aan de reactie-oplossing, en moet niet samen met het elementair ijzer worden toegediend, om te voorkomen dat er tussen het zuur en het ijzer een reactie ontstaat.
- Per liter te behandelen urine is er ongeveer 40 g elementair ijzer nodig. Grotere hoeveelheden ijzer maken niet dat de reactietijd noemenswaard terugloopt.
- Voor een snelle reactie is het belangrijk om de reactie-oplossing goed door te mengen.
- De reductieve omzetting van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen aan elementair ijzer gaat gepaard met de vorming van waterstofgas.

In een meer recente studie is het gebruik onderzocht van elementair ijzer op nanoschaal voor het zuiveren van besmet grondwater (Schmid et al. 2014). In dit verband zijn er ook laboratoriumproeven gedaan met het verwijderen van jopromide. Met drie verschillende soorten materiaal van nano-ijzer (BET-oppervlak 20-25 m²/g) kon er bij waterloopmodellen een zeer snelle omzetting van jopromide worden waargenomen van slechts enkele minuten. Met betrekking tot de gebruikte hoeveelheid jopromide werd een vorming van jodide geconstateerd van 90%, zodat er ook voor deze benadering van mag worden uitgegaan dat hierbij een verdere reductieve dehalogenering van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen plaatsvindt. Interessant is dat de reactiesnelheden bij de batchproeven slechts in geringe mate afhankelijk waren van de pH-waarde van de oplossing en dat ook onder neutrale omstandigheden binnen minder dan 10 minuten een omzetting van jopromide van meer dan 90% werd waargenomen (Schmid et al. 2014). Bij column-testen met ijzer op nanoschaal daarentegen werd een duidelijke vertraging van de reactie waargenomen, hetgeen kan worden verklaard uit het feit dat de beschikbare hoeveelheid ijzer beperkt was. Dit sluit aan op de resultaten met ijzerpoeder, waarbij eveneens het doormengen van de reactie-oplossing sterk van invloed op de uitslagen bleek (Stieber et al. 2011).

Uit de eerste oriënterende laboratoriumproeven lijkt voor de reductieve dehalogenering van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen ijzer op nanoschaal naar voren te komen als een veelbelovend alternatief voor ijzerpoeder of ijzerkorreltjes. Wezenlijke voordelen hierbij zijn de snelle omzetting van de röntgencontrastmiddelen en de verregaande mate waarin de reactie onafhankelijk is van de pH-waarde. Voor een praktische toepassing zou dit tot gevolg kunnen hebben dat voortaan kan worden afgezien van het gebruik van zuren. Er is echter nog geen gedetailleerde kostenanalyse van deze behandeling gemaakt, en ook zijn er nog geen praktische tests gedaan met het verwijderen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen uit urine.

De aanwezigheid van jodiumhoudende röntgen-contrastmiddelen in Bodenmeer, Rijn en Main

Naar jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen is met de meetprogramma's van de AWBR en ARW al sinds 2002 en het meetprogramma van de RIWA sinds 2005 regelmatig onderzoek gedaan. In de regel worden 13 keer per kalenderjaar steekmonsters genomen bij de meetlocaties van de Rijn in Basel-Birsfelden, Karlsruhe, Mainz, Keulen, Düsseldorf-Flehe en Lobith, en daarnaast ook in de Main bij Frankfurt, om die te analyseren op röntgencontrastmiddelen. Bij deze meetprogramma's ging het in eerste instantie om de verbindingen amidotrizoïnezuur, jodipamid, johexol, jomeprol, jopamidol, jopromide, jopanzuur, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur. Jopanzuur, waarvan nooit positieve uitslagen zijn geweest, wordt sinds 2009 niet meer geanalyseerd. Jodipamid, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur werden vanwege het geringe aantal positieve uitslagen c.q. de geringe concentraties die ervan werden aangetroffen begin 2012 uit de meetprogramma's geschrapt. Daarentegen worden sinds 2012 op een aantal geselecteerde meetlocaties de beide niet-ionische röntgencontrastmiddelen joversol en joxilan onderzocht.

In de volgende tabel zijn voor de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol, jopromide en joxitalaminezuur de gemiddelde concentraties die er over het verloop van de Rijn en in de Main bij Frankfurt tussen 2002 en 2013 van gevonden zijn weergegeven. Naast data uit de meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA bevatten de tabellen ook gegevens over het gehalte aan röntgencontrastmiddelen in het Bodenmeer. De specifieke gegevens voor de berekening van deze gemiddelden zijn beschikbaar gesteld door de doelcoöperatie Bodenmeer-Wasserversorgung en hebben betrekking op de locatie waar het innemen van ruwwater plaatsvindt. Hierbij werden alleen gemiddelden berekend als minstens de helft van alle meetwaarden in een jaar boven de drempel van 0,010 µg/l lag. Voor het berekenen van de gemiddelden is gekeken naar meetwaarden die onder deze drempel lagen, met de halfwaarde daarvan. Voor jodipamid, jotalaminezuur en joxaglinezuur waren er niet of nauwelijks positieve uitslagen gevonden, zodat deze drie röntgencontrastmiddelen niet in de statistische berekeningen werden opgenomen. Hetzelfde geldt voor de voor het eerst in de meetprogramma's opgenomen verbindingen joversol en joxilan, aangezien voor een statistische berekening daarvan er nog te weinig specifieke data beschikbaar zijn.

Tabel 4.1: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties amidotrizoïnezuur in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,024	0,023	0,017	0,017	0,023	0,018	0,028	0,018	0,016	0,019	0,020	0,019
Basel	0,029	0,031	0,019	0,020	0,021	0,021	0,019	0,018	0,018	0,028	0,020	0,019
Karlsruhe	0,039	0,054	0,053	0,039	0,038	0,037	0,034	0,039	0,029	0,058	0,046	0,027
Mainz	0,074	0,13	0,10	0,11	0,11	0,085	0,13	0,12	0,068	0,24	0,088	0,074
Keulen	0,13	0,24	0,19	0,19	0,15	0,13	0,27	0,25	0,13	0,24	0,19	0,14
Düsseldorf	0,16	0,28	0,22	0,23	0,19	0,15	0,30	0,28	0,16	0,26	0,21	0,16
Lobith	-	-	-	0,23	0,18	-	0,30	0,26	0,17	0,33	0,26	0,22
Frankfurt	0,16	0,39	0,36	0,30	0,29	0,22	0,51	0,52	0,25	0,52	0,56	0,35

Tabel 4.2: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties johexol in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,010	0,006	0,008	0,009	0,017	0,010	0,013	0,009	0,019	0,014	0,016	0,015
Bazel	0,011	0,030	0,024	0,031	0,044	0,027	0,050	0,037	0,024	0,027	0,019	0,019
Karlsruhe	0,014	0,041	0,046	0,048	0,054	0,050	0,048	0,045	0,038	0,047	0,037	0,031
Mainz	0,026	0,070	0,061	0,043	0,058	0,050	0,067	0,064	0,041	0,048	0,041	0,048
Keulen	0,050	0,079	0,077	0,056	0,075	0,067	0,11	0,12	0,089	0,090	0,072	0,072
Düsseldorf	0,057	0,098	0,085	0,073	0,11	0,078	0,13	0,17	0,10	0,12	0,098	0,082
Lobith	-	-	-	0,075	0,099	-	0,14	0,14	0,10	0,15	0,11	0,10
Frankfurt	0,054	0,088	0,087	0,055	0,070	0,072	0,23	0,19	0,13	0,14	0,13	0,13

Tabel 4.3: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties jomeprol in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,008	0,009	0,009	0,016	0,021	0,024	0,024	0,023	0,029	0,025	0,030	0,032
Bazel	0,064	0,070	0,057	0,068	0,13	0,12	0,13	0,10	0,12	0,13	0,11	0,098
Karlsruhe	0,078	0,11	0,062	0,094	0,12	0,14	0,18	0,16	0,17	0,19	0,14	0,12
Mainz	0,081	0,15	0,085	0,11	0,13	0,17	0,31	0,29	0,27	0,34	0,27	0,18
Keulen	0,13	0,22	0,12	0,15	0,15	0,14	0,32	0,39	0,31	0,38	0,37	0,24
Düsseldorf	0,15	0,20	0,13	0,18	0,18	0,16	0,35	0,47	0,38	0,42	0,42	0,25
Lobith	-	-	-	0,16	0,19	-	0,44	0,50	0,42	0,52	0,45	0,40
Frankfurt	0,12	0,25	0,17	0,22	0,14	0,11	0,37	0,44	0,28	0,25	0,43	0,19

Tabel 4.4: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties jopamidol in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,058	0,044	0,043	0,041	0,045	0,029	0,035	0,036	0,041	0,031	0,030	0,033
Bazel	0,18	0,21	0,11	0,13	0,15	0,12	0,19	0,16	0,13	0,18	0,14	0,16
Karlsruhe	0,19	0,22	0,13	0,13	0,16	0,12	0,18	0,15	0,16	0,21	0,23	0,12
Mainz	0,12	0,21	0,13	0,18	0,17	0,18	0,22	0,28	0,19	0,24	0,26	0,19
Keulen	0,14	0,25	0,17	0,20	0,15	0,17	0,25	0,29	0,17	0,23	0,22	0,19
Düsseldorf	0,15	0,28	0,21	0,26	0,21	0,21	0,31	0,35	0,19	0,26	0,22	0,24
Lobith	-	-	-	0,26	0,19	-	0,31	0,33	0,22	0,28	0,23	0,22
Frankfurt	0,073	0,20	0,17	0,23	0,22	0,19	0,35	0,43	0,21	0,33	0,29	0,23

Tabel 4.5: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties jopromide in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,018	0,013	0,021	0,019	0,018	0,013	0,015	0,014	0,009	< BG	< BG	< BG
Bazel	0,062	0,072	0,068	0,083	0,061	0,060	0,11	0,13	0,12	0,14	0,092	0,071
Karlsruhe	0,065	0,071	0,083	0,080	0,077	0,063	0,12	0,13	0,14	0,13	0,11	0,082
Mainz	0,076	0,091	0,084	0,097	0,083	0,061	0,13	0,12	0,12	0,14	0,11	0,082
Keulen	0,094	0,14	0,12	0,12	0,086	0,070	0,12	0,14	0,12	0,15	0,12	0,12
Düsseldorf	0,093	0,14	0,13	0,12	0,091	0,068	0,13	0,15	0,13	0,15	0,12	0,11
Lobith	-	-	-	0,17	0,13	-	0,19	0,26	0,15	0,20	0,14	0,16
Frankfurt	0,16	0,25	0,27	0,23	0,14	0,12	0,24	0,28	0,25	0,28	0,34	0,25

Tabel 4.6: Gemiddelde waarden per jaar van de concentraties joxitalaminezuur in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bazel	0,022	0,031	0,023	0,033	0,032	0,032	0,040	0,050	0,039	0,040	0,034	-
Karlsruhe	0,026	0,032	0,027	0,036	0,037	0,031	0,038	0,046	0,041	0,043	0,042	-
Mainz	0,023	0,031	0,031	0,036	0,032	0,033	0,036	0,040	0,036	0,057	0,039	-
Keulen	0,020	0,028	0,028	0,028	0,027	0,026	0,031	0,040	0,030	0,035	0,037	-
Düsseldorf	0,027	0,031	0,032	0,031	0,032	0,030	0,034	0,044	0,033	0,035	0,039	-
Lobith	-	-	-	0,032	0,024	-	0,032	0,042	0,035	0,041	0,036	0,031
Frankfurt	0,014	0,026	0,021	0,018	0,019	0,020	0,026	0,035	0,027	0,034	0,046	-

Omdat de doelstelling van het Europees Rivierwatermemorandum voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen betrekking heeft op de maximale concentraties van een bepaalde stof binnen een kalenderjaar (IAWR 2013), zijn in de volgende tabellen de maximale waarden van de concentraties voor de diverse röntgencontrastmiddelen bijeen gebracht. Concentraties die de streefwaarde van 0,1 µg/l overschrijden, zijn vetgedrukt.

Tabel 4.7: Maximale waarden van de concentraties amidotrizoïnezuur in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,035	0,032	0,023	0,018	0,061	0,030	0,044	0,026	0,018	0,023	0,026	0,021
Bazel	0,085	0,065	0,033	0,042	0,066	0,079	0,048	0,047	0,042	0,067	0,047	0,032
Karlsruhe	0,071	0,087	0,083	0,065	0,064	0,078	0,094	0,067	0,054	0,090	0,11	0,060
Mainz	0,15	0,21	0,18	0,23	0,28	0,18	0,30	0,29	0,17	1,2	0,19	0,12
Keulen	0,27	0,39	0,30	0,37	0,38	0,32	0,91	0,54	0,23	0,41	0,32	0,23
Düsseldorf	0,27	0,54	0,32	0,42	0,38	0,32	1,0	0,53	0,27	0,47	0,33	0,33
Lobith	-	-	-	0,38	0,35	-	0,61	0,47	0,22	0,62	0,52	0,36
Frankfurt	0,30	0,73	0,61	0,55	0,63	0,41	1,5	1,1	0,47	0,92	1,0	0,69

Tabel 4.8: Maximale waarden van de concentraties johexol in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,029	0,010	0,018	0,020	0,025	0,022	0,021	0,015	0,022	0,024	0,020	0,015
Bazel	0,032	0,051	0,061	0,086	0,15	0,053	0,12	0,10	0,059	0,053	0,052	0,049
Karlsruhe	0,057	0,16	0,086	0,091	0,11	0,23	0,097	0,085	0,094	0,14	0,069	0,056
Mainz	0,046	0,19	0,11	0,11	0,15	0,090	0,13	0,19	0,084	0,13	0,075	0,11
Keulen	0,16	0,17	0,12	0,13	0,14	0,13	0,21	0,41	0,16	0,19	0,16	0,12
Düsseldorf	0,13	0,22	0,16	0,13	0,40	0,13	0,23	0,59	0,29	0,24	0,19	0,16
Lobith	-	-	-	0,17	0,23	-	0,22	0,43	0,26	0,32	0,22	0,18
Frankfurt	0,12	0,18	0,15	0,13	0,11	0,18	0,79	0,81	0,23	0,26	0,18	0,23

Tabel 4.9: Maximale waarden van de concentraties jomeprol in Bodenmeer, Rijn en Main

c in µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,016	0,015	0,016	0,025	0,038	0,047	0,033	0,032	0,031	0,034	0,040	0,035
Bazel	0,19	0,21	0,18	0,32	0,65	0,51	0,32	0,26	0,43	0,31	0,48	0,26
Karlsruhe	0,26	0,21	0,12	0,16	0,32	0,40	0,31	0,33	0,39	0,45	0,32	0,20
Mainz	0,15	0,27	0,29	0,28	0,35	0,34	0,59	0,66	0,48	0,69	0,52	0,32
Keulen	0,32	0,36	0,22	0,33	0,32	0,39	0,47	0,95	0,54	0,75	0,63	0,57
Düsseldorf	0,37	0,32	0,26	0,36	0,43	0,40	0,55	1,2	0,94	0,72	0,71	0,42
Lobith	-	-	-	0,32	0,36	-	0,68	1,3	0,77	0,98	1,0	0,57
Frankfurt	0,29	0,41	0,48	0,54	0,32	0,23	0,77	1,2	0,56	0,62	0,73	0,38

Tabel 4.10: Maximale waarden van de concentraties jopamidol in Bodenmeer, Rijn en Main

cin µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,095	0,048	0,068	0,054	0,084	0,036	0,039	0,050	0,049	0,038	0,035	0,036
Bazel	0,59	0,45	0,20	0,45	0,46	0,38	0,50	0,67	0,31	0,49	0,66	0,53
Karlsruhe	0,58	0,53	0,30	0,26	0,26	0,29	0,33	0,31	0,34	0,46	1,1	0,21
Mainz	0,25	0,62	0,24	0,39	0,33	0,29	0,46	0,63	0,36	0,38	0,69	0,33
Keulen	0,28	0,45	0,29	0,38	0,40	0,35	0,49	0,51	0,30	0,44	0,41	0,40
Düsseldorf	0,28	0,56	0,33	0,52	0,58	0,39	0,50	0,69	0,33	0,58	0,41	0,37
Lobith	-	-	-	0,58	0,44	-	0,45	0,53	0,48	0,46	0,62	0,34
Frankfurt	0,19	0,35	0,31	0,43	0,43	0,38	0,82	0,81	0,32	0,50	0,59	0,51

Tabel 4.11: Maximale waarden van de concentraties jopromide in Bodenmeer, Rijn en Main

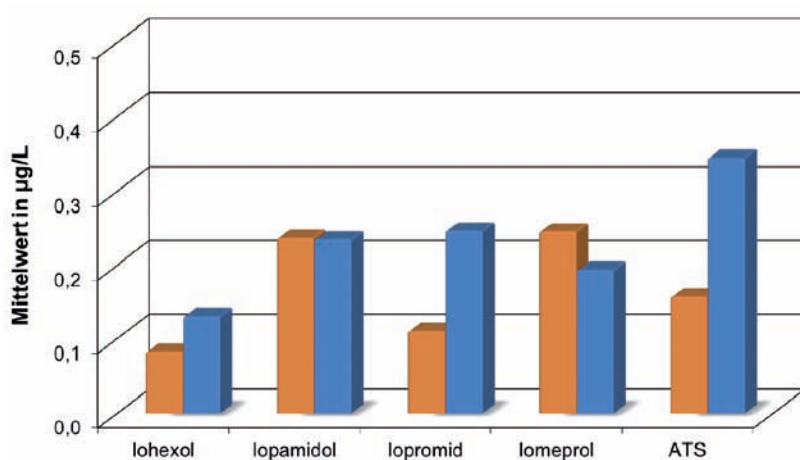
cin µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	0,025	0,016	0,022	0,023	0,021	0,033	0,017	0,017	0,012	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Bazel	0,11	0,11	0,14	0,17	0,18	0,11	0,21	0,27	0,26	0,28	0,23	0,18
Karlsruhe	0,12	0,12	0,14	0,11	0,17	0,12	0,26	0,19	0,20	0,23	0,17	0,16
Mainz	0,12	0,14	0,12	0,19	0,20	0,10	0,27	0,23	0,22	0,24	0,15	0,14
Keulen	0,14	0,24	0,21	0,20	0,27	0,22	0,15	0,25	0,23	0,28	0,19	0,25
Düsseldorf	0,15	0,23	0,22	0,19	0,28	0,18	0,18	0,31	0,29	0,26	0,22	0,22
Lobith	-	-	-	0,42	0,32	-	0,30	0,46	0,27	0,33	0,28	0,23
Frankfurt	0,26	0,47	0,44	0,37	0,50	0,28	0,36	0,57	0,46	0,49	0,55	0,52

Tabel 4.12: Maximale waarden van de concentraties joxitalaminzuur in Bodenmeer, Rijn en Main

cin µg/l	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bodenmeer	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Bazel	0,058	0,050	0,050	0,058	0,072	0,070	0,067	0,079	0,072	0,062	0,065	-
Karlsruhe	0,049	0,056	0,049	0,055	0,068	0,048	0,069	0,077	0,062	0,070	0,097	-
Mainz	0,042	0,058	0,053	0,069	0,071	0,053	0,052	0,065	0,048	0,25	0,075	-
Keulen	0,048	0,064	0,054	0,051	0,064	0,052	0,040	0,063	0,051	0,059	0,066	-
Düsseldorf	0,054	0,050	0,052	0,044	0,060	0,054	0,044	0,066	0,052	0,056	0,065	-
Lobith	-	-	-	0,043	0,049	-	0,043	0,068	0,054	0,070	0,070	0,047
Frankfurt	0,028	0,044	0,036	0,034	0,037	0,044	0,044	0,075	0,042	0,078	0,067	-

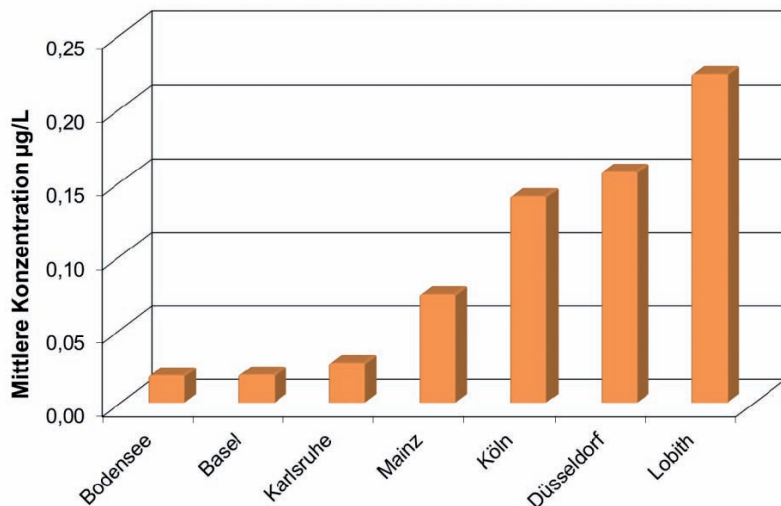
De data laten zien dat de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen regelmatig voorkomen in Bodenmeer, Rijn en Main. Terwijl de concentraties van de meeste stoffen in het Bodenmeer de afgelopen twaalf jaar met een jaargemiddelde van tussen de 0,01 en de 0,02 µg/l in relatief geringe mate aanwezig waren - alleen voor jopamidol werden iets hogere concentraties gemeten, van tussen de 0,03 en de 0,06 µg/l - werden in de Rijn en de Main daarvoor duidelijk hogere gehalten gevonden. In de Rijn bij Düsseldorf bijvoorbeeld lagen de gemiddelde concentraties jomeprol tussen de 0,12 en 0,46 µg/l, en voor jopamidol was dat tussen de 0,15 en 0,35 µg/l. Amidotrizoïnezuur werd in de Rijn bij Düsseldorf aangetoond in gemiddelde concentraties van tussen de 0,15 en 0,25 µg/l, en voor jopromide lag dit op tussen de 0,07 en 0,15 µg/l. Tot de röntgencontrastmiddelen die in de Rijn en de Main vrijwel voortdurend gevonden werden, behoren ook johexol, met gemiddelde concentraties in de Rijn bij Düsseldorf van ongeveer 0,10 µg/l, en joxitalaminezuur met ca. 0,04 µg/l. Voor amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol en jopromide wordt in de Rijn vanaf Mainz de streefwaarde van het Europees Rivierwatermemorandum van 0,1 µg/l voortdurend overschreden.

In de Main liggen de concentraties van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de regel iets hoger dan in de Rijn, zoals vooral duidelijk blijkt uit een vergelijking van de gemiddelde concentraties in 2013 voor de Main bij Frankfurt en de Rijn bij Düsseldorf (Afbeelding 4.1). De verschillen zijn bijzonder duidelijk voor amidotrizoïnezuur en jopromide, waarvoor de concentraties in de Main meer dan het dubbele bedragen van die in de Rijn. Voor jomeprol daarentegen worden in de Rijn in de regel iets hogere concentraties gevonden dan in de Main. De verschillen tussen Rijn en Main duiden erop dat in het ene stroomgebied waarschijnlijk over het algemeen een ander soort gebruik plaatsvindt dan in het andere. Om die reden zijn juist bij jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen de meetgegevens van het ene stroomgebied slechts tot op zekere hoogte bruikbaar voor het andere.



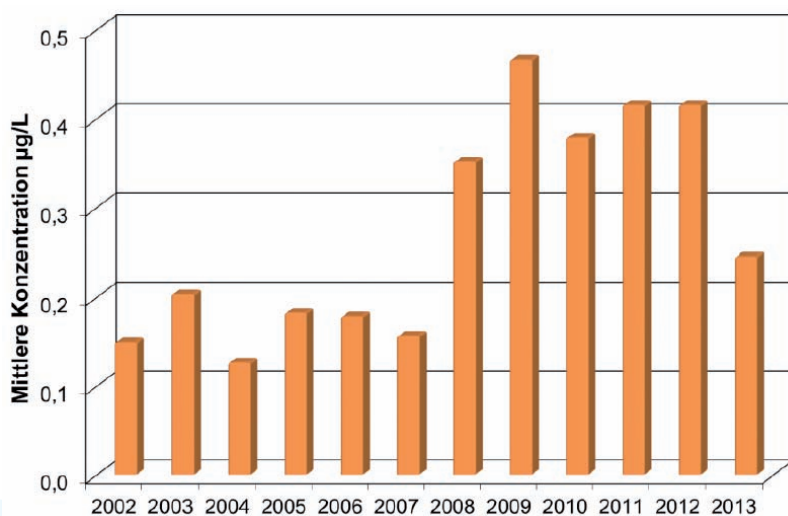
Afbeelding 4.1: Gemiddelde concentraties in 2013 aan diverse röntgencontrastmiddelen in de Main bij Frankfurt en in de Rijn bij Düsseldorf (ATS = amidotrizoïnezuur)

De concentraties aan röntgencontrastmiddelen nemen in de regel verderop langs de rivier toe, zoals dat in Afbeelding 4.2 is weergegeven aan de hand van het voorbeeld van amidotrizoïnezuur in het verloop van de Rijn in 2013. Dit gedrag is waar te nemen bij allerlei stoffen die uit het afvalwater komen. Dit verschijnsel is daardoor te verklaren, dat over de loop van een rivier daar steeds meer afvoerleidingen uit rioolwaterzuiveringsinstallaties op uitkomen. Aangezien röntgencontrastmiddelen overwegend persistent zijn, dat wil zeggen niet worden afgebroken of getransformeerd, maakt het feit dat er steeds meer afvalwater bij komt dat naarmate de rivier verder stroomt er steeds meer concentraties in terechtkomen. De voortdurende toename over het verloop van de rivieren laat ook zien dat lozingen van productiebedrijven, die bij een enkel meetstation zouden zorgen voor concentraties die met sprongen stijgen, voor de röntgencontrastmiddelen in het Bodensee, de Rijn en de Main niet echt een grote rol spelen.

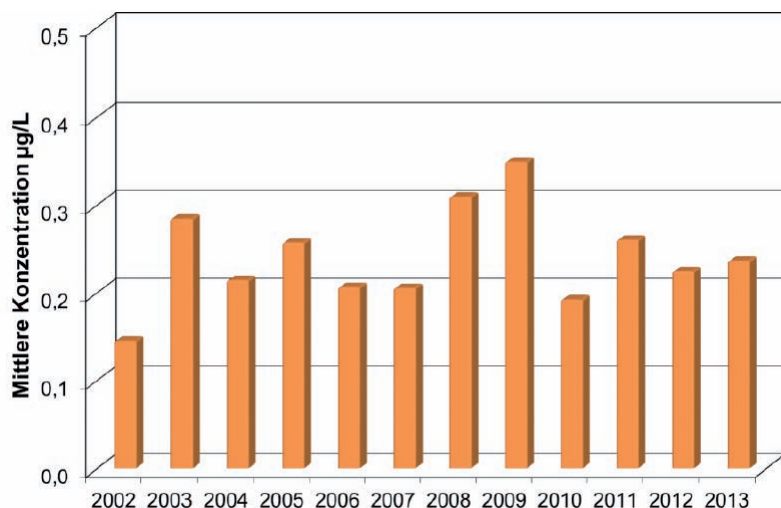


Afbeelding 4.2: Gemiddelde concentraties in 2013 van amidotrizoïnezuur over de verdere loop van de Rijn

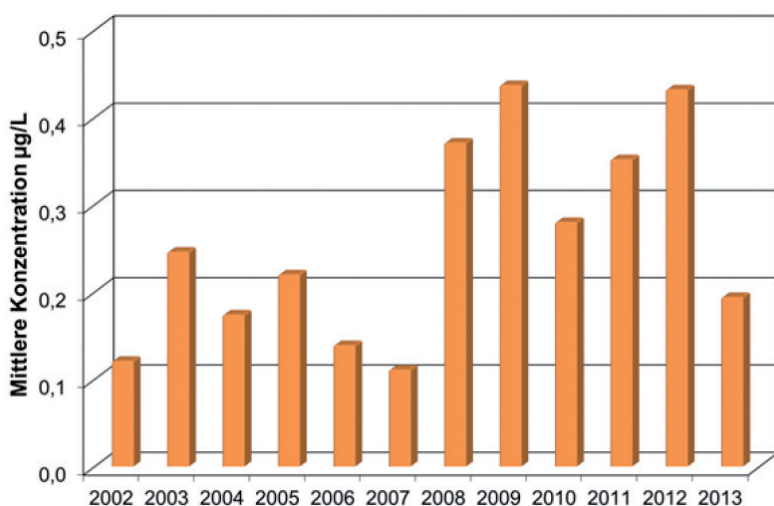
Kijken we naar hoe het gehalte aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het Bodenmeer, de Rijn en de Main zich in de loop van de tijd heeft ontwikkeld, dan zijn er over de afgelopen twaalf jaar slechts weinig veranderingen te constateren. Weliswaar vertonen ook de gemiddelde waarden per jaar hier en daar wat schommelingen, maar duidelijke trends zijn hooguit in een paar gevallen waarneembaar. Eén daarvan is jomeprol, waarvan de gemiddelde concentraties tussen 2007 en 2008 zowel in de Rijn als ook in de Main duidelijk naar boven zijn gegaan. Een voorbeeld daarvan is te zien in Afbeelding 4.3, voor de Rijn bij Düsseldorf. Afbeelding 4.4 laat ter vergelijking zien wat bij dezelfde meetlocatie de gemiddelde concentraties zijn voor jopamidol. Terwijl voor jomeprol de concentraties zich van 2007 tot 2008 meer dan verdubbeld hebben, om in de jaren daarna onwrikbaar te blijven staan op het hoge niveau van 2008, is er voor jopamidol slechts een lichte toename te constateren die niet significant afwijkt van de variërende concentraties in de jaren erna. In de Main zijn de gemiddelde concentraties van jomeprol van 2007 naar 2008 meer dan verdriedubbeld (zie Afbeelding 4.5), zodat de duidelijke toename van concentraties geen effect is dat als specifiek voor de meetlocaties langs de Rijn kan worden beschouwd.



Afbeelding 4.3: Gemiddelde concentraties jomeprol in de Rijn bij Düsseldorf



Afbeelding 4.4: Gemiddelde concentraties jopamidol in de Rijn bij Düsseldorf



Afbeelding 4.5: Gemiddelde concentraties jomeprol in de Main bij Frankfurt

Uit de gemeten concentraties en de afvoer langs de meetlocaties op het tijdstip dat de monsters genomen werden, kunnen voor elke keer dat dit gedaan werd de dagelijkse vrachten worden berekend. Door dit te extrapoleren voor de op 365 dagen gestelde termijn van een jaar, kunnen uit de gemiddelde vrachten per dag vrachten per jaar worden berekend. En deze cijfers staan dan voor de hoeveelheid van een bepaalde stof die per jaar in een bepaald rivierwater meestroomt. In de volgende tabellen zijn voor de periode tussen 2002 en 2012 de berekende vrachten per jaar voor de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol, jopromide en joxitalaminezuur weergegeven die er over het verloop van de Rijn en in de Main bij Frankfurt van zijn gevonden.

Tabel 4.13: Vrachten per jaar voor amidotrizoïnezuur in de Rijn en de Main

Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	1,09	0,76	0,56	0,35	0,82	0,68	0,57	0,49	0,58	0,66	0,67
Karlsruhe	1,73	1,46	1,78	0,73	1,30	1,57	1,12	1,27	1,04	1,69	1,79
Mainz	4,54	4,60	4,25	2,39	4,09	5,16	5,38	4,38	3,40	7,72	4,66
Keulen	9,26	10,10	10,12	6,19	8,40	9,75	14,85	12,65	8,47	11,43	11,56
Düsseldorf	12,01	11,49	11,20	7,75	10,31	10,61	16,64	13,89	10,75	12,77	13,76
Lobith	-	-	-	13,92	11,19	-	17,29	14,15	8,72	18,48	16,71
Frankfurt	0,96	1,57	1,29	0,81	1,22	2,34	2,36	2,62	1,91	1,97	2,12

Tabel 4.14: Vrachten per jaar voor johexol in de Rijn en de Main

Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	0,41	0,70	0,67	0,58	1,37	0,94	1,60	1,01	0,75	0,64	0,64
Karlsruhe	0,60	1,16	1,51	0,90	1,97	1,92	1,62	1,45	1,53	1,41	1,47
Mainz	1,71	2,77	2,76	1,20	2,48	3,06	2,86	2,59	1,99	1,68	2,68
Keulen	4,50	3,47	4,13	2,26	4,32	5,05	7,08	7,19	7,00	4,36	4,54
Düsseldorf	4,89	4,80	4,67	2,69	5,82	5,83	7,98	9,22	6,59	5,93	6,53
Lobith	-	-	-	5,80	6,11	-	8,46	8,60	5,58	8,08	6,97
Frankfurt	0,41	0,44	0,38	0,20	0,38	0,78	1,21	1,36	1,05	0,70	0,53

Tabel 4.15: Vrachten per jaar voor jomeprol in de Rijn en de Main

Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	2,26	1,57	1,48	0,86	3,13	3,68	4,57	2,71	3,62	2,93	3,28
Karlsruhe	3,45	2,99	2,21	1,60	4,33	5,64	6,63	5,47	5,95	5,74	5,40
Mainz	5,45	5,79	3,61	2,32	5,68	10,50	13,73	11,54	13,23	11,45	16,30
Keulen	12,09	10,48	6,23	4,94	8,91	10,94	19,91	21,42	21,18	18,95	23,14
Düsseldorf	13,18	10,02	6,92	5,29	10,31	10,94	21,96	25,07	25,74	21,72	27,03
Lobith	-	-	-	10,87	12,14	-	26,15	28,57	23,46	29,45	30,19
Frankfurt	0,89	1,28	0,70	0,61	0,80	1,17	2,14	2,65	2,08	1,72	1,83

Tabel 4.16: Vrachten per jaar voor jopamidol in de Rijn en de Main

Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	7,07	4,74	3,24	1,78	4,91	3,75	5,78	4,64	4,06	4,14	4,67
Karlsruhe	8,12	5,78	3,95	2,46	5,55	4,71	6,41	4,84	6,18	6,45	11,36
Mainz	8,12	7,46	5,40	4,08	6,73	10,95	9,26	10,99	8,99	8,33	12,36
Keulen	11,36	10,77	8,82	6,83	8,58	12,84	14,25	15,11	11,38	10,74	13,22
Düsseldorf	12,72	11,86	10,49	8,22	11,55	14,99	17,87	17,61	12,39	12,16	13,41
Lobith	-	-	-	17,19	12,32	-	17,68	18,05	11,58	14,32	14,17
Frankfurt	0,48	0,82	0,61	0,62	1,03	1,84	1,73	2,11	1,49	1,21	1,13

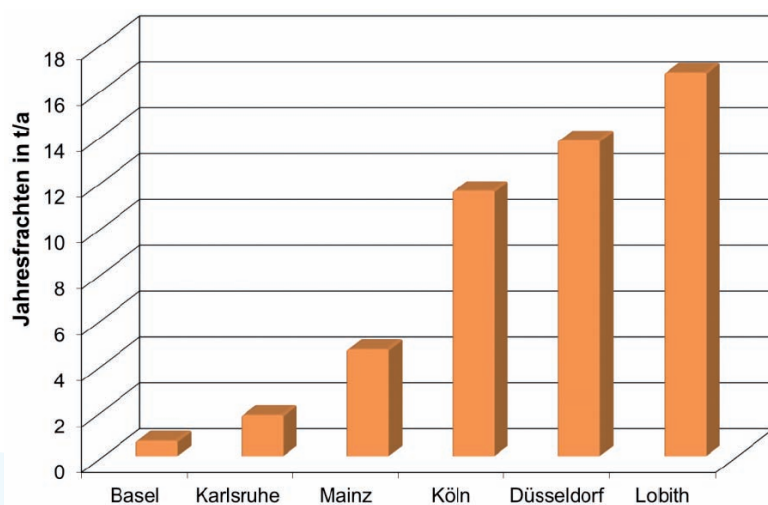
Tabel 4.17: Vrachten per jaar voor jopromide in de Rijn en de Main

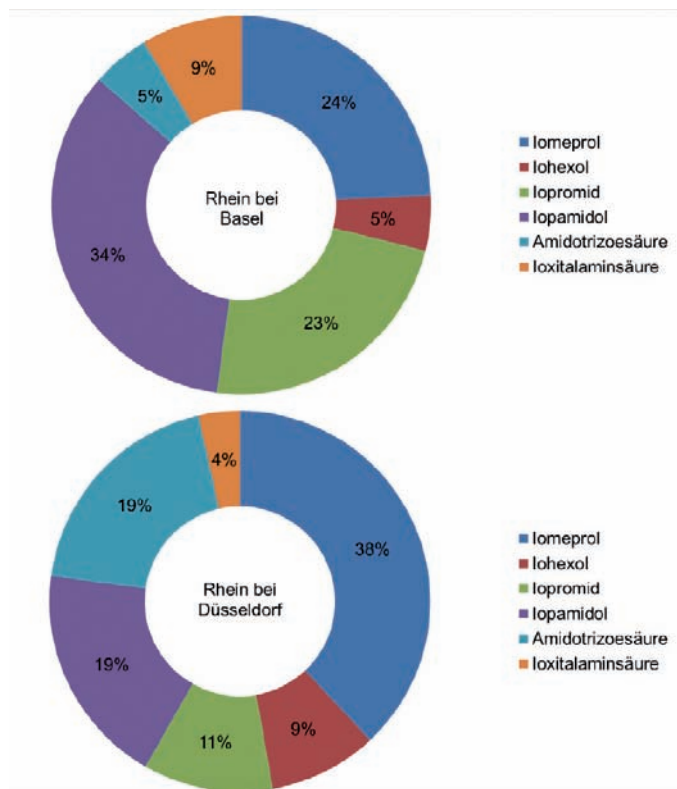
Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	2,33	1,80	1,98	1,54	2,03	2,07	3,48	3,32	3,53	3,16	3,14
Karlsruhe	3,09	2,03	2,89	1,71	2,63	2,57	4,27	4,03	5,26	4,08	4,21
Mainz	4,82	3,55	3,89	2,43	3,50	3,72	5,67	4,90	6,06	5,02	5,52
Keulen	7,84	6,95	6,65	4,55	4,87	5,21	7,91	7,67	8,43	7,69	7,21
Düsseldorf	6,83	7,20	6,77	4,31	5,28	4,74	8,17	8,05	9,37	7,92	7,84
Lobith	-	-	-	12,02	8,90	-	11,41	15,01	8,44	11,45	9,47
Frankfurt	1,17	1,24	1,14	0,75	0,81	1,28	1,54	1,72	1,96	1,33	1,42

Tabel 4.18: Vrachten per jaar voor joxitalaminezuur in de Rijn en de Main

Vracht in t/a	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bazel	0,82	0,72	0,61	0,56	1,03	1,08	1,27	1,32	1,22	0,98	1,16
Karlsruhe	1,22	0,89	0,92	0,75	1,31	1,35	1,31	1,51	1,52	1,29	1,67
Mainz	1,44	1,14	1,35	0,88	1,36	2,03	1,58	1,66	1,75	2,00	2,23
Keulen	1,48	1,32	1,49	1,05	1,57	1,80	1,95	2,18	2,07	1,75	2,32
Düsseldorf	2,10	1,48	1,69	1,15	1,91	1,98	2,10	2,34	2,33	1,81	2,48
Lobith	-	-	-	2,15	1,49	-	1,89	2,37	1,91	2,32	2,43
Frankfurt	0,11	0,11	0,08	0,06	0,09	0,18	0,14	0,17	0,20	0,13	0,17

Opvallend is bij de vrachten van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen het grote verschil tussen de Main en de Rijn, waarvoor de verklaring ligt in de duidelijk grotere hoeveelheid water die de Rijn met zich mee voert (met als jaarlijks gemiddelde ter hoogte van Düsseldorf ca. 2000 m³/s) vergeleken bij de Main (jaargemiddelde bij Frankfurt ca. 150 m³/s). Net als de concentraties nemen ook de vrachten aan röntgencontrastmiddelen toe in het verdere verloop van de rivierwateren, zoals het voorbeeld in Afbeelding 4.6 laat zien voor amidotrizoïnezuur. Bij de vrachten is de toename gepro-
 nonceerder dan bij de concentraties, omdat immers ook het aantal lozingen van afvalwater toeneemt naarmate een rivier verder doorstroomt. Als de vrachten van alle gemeten verbindingen bij elkaar worden opgeteld, kan voor de meetlocaties van Bazel en Düsseldorf bijvoorbeeld worden vastgesteld dat in de Rijn ieder jaar in totaal meer dan 13 ton, resp. in de benedenloop van de Rijn zelfs voor meer dan 70 ton aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen meestroomt. Afbeelding 4.7 laat de relatieve verdeling zien van de diverse röntgencontrastmiddelen bij deze meetlocaties, over het jaar 2012.

**Afbeelding 4.6:** Jaarlijkse vracht aan amidotrizoïnezuur in 2012 over het verloop van de Rijn



Afbeelding 4.7: Verdeling van de vrachten per jaar aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen over 2012 bij de Rijn meetlocaties te Basel (boven) en Düsseldorf (onder)

Nadere bestudering van de veranderingen van de berekende vrachten van röntgencontrastmiddelen in de Rijn en de Main in het tijdsverloop van 2002 naar 2012 geeft ongeveer hetzelfde beeld te zien als bij de concentraties. Daarbij tekenen zich voor de meeste verbindingen geen duidelijke trends af. Alleen voor jomeprol is tussen 2007 en 2008 een significante toename van de vrachten vast te stellen. Deze uitslagen komen grotendeels overeen met hetgeen geconstateerd werd voor de gebruikshoeveelheden per jaar voor de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen (hoofdstuk 2.7). Ook wat de verbruikscijfers betreft valt er bij de meeste röntgencontrastmiddelen geen duidelijke ontwikkeling aan te wijzen. Alleen voor jomeprol is tussen 1996 en 2009 in sterke toename van de gebruikshoeveelheden waargenomen, die eveneens terug te zien is in de vrachten die er van deze verbindingen voorkomen in de Rijn en de Main. Bij een directe vergelijking van gebruikshoeveelheden met vrachten dient er wel rekening mee te worden gehouden dat röntgencontrastmiddelen door de zuiveringsinstallaties niet overal in dezelfde mate worden verwijderd (zie hoofdstuk 3.1), met als gevolg dat sprake is van een verschuiving van het relatieve aandeel. Niettemin vormen verbruikscijfers en de ontwikkeling daarvan over een verloop van tijd een goed aanknopingspunt voor toekomstige trends bij de belasting van de wateren met jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

De meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA tonen aan dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen vrijwel overal in het Bodemeer, de Rijn en de Main voorkomen. De soorten die in de hoogste concentraties voorkomen zijn amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol en jopromide. Gemiddeld liggen de concentraties daarvan tussen de 0,01 en de 0,5 µg/l. Daarmee behoren de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen tot die antropogene organische sporenstoffen die in ongemengde vorm in de sterkste concentraties in de oppervlaktewateren voorkomen. De streefwaarde van het Europees Rivierwatermemorandum van 0,1 µg/l wordt door een groot aantal röntgencontrastmiddelen deels duidelijk overschreden.

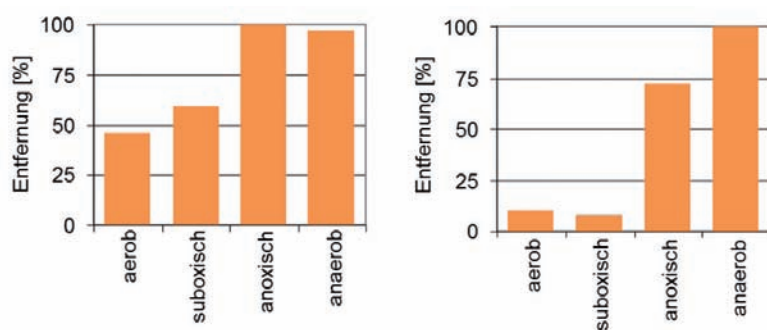
Ondanks de vele oproepen hiertoe van diverse instanties en instituten, die soms ook regelrecht eisten dat de lozing van geneesmiddelrestanten door organisatorische of technische maatregelen werd ingeperkt, is bij jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen tot dusver niet te zien dat daar in positieve zin gevolg aan is gegeven. Bij veel andere geneesmiddelrestanten is een vergelijkbaar beeld te zien. Ook hier is de afgelopen jaren in veel gevallen geen afname in de concentraties of de vrachten in de wateren vast te stellen (Sacher et al. 2008).

De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij de bereiding van drinkwater

In de vakliteratuur is een groot aantal studies te vinden waarin wordt beschreven hoe jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij diverse processen voor de bereiding van drinkwater. Deze studies variëren van laboratoriumproeven met bepaalde röntgencontrastmiddelen die vaak worden gebruikt in hoge concentraties, tot metingen bij drinkwaterbedrijven, waarbij gekeken werd hoe de verbindingen zich gedragen tijdens de verschillende fasen van het zuiveringsproces. Hieronder volgen de belangrijkste bevindingen uit deze wetenschappelijke studies.

5.1 Bodemfiltratie

De manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij bodemfiltratie hangt sterk af van de omgevingsfactoren, en dan meer in het bijzonder van de redox-omstandigheden. Afbeelding 5.1 geeft de resultaten weer van metingen bij diverse drinkwaterbedrijven, waarbij onder uiteenlopende redox-omstandigheden gebruik wordt gemaakt van oeverfiltratie (Schmidt 2006). Te zien is dat jopamidol onder aerobe en suboxische omstandigheden gedeeltelijk, en onder anoxische en anaerobe omstandigheden volledig wordt verwijderd. Amidotrizoïnezuur wordt bij aerobe en suboxische bodemfiltratie niet, en onder anoxische en met name anaerobe omstandigheden vrijwel volledig verwijderd.



Afbeelding 5.1: Verwijdering van jopamidol (links) en amidotrizoïnezuur (rechts) bij bodemfiltratie onder uiteenlopende redox-omstandigheden (Schmidt 2006)

Ook gestandaardiseerde laboratoriumproeven met microbiologische afbraak onder de omstandigheden van de aerobe bodemfiltratie (Karrenbrock et al. 1999), zoals die bijv. vaak bij de Rijn zijn aan te treffen, geven onder deze redox-omstandigheden een hoge persistentie van de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen te zien. Voor de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol, jopamidol, jopromide, lodipamid, jopanzaan, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur is bij soortgelijke experimenten geen microbiologische afbraak geconstateerd (Baus 2002, Baus et al. 2004). Onder anoxische omstandigheden worden veel röntgencontrastmiddelen daarentegen geëlimineerd door microbiologische afbraakprocessen, zoals ook is af te zien aan de afname van de AOJ-somparameter (adsorbeerbare organische jodiumverbindingen) (Schittko et al. 2004). Uit de bepaling van de afzonderlijke stoffen bleek dat bij anoxische oeverfiltratie voor jopromide een zeer veel duidelijker teruggang in de concentratie te constateren was dan voor amidotrizoïnezuur. Ook voor jomeprol werd onder denitrificerende (anoxische) omstandigheden in een veldstudie bij bodemfiltratie een teruggang in de concentratie geconstateerd (Engelhardt et al. 2014).

De eliminering van röntgencontrastmiddelen werd ook onderzocht bij het sproeien met gezuiverd afvalwater, waarvoor in een veldstudie gebruik gemaakt werd van een peilschaal en een lysimeter (Ternes et al. 2007). Daarbij werd voor jopromide, jomeprol en johexol geconstateerd dat dit volledig werd opgevangen, voor jopamidol dat dit grotendeels gebeurde en voor amidotrizoïnezuur juist dat alles werd doorgelaten. Dat de röntgencontrastmiddelen in de bodem achterbleven werd toegeschreven aan een biologisch afbraakproces; dat ze werden geabsorbeerd werd zo goed als uitgesloten geacht (Ternes et al. 2007). Een samenvatting van de manier waarop de diverse röntgencontrastmiddelen zich gedragen bij bodemfiltratie, onder uiteenlopende redox-omstandigheden, is te zien in Tabel 5.1. De indeling van de diverse stoffen naar de mate waarin ze worden geëlimineerd, is gebaseerd op metingen bij drinkwaterbedrijven en niet op de uitslagen van laboratoriumexperimenten.

Tabel 5.1: Verwijdering van röntgencontrastmiddelen bij bodemfiltratie onder uiteenlopende redox-omstandigheden (Schmidt 2006)

Verbinding	aeroob	suboxisch	anoxisch	anaeroob
amidotrizoïnezuur	0-25%	0-25%	26-50%	>80%
johexol	>80%	>80%	>80%	>80%
jomeprol	>80%	>80%	>80%	>80%
jopamidol	26-50%	51-70%	>70%	>80%
jopromide	>80%	>80%	>80%	>80%
jotalaminezuur	26-50%			
joxitalaminezuur	>80%	>80%	>80%	>80%

Onafhankelijk van de redox-omstandigheden vindt bij bodemfiltratie geen volledige mineralisatie van de röntgencontrastmiddelen plaats, maar komt het tot de vorming van stabiele transformatie producten. Zo werd bij laboratoriumproeven naar de biologische afbraak van amidotrizoïnezuur, johexol, jomeprol en jopamidol in systemen met grondwater en sedimentwater onder aerobe omstandigheden duidelijk langs welke wegen de afbraak plaatsvindt, terwijl er ook een groot aantal transformatieproducten werd herkend (Schulz et al. 2008, Kormos et al. 2010). Terwijl er voor amidotrizoïnezuur in de batch-experimenten geen biologische afbraak kon worden geconstateerd, werden er voor johexol elf, voor jopromide vijftien en voor jopamidol acht transformatieproducten herkend (Kormos et al. 2010). Van de aldus herkende transformatieproducten bevatte het merendeel bovendien jodium. Van de jodering was slechts in enkele gevallen sprake. Voor jopamidol werd bij de proefopstelling een afbraak geconstateerd die trager verliep dan voor de beide andere niet-ionische röntgencontrastmiddelen. Van de geïdentificeerde transformatieproducten zijn er sommige ook aangetoond in monsters genomen in het milieu, met vijftien daarvan zelfs in drinkwater (Kormos et al. 2010). Ook transformatieproducten die zich uit röntgencontrastmiddelen vormen in zuiveringsinstallaties, komen in het milieu terecht. Tijdens bodemfiltratie veranderen de concentraties daarvan, waarbij in het bijzonder voor die producten die zich aan het eind van een afbraaktraject bevinden dikwijls een verhoging wordt geconstateerd (Kormos et al. 2011). Daarbij zijn de transformatieproducten vaak net zo polair als c.q. nog polairder dan de oorspronkelijke verbindingen, zodat ze bij de zuivering van drinkwater in de regel niet worden opgevangen. Tot een toxicologische beoordeling van de transformatieproducten is het tot op heden nog niet gekomen (Kormos et al. 2011).

5.2 Ozonatie

In de literatuur zijn er snelheidsconstanten te vinden voor het omzetten van bepaalde röntgencontrastmiddelen met ozon en met OH-radicalen (Tabel 5.2). Voor een betere beoordeling van deze cijfers bevat de tabel ook vergelijkbare gegevens van enkele andere geneesmiddelen. Goed is te zien dat de snelheidsconstanten van de röntgencontrastmiddelen voor de omzetting met ozon duidelijk geringer zijn dan voor veel van de andere geneesmiddelen die bij de productie van drinkwater goed door ozonatie te verwijderen zijn (Ternes et al. 2002). De snelheidsconstanten voor de omzetting met hydroxylradicalen zijn voor johexol, jopromide en joxitalaminezuur van een vergelijkbare orde van grootte als voor andere werkzame stoffen, zodat er hiervoor kan worden uitgegaan dat ze relatief goed te elimineren

zijn. Amidotrizoïnezuur moet, afgaande op deze uitslagen, zelfs met verdergaande oxidatieprocessen slechts in beperkte mate te verwijderen zijn.

Tabel 5.2: Snelheidsconstanten voor het omzetten van bepaalde röntgencontrastmiddelen en enkele andere geneesmiddelen met ozon en met OH-radicalen

Verbinding	k_{O_3} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{OH} ($M^{-1}s^{-1}$)	Literatuur
amidotrizoïnezuur	1,04	$8,75 \cdot 10^8$ $9,58 \cdot 10^8$	Baus et al. 2004 Jeong et al. 2010
johexol	1,35	$2,75 \cdot 10^9$ $3,20 \cdot 10^9$	Baus et al. 2004 Jeong et al. 2010
jomeprol		$2,03 \cdot 10^9$	Jeong et al. 2010
jopamidol		$3,34 \cdot 10^9$	Jeong et al. 2010
jopromide	<0,8 0,47	$3,3 \cdot 10^9$ $3,07 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003 Baus et al. 2004
joxitalaminezuur	0,57	$1,56 \cdot 10^9$	Baus et al. 2004
bezafibrat	590	$7,4 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003
carbamazepine	$\sim 3 \cdot 10^5$	$8,8 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003
diclofenac	$\sim 1 \cdot 10^6$	$7,5 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003
ibuprofeen	9,6	$7,4 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003
sulfamethoxazol	$\sim 2,5 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^9$	Huber et al. 2003

De reactie van röntgencontrastmiddelen bij de oxidatieve bereiding van drinkwater leidt evenwel niet tot een volledige mineralisatie, want het komt tot de vorming van transformatieproducten. Zo werden voor de omzetting van jomeprol met ozon reactieproducten geïdentificeerd die in de zijketens aldehyde en carbonyl functionele groepen bleken te hebben (Seitz et al. 2008). Bij de omzetting van jopromide met ozon in drinkwater werd een snelle vermindering in de concentratie van het röntgencontrastmiddel waargenomen, maar een duidelijk tragere vermindering in de algehele concentratie van organische jodiumverbindingen, aan de hand van de AOJ-somparameter (Putschew et al. 2007). Uit deze waarneming, en uit signalen die daar nog bijkwamen van de LC-MS-MS-chromatogrammen, werd geconcludeerd dat zich uit jopromide stabiele jodiumhoudende transformatieproducten vormen. Dat het kwam tot een volledige omvorming in anorganisch jodaat kon ook bij hoge doses ozon van 30 mg/l niet worden waargenomen.

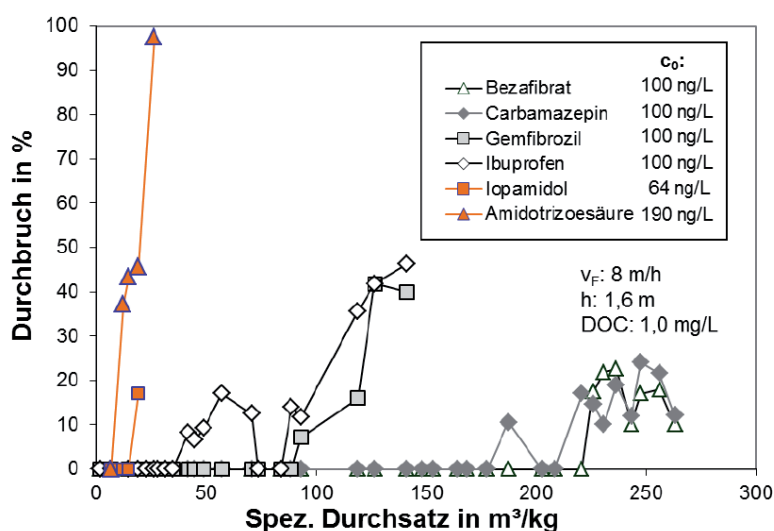
5.3 Adsorptie via actief kool

Om te kunnen beoordelen in hoeverre jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen te verwijderen zijn door middel van adsorptie via actief kool, zijn er in de laboratoriumproeven onder gestandaardiseerde omstandigheden adsorptieve isothermen geregistreerd (Sacher et al. 2001). De isothermen lieten zien dat de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, jopromide, johexol en joxitalaminezuur door middel van verse actief kool goed te absorberen zijn (Baus 2002, Baus et al. 2004). Verschillen tussen ionische en niet-ionische röntgencontrastmiddelen waren bij deze proeven niet vast te stellen.

Proeven waarin de adsorptieve isothermen met geladen actief kool werden geregistreerd, gaven echter een snelle vermindering van het adsorptievermogen te zien, waarbij het effect bij de ionische röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur en joxitalaminezuur sterker bleek dan bij de niet-ionische (Baus et al. 2004). Dit wijst erop dat de kinetische effecten de adsorptie van de röntgencontrastmiddelen via actief kool bemoeilijken.

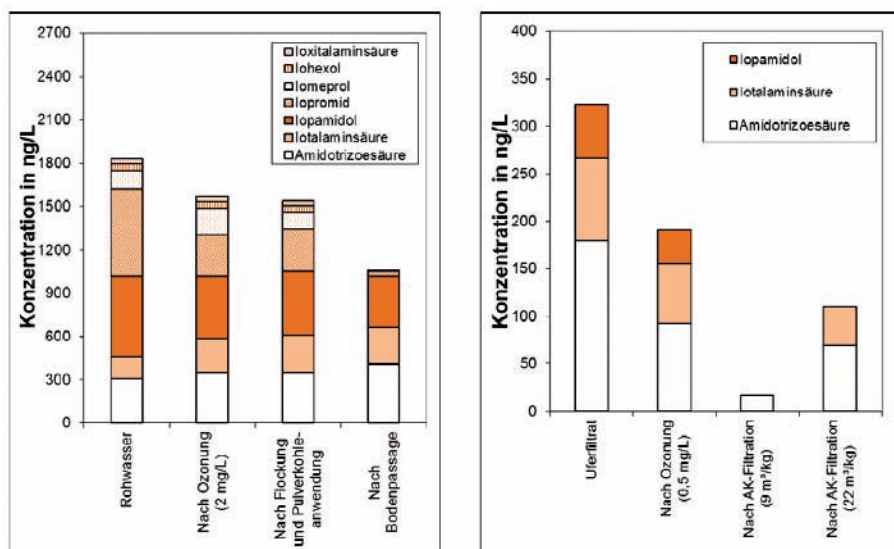
Over het geheel genomen moet worden gezegd dat het lastig is de bevindingen van de proeven met isothermen te projecteren op de verhoudingen zoals die voorkomen bij de productie van drinkwater, aangezien de concurrerende adsorptie van natuurlijke waterbestanddelen bij sporenstoffen van grote invloed is. Duidelijk meer valt er te halen uit

studies waarbij de doorbraakkrommen van de filters van drinkwaterbedrijven in de beschouwing zijn opgenomen. Afbeelding 5.2 geeft het voorbeeld van doorbraakkrommen, dat wil zeggen concentraties in de filterafvoer als functie van de filterlooptijd in m^3 per kg actief kool, voor twee röntgencontrastmiddelen en vier andere geneesmiddelen. Goed is te zien dat de beide röntgencontrastmiddelen zeer snel doorbreken, terwijl voor de andere geneesmiddelen duidelijk langere filterlooptijden nodig zijn voordat er een begin van een doorbraak te zien is (Haist-Gulde en Baldauf 2006). Ook bij metingen in andere drinkwaterbedrijven is gebleken dat een opvang van amidotrizoïnezuur in de regel slechts lukt tot een zeer specifieke belasting van $10 \text{ m}^3/\text{kg}$, terwijl andere röntgencontrastmiddelen uiterlijk bij een belasting van $30 \text{ m}^3/\text{kg}$ niet meer met actief kool zijn op te vangen. Uit aanvullend onderzoek is gebleken dat de mate waarin röntgencontrastmiddelen kunnen worden opgevangen, bovendien sterk afhankelijk is van het soort actieve kool dat hiervoor is gebruikt. Zo is bijv. verse actief kool op basis van kokosnootschalen volkomen ongeschikt voor het opvangen van jopamidol, terwijl met kolen op basis van steenkool alles tot een specifieke doorvoercapaciteit van ca. $30 \text{ m}^3/\text{kg}$ kon worden opgevangen (Haist-Gulde en Baldauf 2011). Door het kool op basis van kokosnootschalen te reactiveren, kunnen de adsorptievermogens daarvan voor de opvang van sporenstoffen wel duidelijk worden verbeterd (Keldenich et al. 2012).



Afbeelding 5.2: Doorbraakkrommen van röntgencontrastmiddelen en andere geneesmiddelen in een actiefkoolfilter (Haist-Gulde en Baldauf 2006)

Samenvattend kan worden gesteld dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen met de natuurlijke en technische methodes zoals die tegenwoordig worden gehanteerd bij de bereiding van ruwwater dat geïnfiltreerd is door oppervlaktewater, in de regel niet volledig worden verwijderd. Afbeelding 5.3 geeft het voorbeeld te zien van het verloop in de concentratie van diverse röntgencontrastmiddelen bij twee drinkwaterbedrijven waar oppervlaktewater of oeverfiltraat wordt gezuiverd (Haist-Gulde en Baldauf 2006).



Afbeelding 5.3: Verloop in de concentratie van verschillende röntgencontrastmiddelen in twee drinkwaterbedrijven (Haist-Gulde en Baldauf 2006)

Goed te zien is dat de meeste röntgencontrastmiddelen bij de zuivering slechts weinig van hun concentratie verliezen. Alleen de combinatie van ozonatie en verse actief kool leidt tot een duidelijke vermindering van het gehalte aan röntgencontrastmiddelen. Bij langere looptijden van de actiefkoolfilters nemen de concentraties in de afvoer echter ook snel weer toe. Dat betekent dat ook deze methode van bereiden economisch gezien ongeschikt is voor het verwijderen van röntgencontrastmiddelen bij de productie van drinkwater. De ervaringen die in drinkwaterbedrijven zijn opgedaan met het verwijderen van röntgencontrastmiddelen staan beknopt weergegeven in Tabel 5.3. Ook de cijfers die daarin staan vermeld wijzen erop dat met geen van de conventionele methodes van bereiden een volledige opvang van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen mogelijk is.

Tabel 5.3: Verwijderingscapaciteit van de verschillende fasen in de bereiding van drinkwater voor jodium-houdende röntgencontrastmiddelen (volgens Haist-Gulde en Baldauf 2006)

Röntgencontrastmiddelen	Eliminatie in %			
	Bodemfiltratie / trage zandfiltratie	Flocculatie	Ozonatie (0,5-2 mg/l, 15-30 min)	Actiefkool- filtering (50 m³/kg)
jopamidol	30 - 50		0 - 30	<50
jopromide	>98		0 - 50	
jomeprol	>98		0 - 40	
johexol	60 - >90		0 - 30	
amidotrizoïnezuur	0 - 10	<10	0 - 20	<10
joxitalaminezuur	>80		0 - 10	
jotalaminezuur	30 - 50		0 - 15	

5.4 Overige bereidingsmethodes

Naast de klassieke methodes voor het zuiveren van ruwwater dat geïnfilteerd is door oppervlaktewater, is bij wetenschappelijke onderzoeken ook gekeken naar andere methodes voor het behandelen van water die wellicht het potentieel hebben om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen te verwijderen. Bij laboratoriumproeven waarbij röntgencontrastmiddelen moesten reageren met chloordioxide, reageerde jopromide heel traag, terwijl andere geneesmiddelen als sulfamethoxazol, roxithromycin of diclofenac met chloordioxide relatief snel werden omgezet. Huber et al. geven voor de omzetting een snelheidsconstante op van $< 0,01 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (Huber et al. 2005). Bij laboratoriumproeven is met chloordioxide in doses van 0,1 tot 1 mg/l in oppervlakte- en drinkwater geen omzetting van jopromide waargenomen. Verwijdering van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen schijnt ook mogelijk te zijn via fotochemische afbraak (Yan und Song 2014).

Bij laboratoriumproeven konden met circulerende apparatuur zowel met een lagedruk kwikstraler (nominaal vermogen 40 W) als met een kwikstraler die met gemiddelde druk werkt (nominaal vermogen 500 W) amidotrizoïnezuur, johexol, jopromide en joxitalaminezuur in slechts enkele minuten worden verwijderd, zowel in gedestilleerd als in natuurlijk water (Baus et al. 2004). Door er ozon aan toe te voegen kon het proces verder worden versneld, terwijl toevoeging van waterstofperoxide geen invloed had op de verwijdering van de röntgencontrastmiddelen (Baus et al. 2004). Bij proeven met het bestralen van waterige oplossingen met jopromide door kunstmatig zonlicht, kon een gedeeltelijke verwijdering worden waargenomen (Perez et al. 2009). Er werden soms echter wel acht transformatieproducten geïdentificeerd, die zich moesten hebben gevormd door dejodering en dealkylatie van de zijketens. Ook door de gecombineerde toepassing van UV-bestraling en kaliumperoxodisulfaat werd in laboratoriumexperimenten een eliminatie van jopromide waargenomen (Chan et al. 2010). Bij andere laboratoriumproeven werd aangetoond dat ook jomeprol en amidotrizoïnezuur door fotokatalyse met UV-licht bij aanwezigheid van titaandioxide omgezet kunnen worden (Doll und Frimmel 2005, Sugihara et al. 2013). De reactiviteit van jomeprol wordt echter sterk beïnvloed door de natuurlijke waterbestanddelen die de reactie zowel kunnen versnellen als vertragen (Doll und Frimmel 2005). Om die reden kunnen de bevindingen die bij de laboratoriumproeven zijn opgedaan slechts met enige terughoudendheid worden geprojecteerd op de praktische omstandigheden.

Bij laboratoriumproeven met een testopstelling voor de opvang door middel van membraanfiltratie bleken jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen met een ultrafiltratiemembraan niet te worden opgevangen (Baus 2002). Door nanofiltratie lukte het daarentegen wél om de onderzochte röntgencontrastmiddelen op te vangen, en wel voor meer dan 90% (Baus 2002). Bij laboratoriumproeven met NF/RO-membranen van diverse fabrikanten konden de röntgencontrastmiddelen amidotrizoïnezuur, jodipamid, johexol, jomeprol, jopamidol, jopanzaan, jopromide, jotalaminezuur, joxaglinezuur en joxitalaminezuur steeds met meer dan 90% worden opgevangen (Lipp et al. 2010).

Jodiumhoudende bijproducten van desinfectiemiddelen verdienen vanwege hun zeer hoge toxiciteit uit het oogpunt van de drinkwatervoorziening grote aandacht (Richardson et al. 2008). Bij laboratoriumproeven werd bij de omzetting van jopamidol, jopromide, johexol en amidotrizoïnezuur met de desinfectiemiddelen chloor en chloramine - welk laatste middel in Duitsland overigens niet is toegestaan - de vorming van jodiumhoudende trihalogeenmethanen (bijv. dichloriodmethaan) en jodiumhoudende zuren (bijv. jodiumazijnzuur) waargenomen (Duirk et al. 2011). Bij de experimenten werd geconstateerd dat er des te meer jodiumhoudende bijproducten worden gevormd naarmate het water een hoger gehalte aan natuurlijke organische bestanddelen (NOM) vertoont. Voor wateren waarin jodium niet van nature voorkomt, kunnen derhalve ook jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen fungeren als jodiumbron voor de vorming van jodiumhoudende laag moleculaire bijproducten van desinfectiemiddelen.

5.5 De betekenis van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen voor de drinkwatervoorziening

De in hoofdstuk 4 gepresenteerde data lieten zien dat de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in oppervlaktewateren die gebruikt worden voor de winning van drinkwater, zoals het Bodenmeer, de Rijn en de Main, regelmatig in relatief hoge concentraties voorkomen. Samen met de in hoofdstuk 5 beschreven omstandigheid dat deze stoffen bij verschillende natuurlijke en technische methodes voor de zuivering van drinkwater slecht te verwijderen zijn, maakt de aanwezigheid ervan in bronnen voor het drinkwater dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen ook in het Duitse drinkwater worden aangetoond. Tabel 5.4 geeft het typische voorbeeld van concentraties röntgencontrastmiddelen in het ruwwater en drinkwater van enkele drinkwaterbedrijven. Alle drinkwaterbedrijven maken gebruik van ruwwater waar afvalwater in is gestroomd, terwijl ze voor de productie van drinkwater technische zuiveringfasen inzetten.

Tabel 5.4: Concentraties jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het ruwwater en drinkwater

Concentraties in µg/l	Ruwwater	Drinkwater
Waterleidingbedrijf A (ozonatie, actieve-koolfiltratie)		
amidotrizoïnezuur	0,042	0,040
jopamidol	0,039	0,011
jotalaminezuur	0,035	0,036
Waterleidingbedrijf B (ozonatie, actieve-koolfiltratie)		
jopamidol	0,033	0,019
jopromide	0,053	0,011
Waterleidingbedrijf C (actieve-koolfiltratie)		
amidotrizoïnezuur	0,11	0,070
jopamidol	0,026	0,013
jotalaminezuur	0,11	0,073
Waterleidingbedrijf D (ozonatie, flocculatie)		
amidotrizoïnezuur	0,024	0,020
jopamidol	0,069	0,030
jopromide	0,021	< 0,010
jotalaminezuur	0,018	0,014

Deze data geven aan dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen bij de bereiding van drinkwater weliswaar dikwijls aan concentratie verliezen, maar tegelijk zelden volledig verwijderd worden. Vooral de ionische soorten amidotrizoïnezuur en jotalaminezuur verliezen bij de bereiding nauwelijks iets van hun concentratie. Wanneer de manier waarop jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich gedragen wordt vergeleken met die van andere sporenstoffen, en dan in het bijzonder andere farmaceutische restanten, dan is vast te stellen dat deze laatste bij methodes als ozonatie of actieve-koolfiltratie heel vaak volledig verwijderd worden (Sacher 2006). Jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen behoren dan ook tot de geneesmiddelrestanten die het vaakst en in de hoogste concentraties in het drinkwater worden aangetoond. Tegelijkertijd is de aanwezigheid van geneesmiddelrestanten in het drinkwater iets waar de media graag op inspringen, om toch vooral te benadrukken dat de bevolking groot gevaar loopt. Een voorbeeld van zo'n persmededeling over het onderwerp "Geneesmiddelen en drinkwater" was een artikel in het Duitse tijdschrift Der Feinschmecker (Wetenkamp 2006). In dat artikel werd bericht over "schrikbarende" hoeveelheden geneesmiddelrestanten in het drinkwater, en dan vooral jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen. Wetenschappelijke argumenten, zoals een toxicologische onderbouwing of een vergelijking van de in het drinkwater gemeten concentraties met de doses zoals die normaal gesproken worden voorgeschreven, werden daarbij niet gegeven.

Mogelijke maatregelen

Sinds het medio de jaren '90 bekend werd dat er geneesmiddelrestanten in het milieu voorkomen, zijn er van de kant van allerhande belangengroepen vrijwel continu oproepen gedaan om deze nieuwe klasse van contaminerende middelen terug te dringen. Zo werd al in 2004 door het Duits milieu-agentschap een bijeenkomst georganiseerd onder de titel "Geneesmiddelen in het milieu - vraag uw milieu-agentschap naar de risico's en bijwerkingen", waarin actuele onderzoeksresultaten werden gepresenteerd en uitvoerig is gediscussieerd over eventuele maatregelen om de risico's van geneesmiddelen voor mens en dier beheersbaar te houden (Umweltbundesamt 2005). Hierbij moet echter de kritische kanttekening worden geplaatst dat met het invoeren van de daar toen besproken maatregelen nog niet eens een begin is gemaakt. Een vermindering van de concentraties aan geneesmiddelrestanten in het aquatisch milieu kan al evenmin worden geconstateerd, zoals goed te documenteren is aan de hand van de over meerdere jaren uitgespreide meetprogramma's van de AWBR, ARW en RIWA (Sacher et al. 2008).

De jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen kregen bij het begin van de discussie alle aandacht, niet alleen in vakkringen maar ook bij het brede publiek. En dat was omdat ze vanwege hun relatief hoge concentraties in de waterkringloop, de sterke persistentie en het feit dat ze met een groot aantal methodes maar heel slecht te verwijderen bleken, ook werden aangetoond in drinkwatermonsters. In 2010 formuleerde de Internationale Commissie ter Bescherming van de Rijn (ICBR) het aldus: "Ten behoeve van de verbetering van de conditie van de wateren en om het verbod van verslechtering conform de Europese Kaderrichtlijn Water kracht bij te zetten, zijn kosteneffectieve maatregelen geboden teneinde de belasting van de wateren met jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen niet verder te laten toenemen, c.q. een vermindering van de huidige concentraties te bewerkstelligen." (ICBR 2010).

Uitgangspunt moet echter zijn dat bij een discussie over het vermijden of terugdringen van de toevoer van geneesmiddelrestanten in het aquatisch milieu, niet uit het oog wordt verloren dat deze middelen zeer nuttig zijn. Geneesmiddelen en röntgencontrastmiddelen worden immers voorgeschreven om mensen te helpen en om ziektes op te sporen en te verhelpen. Veel van de milieuvervuulende verbindingen waar op dit moment over wordt gediscussieerd, behoren gezien vanuit het perspectief van de geneeskunde tot de belangrijkste verworvenheden van de moderne samenleving. Er is immers niemand die de vele voordelen die de vooruitgang in de geneeskunde voor de maatschappij als geheel heeft opgeleverd, inclusief de ontwikkeling van de nieuwste geneesmiddelen, zou willen prijsgeven. Een algemeen verbod op geneesmiddelen, zoals dat bijv. wel gebeurt op het terrein van gewasbeschermingsmiddelen of industriële chemicaliën zodra daar stoffen bij worden gebruikt die schadelijk zijn voor het milieu, is gezien tegen deze achtergrond geen reële optie. Ook de eis om meer in het algemeen over te gaan tot een vermindering van het aantal röntgenonderzoeken, of in elk geval onderzoeken waarbij röntgencontrastmiddelen worden gebruikt, is met de huidige kennis van zaken maar moeilijk te verdedigen en tast bovendien de artsen teveel aan in hun keuzevrijheid van het type behandeling. Doordat men zich steeds beter bewust is van de negatieve gevolgen van een behandeling met röntgenstralen, en daarnaast juist in Duitsland de magneetresonantietomografie steeds belangrijker vormen begint aan te nemen (zie hoofdstuk 2.1), is er een gerede kans dat op de middellange termijn er inderdaad minder röntgenonderzoeken worden gedaan en er daarbij als vanzelf minder gebruik gemaakt zal worden van röntgencontrastmiddelen. De inmiddels gestarte discussie over de aanwezigheid in de waterkringloop van gadoliniumverbindingen waarvan bij MRI-onderzoek gebruik wordt gemaakt, laat echter zien dat ook deze ontwikkeling niet geheel zonder risico's is voor het aquatisch milieu (Kulaksiz en Bau 2007, Künnemeyer et al. 2009, Zwiener 2007).

Tegenover het onmiskenbare nut van geneesmiddelen staan de mogelijk negatieve gevolgen voor de mens en aquatische levensgemeenschappen, wanneer restanten daarvan in het milieu terechtkomen. Bovendien blijkt de acceptatiegraad bij de consument als het gaat om restanten van chemicaliën in het drinkwater heel laag te liggen, zodat gezien vanuit het standpunt van de drinkwatervoorziening er beslist maatregelen geboden zijn. En dat staat los van de discussie

over het formeel respecteren van grenswaarden of de mate waarin de aanwezigheid van sporenstoffen in het drinkwater inderdaad giftig is voor de mens. Hieronder worden enkele suggesties aangereikt voor maatregelen die in de literatuur zijn beschreven en waar in elk geval voor een deel ook al in de praktijk mee is geëxperimenteerd. Vervolgens moet gekeken worden naar de alternatieven die de IAWR hierbij mogelijk heeft.

6.1 In de literatuur beschreven maatregelen

De afgelopen jaren zijn enkele werkdocumenten gepubliceerd waarin maatregelen worden voorgesteld voor vermindering van de geneesmiddelrestanten die in het milieu terechtkomen. De Duitse commissie van deskundigen inzake milieuvraagstukken heeft met het oog hierop in een standpuntverklaring een groot aantal maatregelen opgesomd (SRU 2007).

Daarvan is er echter niet één specifiek gericht op röntgencontrastmiddelen. Bovendien staan er geen maatregelen bij zoals die genomen zouden moeten worden in ziekenhuizen of andere geneeskundige instellingen. In een verslag dat is uitgegeven door het Duits milieu-agentschap en het Duits instituut voor sociaal-ecologisch onderzoek is samengevat wat naar voren is gekomen in de gesprekken met vijftig experts die actief zijn op het gebied van de gezondheidszorg, in de farmaceutische industrie, het waterbeheer, de wetenschap, in milieuverenigingen en bij consumentenorganisaties (Dieter et al. 2010). Daarbij zijn algemene aanbevelingen gedaan voor hoe het lozen van geneesmiddelen en de restanten daarvan in het ruwwater en drinkwater tot een minimum kan worden beperkt. Een voorbeeld van zo'n maatregel is het invoeren van een landelijke norm voor de afvalverwerking van oude c.q. ongebruikte geneesmiddelen. Toch wordt er ook in dit document met geen woord gerept van een specifieke aanpak voor röntgencontrastmiddelen en worden er ook geen maatregelen voorgesteld voor ziekenhuizen of geneeskundige instellingen.

In het verslag van de ICBR wordt er al in de inleiding op gewezen dat bij de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen de uitgangssituatie voor een groot aantal mogelijke alternatieven om te komen tot een vermindering van de lozingen, gunstiger is dan bij de meeste andere geneesmiddelen. In tegenstelling tot de meeste overige geneesmiddelen worden röntgencontrastmiddelen vrijwel uitsluitend toegediend in ziekenhuizen en privéklinieken. Gebruik in particuliere huishoudens is bij röntgencontrastmiddelen niet aan de orde. Om die reden zijn de locaties waar afvalwater voorkomt dat vervuild is met röntgencontrastmiddelen, naar verhouding minder diffuus (ICBR 2010). Bovendien vindt excretie van röntgencontrastmiddelen in de regel al plaats binnen een paar uur nadat ze zijn toegediend (zie hoofdstuk 2.8). Daardoor bestaat de mogelijkheid om belaste wateren op de locatie waar deze ontstaan op te vangen en ze te geleiden naar een apart afvalkanaal. Voorwaarde daarbij is wel dat de patiënten nog enige tijd na de behandeling (maximaal 24 uur) in het ziekenhuis of de praktijk blijven. Een alternatief zou zijn dat patiënten een katheter mee naar huis krijgen, waarmee ze hun urine zelf kunnen opvangen. De opgevangen urine wordt dan weer ingezameld en naar een aparte afvalverwerking doorgesluisd (ICBR 2010). Ook de Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. schrijft over dit thema in het specificatieblad M 775 „Abwasser aus Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“: “Aangezien in de urine de röntgencontrastmiddelen zich bij uitstek in geconcentreerde vorm voordoen, is het inzamelen van de urine van de patiënten de simpelste maatregel om een reductie te bewerkstelligen. (...) Dit brengt evenwel een omvangrijke logistieke operatie met zich mee, aangezien een röntgencontrastmiddel voor een deel wordt uitgescheiden door patiënten binnen de behandelkliniek en voor een ander deel door ambulante patiënten in hun eigen woonomgeving. Behalve de logistieke en hygiënische problemen die zich bij het inzamelen van de urine van patiënten zullen voordoen, is er ook nog de kwestie hoe het afvalwater dat daarbij ontstaat precies moet worden gezuiverd.” (ATV-DVWK 2001).

Over de mogelijkheid de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen te vervangen door andere verbindingen die beter zijn voor het milieu, stelt de Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V. in specificatieblad M 775: “Momenteel bestaat er geen vervanging voor jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen” (ATV-DVWK 2001). Daar moet nog bij worden opgemerkt dat ook eventuele vervangende producten vanwege de specifieke eisen waar het profiel van röntgencontrastmiddelen aan moet voldoen, daardoor vrijwel automatisch juist die eigenschappen krijgen

die slecht zijn voor het milieu. Omdat de jodiumhoudende verbindingen waar momenteel gebruik van wordt gemaakt reeds een zeer hoog adsorptievermogen voor röntgenstralen hebben, wat door eventuele vervangende producten maar moeilijk te overtreffen zou zijn, moeten de alternatieve contrastmiddelen worden toegediend in vergelijkbare of zelfs nog hogere concentraties. Om de vervaardiging van sterk geconcentreerde oplossingen mogelijk te maken, zouden de alternatieve verbindingen ongeveer even goed in water oplosbaar moeten zijn en ook een soortgelijke polariteit moeten vertonen. Tegelijkertijd mogen vanwege de bescherming van de patiënt aan wie deze sterk geconcentreerde oplossingen worden toegediend, de werkzame stoffen eenmaal in het lichaam niet veranderen en moeten ze bijv. maag en darmen kunnen passeren zonder dat het komt tot een verandering in hun chemische structuur, en daarmee van de eigenschappen van de stof. Een relatief hoge persistentie van deze stoffen tegenover chemische en microbiologische invloeden is dan echter onvermijdelijk. Alle producten die de röntgencontrastmiddelen waar momenteel gebruik wordt gemaakt zouden kunnen vervangen, zullen hoe dan ook een hoge polariteit en een hoge persistentie moeten hebben. En juist daarmee krijgen ze dan de eigenschappen die ze maken tot verbindingen die het drinkwater potentieel aantasten. Het zoeken naar een vervanging voor de verbindingen zoals die momenteel worden toegepast, moet derhalve als weinig zinvol worden gekwalificeerd – nog los van de vraag of het medisch en technisch überhaupt mogelijk is.

De ICBR noemt zelf verschillende maatregelen die tegen de achtergrond van de eis te komen tot een vermindering van de hoeveelheid jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in de wateren moeten leiden tot een reductie van de lozingen in het milieu (ICBR 2010). De diverse mogelijkheden zijn onderverdeeld in maatregelen aan de bron, publieksvoorlichting en professionele informatie, decentrale maatregelen, centrale maatregelen bij rioolwaterzuiveringsinstallaties en het aanscherpen van meetprogramma's en beoordelingssystemen. Daarin worden als maatregelen aan de bron genoemd maatregelen van fabrikanten (een strengere milieukeur; verplicht verdergaand onderzoek naar de schadelijkheid voor het milieu, ook nadat het product al op de markt is gebracht (farmacovigilantie); het ontwikkelen van röntgencontrastmiddelen die beter afbreekbaar zijn; het benutten van de bestaande mogelijkheden voor de terugwinning van grondstoffen door het procesafvalwater gescheiden op te vangen (bijv. verbranding met terugwinning van jodium) en het hanteren van speciale maatregelen voor het behandelen van afvalwater, bijv. aparte kanalen voor afvalwater, voor urine of andere ingezamelde concentraten. Bij publieksvoorlichting en professionele informatie denken de auteurs van de ICBR-studie aan vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie, personeel van instellingen op het gebied van de gezondheidszorg – artsen, apothekers, verplegend personeel – maar ook aan patiënten, die voorgelicht zouden moeten worden over de gevolgen van röntgencontrastmiddelen voor het milieu. Naar de opvatting van de ICBR zouden de klinieken en röntgenpraktijken in aanmerking moeten komen voor decentrale maatregelen, zoals daar zijn een gescheiden behandeling van het afvalwater of aparte kanalen voor afvalwater, het opzetten van inzamelstations voor urine en systemen voor retournering of de oprichting van inzamelpunten voor urineconcentraat. Ook het installeren van verbrandingstoiletten of het uitdelen van urine-opvangzakken behoren tot de decentrale maatregelen die hierbij zijn genoemd. De ICBR roept de Rijnstaten er in dit verband toe op, centrale verzamelpunten op te zetten (containers voor primair ureum met bijbehorende zuiveringstechnologie) (ICBR 2010). Doordat bij de verbranding van de geconcentreerde oplossingen jodium wordt teruggewonnen, zullen voor de afvalverwerking geen of slechts geringe kosten ontstaan. Ook de reductieve dehalogenering met elementair ijzer wordt genoemd als mogelijke zuiveringstechnologie voor de jodiumhoudende oplossingen. Om afvalwater van klinieken gericht te kunnen behandelen, is de combinatie van ozonatie en actieve-koolfiltratie één van de suggesties. Er wordt echter ook op gewezen dat een kosten-batenanalyse te zien zal geven dat maatregelen op het vlak van de patiënten eerder effect zullen sorteren. Bovendien zouden bij het behandelen van afvalwater van klinieken de röntgencontrastmiddelen die aan ambulante patiënten zijn voorgeschreven, ongemoeid blijven (ICBR 2010).

Een andere mogelijkheid om de hoeveelheid röntgencontrastmiddelen in de wateren te verminderen is volgens de ICBR het nemen van centrale maatregelen bij rioolwaterzuiveringsinstallaties. Volgens gegevens van de ICBR bevinden zich in het stroomgebied van de Rijn ca. 3200 zuiveringsinstallaties, met een totale ontwerpcapaciteit van minstens 98 miljoen inwonerequivalenten (ICBR 2010). Van deze zuiveringsinstallaties beschikken er 191 over een ontwerpcapaciteit van meer dan 100.000 inwonerequivalenten. Deze grotere zuiveringsinstallaties reinigen momenteel het gemeenschappelijke afvalwater in het stroomgebied van de Rijn voor meer dan de helft. Volgens een schatting van de ICBR zouden deze 191 zuiveringsinstallaties als ze worden uitgebreid met een volgende zuiveringsstrap, de toevoer van organische microverontreinigingen in de gemeentelijke waterhuishouding met minstens 30% kunnen reduceren. Rekening houdend met de verwerkingscapaciteit van de diverse uitgebreide zuiveringsmethodes komt de ICBR echter eveneens tot de conclusie dat een dergelijke uitbreiding van de 191 zuiveringsinstallaties als het gaat om jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen slechts een reductie van de vrachten zou opleveren van maximaal 30%. De streefwaarde van de IAWR van 0,1 µg/l is derhalve met deze maatregel alleen niet haalbaar. Daarvoor zijn naar opvatting van de ICBR maatregelen aan de bron, d.w.z. de patiënt, of decentrale maatregelen, een betere oplossing (ICBR 2010).

Ook in Noordrijn-Westfalen werden verschillende opties voor de reductie van de aanwezigheid van organische sporenstoffen in de wateren naast elkaar gehouden. Uit een kostenraming is gebleken dat de investeringskosten voor de uitbreiding van alle zuiveringsinstallaties van de categorie IV en V in Noordrijn-Westfalen met een ozonatietrap of een actieve-kooltrap ca. 886 miljoen euro zouden bedragen, met daar bovenop nog eens extra exploitatiekosten van om en nabij de 79 miljoen euro per jaar (Türk et al. 2013). In deze studie is evenwel niet gekeken naar de mate waarin deze extra zuiveringstrappen effectief zijn voor de opvang van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen.

In Zwitserland worden momenteel aan de rioolwaterzuiveringsinstallaties al extra maatregelen genomen om de wateren te beschermen tegen de aanvoer van organische sporenstoffen (Müller 2013, BAFU 2014, Micropoll 2014). Na een evaluatiefase van meerdere jaren, waarin verschillende regelgevende, organisatorische en technische maatregelen met elkaar werden vergeleken, kwam uitbreiding van de zuiveringsinstallaties naar voren als het beste alternatief om op de korte tot middellange termijn een groot aantal sporenstoffen uit het afvalwater te kunnen elimineren (Müller 2013). In Zwitserland worden daarom momenteel een kleine 130 zuiveringsinstallaties uitgebreid met een extra zuiveringstrap, meestal ozonatie of poederkooldosering. Om te bepalen welke installaties daarvoor in aanmerking kwamen, is gekeken naar de grootte ervan en het aandeel van het afvalwater in het afwateringskanaal. Bovendien moeten ook al die zuiveringsinstallaties worden aangepast die zich bevinden in gebieden die in ecologisch opzicht kwetsbaar zijn, of die uitkomen in een meer of in wateren die van groot belang zijn voor de drinkwatervoorziening. De financiering van de technische maatregelen, die voor de investeringskosten een bedrag zullen belopen van circa één miljard euro en voor de jaarlijkse exploitatie ongeveer 60 miljoen euro, gebeurt via de rioolheffing. Daarbij wordt uitgegaan van een verhoging van deze heffing voor de consument van ongeveer 16 per inwoner per jaar (Müller 2013).

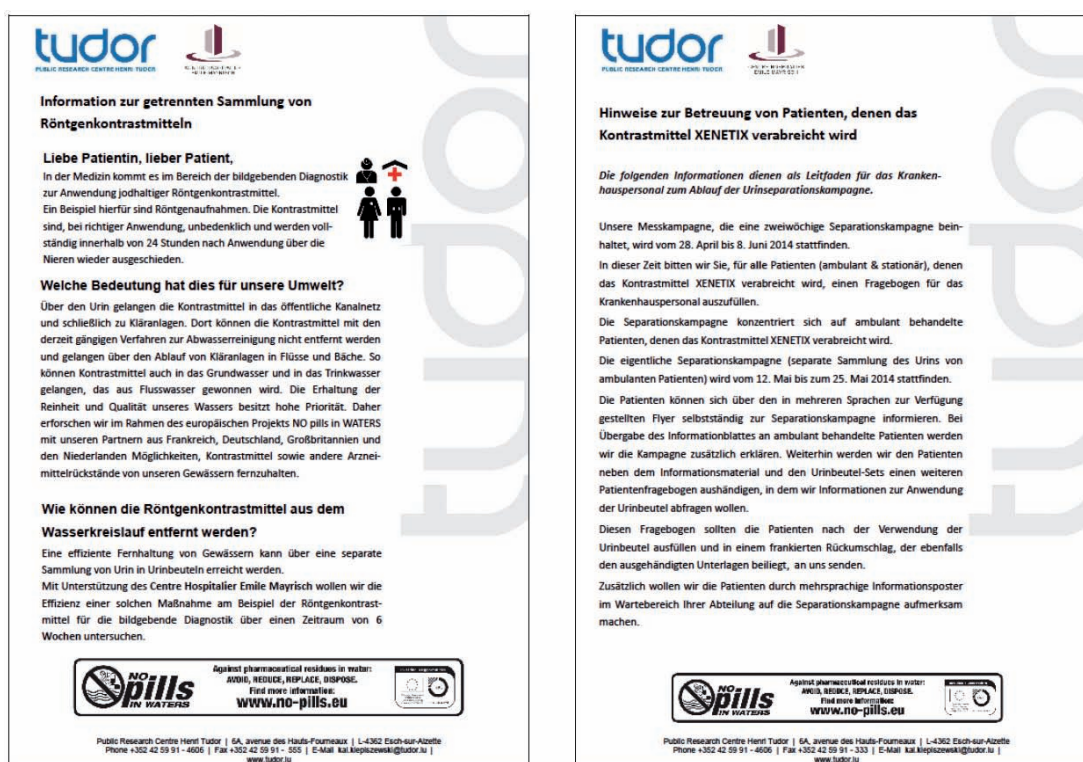
Voor de de behandeling van afvalwater uit ziekenhuizen met als doel, de toevoer van microverontreinigingen in het milieu tot een minimum terug te brengen, zijn in Zwitserland drie alternatieven met elkaar vergeleken (Moser et al. 2007). Daarbij gaat het om de verbetering van de zuivering van afvalwater in het algemeen, door in de rioolwaterzuiveringsinstallaties een vierde-trapszuivering in te voeren ("end-of-pipe"), om het invoeren van een milieulabel waarmee zou moeten worden verhinderd dat er problematische stoffen in de handel komen en daardoor later via het afvalwater in het milieu belanden ("source-control") en om het apart opvangen en behandelen van afvalwater uit geselecteerde puntbronnen ("source-separation"). De benadering van "source-control", waarmee in het verleden succes is geboekt bij industriële chemicaliën en gewasbeschermingsmiddelen, wordt bij geneesmiddelen beoordeeld als niet-realistisch, aangezien een verbod op geneesmiddelen met het oog op de volksgezondheid niet aan de orde kan zijn. De benadering van "source-separation" daarentegen wordt juist voor röntgencontrastmiddelen beschouwd als doeltreffend, aangezien daarvoor de puntbronnen duidelijk zijn afgebakend. Om afvalwater van ziekenhuizen dat röntgencontrastmiddelen bevat apart op te vangen, zijn vier concepten met elkaar vergeleken (Moser et al. 2007).

Zo zijn er no-mix-toiletten waarin de urine van patiënten apart ingezameld en naar de afvalverwerking afgevoerd wordt. Daarvan moet echter worden gezegd dat bij experimenten met zulke toiletten is gebleken dat men op grote technische problemen stuitte die tot dusver nog niet bevredigend konden worden opgelost. o. a. zorgde de bacteriële hydrolyse van ureum ervoor dat het snel tot korstvorming in de leidingen kwam. Doordat de no-mix-toiletten bovendien extra veel onderhoud vergen, worden ze door de auteurs van de Zwitserse studie toch als ongeschikt bestempeld. Als alternatief voor de no-mix-toiletten worden de vacuümtoiletten genoemd zoals die heden ten dage al in gebruik zijn in vliegtuigen en treinen. Hier wordt alles wat de patiënten uitscheiden apart opgevangen en opgeslagen in tanks. Om verdunning te vermijden, wordt in deze toiletten dan vrijwel geen spoelwater gebruikt. De inzet van vacuümtoiletten wordt als technisch haalbaar, maar ook als relatief kostbaar beoordeeld (Moser et al. 2007). De derde mogelijkheid die wordt beschreven is het inzamelen van urine dat röntgencontrastmiddelen bevat door middel van katheters. Deze worden uitgedeeld aan de patiënten. De aldus verzamelde urine wordt dan afgevoerd via een apart afval kanaal. Voor de beoordeling van deze benadering wordt verwezen naar de ervaringen die zijn opgedaan in twee ziekenhuizen in Berlijn (zie onder). Als laatste mogelijkheid is er nog het centraal inzamelen en zuiveren van al het afvalwater van een ziekenhuis. Deze optie wordt gezien als financieel interessant, omdat door de intensievere reiniging van het afvalwater de rioolheffing waarschijnlijk niet hoeft te worden verhoogd. Tegelijkertijd wordt erop gewezen dat op dit moment nog niet voldoende onderzoek is gedaan naar de technische vereisten bij een verdergaande zuivering van het afvalwater van ziekenhuizen (Moser et al. 2007).

In Berlijn is in de periode van 2004 tot 2008 een uitgebreid onderzoeksprogramma uitgevoerd waarbij verschillende alternatieven voor het inzamelen van jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in ziekenhuizen met elkaar vergeleken werden (Pineau und Heinzmann 2005, Pineau et al. 2005, Heinzmann et al. 2008). In samenwerking met twee ziekenhuizen van verschillende schaalgrootte zijn bij dit experiment concepten ontwikkeld voor het opvangen van de urine van patiënten dat röntgencontrastmiddelen bevat. In 2004 en 2005 is eerst een haalbaarheidsstudie opgezet die moest dienen als vertrekpunt voor de besluitvorming voor het al dan niet uitvoeren van een test- en demonstratiefase. In deze studie zijn drie verschillende concepten voor de opvang ontwikkeld en met elkaar vergeleken. Deze concepten zijn telkens actief besproken met artsen en verplegend personeel van de afdeling radiologie van de ziekenhuizen in kwestie, met leden van de technische staf en met de ziekenhuisdirectie. De drie concepten zijn uiteindelijk met elkaar vergeleken aan de hand van een kosten-batenanalyse (Pineau und Heinzmann 2005). Daarbij ging het om een centraal concept met een separatietoilet op de afdeling radiologie, en twee decentrale concepten met op de afdeling telkens een separatietoilet respectievelijk een mobiele katheter. In allebei de ziekenhuizen lag de acceptatiegraad van de deelnemers voor het decentrale concept met de mobiele katheters op de afdeling het hoogst, omdat dit een simpele en flexibele methode bleek waarbij relatief veel kon worden opgevangen (Pineau und Heinzmann 2005). Ook uit kostenoverwegingen gaat de voorkeur uit naar dit concept. Bij de alternatieven met de separatietoiletten was er veel meer inzet van het personeel nodig dan bij de variant met de mobiele katheters, en dat terwijl de totale kosten bij alle drie de varianten hoofdzakelijk bestaan uit personeelskosten. De centrale opvang op de afdeling radiologie had bovendien het nadeel dat de patiënten na het röntgenonderzoek nog in het ziekenhuis moesten blijven. Daardoor moet er extra veel ruimte worden vrijgehouden voor de patiënten en wordt er nog sterkere een beroep gedaan op het ziekenhuispersoneel. Bovendien is de acceptatiegraad bij de patiënten voor deze variant laag.

Naast het onderzoek naar de manier waarop de urine van patiënten het beste kon worden gesepareerd, is er in Berlijn ook gekeken naar de technische mogelijkheden voor het behandelen van de urine. Voor het project PharmaTreat is de reductieve omzetting van urine met elementair ijzer onderzocht (Stieber et al. 2011; (zie hoofdstuk 3.5). Uit deze uitgebreide onderzoeken is gebleken dat jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen door elementair ijzer kunnen worden omgezet, waardoor de toevoer van deze verbindingen naar het milieu kan worden gereduceerd. Een raming van de kosten voor het behandelen van urine van patiënten met elementair ijzer kwam uit op 9,88 euro per m³ urine (Stieber et al. 2011). Als er vanuit wordt gegaan dat er na elk onderzoek twee liter urine moet worden behandeld, dan komt dat neer op twee cent per keer.

In het Europees samenwerkingsproject noPILLS zijn de mogelijkheden om de toevoer van geneesmiddelrestanten in de wateren te reduceren eveneens onderzocht (noPILLS 2014). In dit project zijn zowel technische maatregelen uitgetoetst als maatregelen onder de loep genomen die zich bijvoorbeeld richten op het gedrag van de consument. In het kader van dit project is aan het begin van de zomer van 2014 een campagne van start gegaan om de urine te separeren van patiënten van het Centre Hospitalier Emile Mayrisch in Esch-sur-Alzette (Luxemburg). De patiënten van dit ziekenhuis kregen het verzoek om in de eerste 24 uur na een röntgenonderzoek gebruik te maken van plaszakken. Ze kregen een pakketje met vijf urine-opvangzakken met daarbij een vragenformulier waarin enerzijds de achtergronden van deze actie werden toegelicht en anderzijds de patiënt werd gevraagd naar diens ervaringen met de plaszakken (zie afbeelding 6.1).



Afbeelding 6.1: Informatiebladen voor patiënten (links) en personeel (rechts) voor het inzamelen van urine van patiënten van het Centre Hospitalier Emile Mayrisch in Esch-sur-Alzette (noPILLS 2014)

Met de verwerking van de formulieren en de metingen van het afvalwater van het ziekenhuis die moeten uitwijzen in hoeverre de campagne succesvol is geweest, is men op het moment van publicatie nog niet gereed (noPILLS 2014). De urine-opvangzakken die in het kader van het noPILLS- project aan de patiënten waren uitgedeeld, zijn te zien op afbeelding 6.2. De kunststofzakken die werden uitgedeeld waren er in een variant voor heren en een voor dames. Volgens interne informatie van dit project liggen de kosten van deze zakken op tussen de 1,20 en 1,70 euro per zak (nettoprijzen). Daarnaast worden voor de verzameling van urine vaak allerhande containers van uiteenlopende vorm gebruikt die gemaakt zijn van een harde kunststof en die tussen de twee en de tien euro per stuk kosten.



Abbeelding 6.2: Urine-opvangzak uit het noPILLS- project (noPILLS 2014)

Ook de auteurs van de studie “Analyse van de mogelijkheden voor het elimineren van geneesmiddelen in de ziekenhuizen in NRW” noemen het verzamelen en de gescheiden afvalverwerking van wat patiënten in een ziekenhuis uitscheiden een effectieve maatregel voor het terugdringen van de aanwezigheid van röntgencontrastmiddelen in het aquatisch milieu (Seidel et al. 2013). In deze studie zijn eveneens diverse organisatorische en technische maatregelen waarmee in ziekenhuizen de lozing van geneesmiddelen kan worden verminderd, tegenover elkaar gezet.

6.2 Aanbevelingen

Vergeleken bij andere geneesmiddelen onderscheiden jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen zich door enkele bijzonderheden, zowel wat betreft het gebruik dat ervan wordt gemaakt als wat betreft hun fysisch-chemische eigenschappen en de manier waarop zij zich verhouden tot het milieu. Zo worden bij een röntgenprocedure grote hoeveelheden contrastmiddelen toegediend, waardoor de concentraties aan röntgencontrastmiddelen in het milieu relatief hoog zijn. Tegelijkertijd is het zo dat ze vanwege hun persistentie en polariteit bij een conventionele zuivering van afvalwater slechts in geringe mate te verwijderen zijn. Verdergaande maatregelen voor het zuiveren van afvalwater, zoals die momenteel onderwerp van discussie zijn aangaande de opvang van organische sporenstoffen (“vierde-traps-zuivering”), zoals adsorptie aan actief kool of oxidatie met ozon, zijn bij röntgencontrastmiddelen eveneens weinig effectief. Daar staat dan wel tegenover dat de bronnen van de röntgencontrastmiddelen veel minder diffuus zijn dan bij andere geneesmiddelen, doordat ze alleen worden gebruikt in ziekenhuizen en privéklinieken. Dit zou dan de totstandkoming van maatregelen weer kunnen bespoedigen. Bovendien worden röntgencontrastmiddelen in tegenstelling tot veel andere geneesmiddelen niet gebruikt over een lange periode. Bij röntgenonderzoek gaat het immers meestal om een incidentele gebeurtenis, waarbij het tijdstip waarop het belaste afvalwater wordt afgevoerd goed geregistreerd is, zodat de maatregelen ter reducering daarvan heel gericht zijn te nemen. Om deze redenen wordt in de literatuur vooral voorgesteld om de methodes om te komen tot een reducering van de hoeveelheid jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen in het milieu te laten beginnen bij de bron. Dat betekent dat urine van behandelde patiënten, of afvalwater uit ziekenhuizen en privéklinieken dat door aparte kanalen wordt geleid, met het hoge gehalte aan jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen dat dit bevat, gericht wordt ingezameld en separaat behandeld wordt, voordat het water wordt doorgesluisd naar de zuiveringsinstallaties. Voordeel van deze optie is dat er relatief kleine hoeveelheden hooggeconcentreerde oplossingen kunnen worden behandeld. En dat biedt gunstige mogelijkheden, zowel procestechnisch als uit een oogpunt van kostenbeheersing. Een nadeel is de logistieke investering die nodig is om het afvalwater dat in de regel decentraal wegvloeit, in te zamelen.

Hoe de diverse maatregelen zich uitwerken op de belasting van de wateren met jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen, hangt sterk af van het aantal betrokken partijen. Alleen als het lukt om een groot aantal medische instellingen en de

patiënten daarvan te overtuigen van de noodzaak de urine van de behandelde patiënten in te zamelen, zijn er voor de belasting van de wateren met jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen meetbare effecten te verwachten. Uit peilingen naar de acceptatiegraad van diverse concepten voor de opvang van de urine van patiënten in twee ziekenhuizen in Berlijn is gebleken dat het ziekenhuispersoneel in meerderheid de voorkeur geeft aan een concept waarin de opvang decentraal gebeurt, met gebruikmaking van draagbare urine-opvangzakken (Pineau et al. 2005). De enquête werd gehouden onder leden van de ziekenhuisdirectie en mensen van de technische en de medische staf. Als belangrijke voordelen van het concept worden de simpele en snelle invoer daarvan genoemd, het weinige extra werk dat het met zich meebrengt en de grote effectiviteit (Pineau et al. 2005). Een belangrijke factor om het concept met succes te kunnen doorvoeren is volgens de studie dat personeel en patiënten uitgebreid op de hoogte worden gesteld.

Een effectieve maatregel voor het inzamelen van urine van patiënten is het uitdelen van speciale katheters, zoals dat momenteel wordt uitgetoetst in het kader van het EU-project noPILLS. Deze benadering heeft naar het zich laat aanzien het voordeel dat het in ziekenhuizen evengoed bruikbaar is als in privéklinieken, en verder dat de patiënten direct naar de röntgenbehandeling gewoon naar huis kunnen en dus niet in de medische instelling hoeven te blijven om hun urine daar af te geven in speciale inzamelingstoiletten. De urine kan in de opvangzakken zelfs met superabsorberende polymeren worden gefixeerd en dan gewoon met het huisvuil worden meegegeven. Huisvuil wordt althans in Duitsland meestal naar een vuilverbrandingsinstallatie overgebracht.

Daarnaast is er nog de technische mogelijkheid om de jodiumhoudende röntgencontrastmiddelen uit de urine van patiënten te verwijderen door reductieve dehalogenering met elementair ijzer. Deze methode kan op twee manieren worden toegepast: in de eerste plaats door de urine-verzamelzakken die aan de patiënten worden uitgedeeld van tevoren te voorzien van elementair ijzer. Zodra de urine in de verzamelzak komt, ontstaat er een reactie waarbij de röntgencontrastmiddelen worden omgezet. Na het omzetten wordt dan de gehele inhoud van de verzamelzak door het toilet gespoeld. Een belangrijk voordeel van deze variant is de geringe logistieke investering, doordat het inzamelen van de zakken wegvalt. In de tweede plaats is er de mogelijkheid om de verzamelzakken met de urine af te geven op een centraal punt en de verzamelde urine vervolgens centraal te behandelen. Voor beide maatregelen zijn de kosten relatief laag. Urine-opvangzakken zijn al verkrijgbaar voor minder dan vijf euro. Het ijzer voor de reductieve dehalogenering kost minder dan vijf cent per urinemonster. Afgezet tegen de kosten van een röntgenbehandeling, die in de orde van grootte van 100 euro liggen (zie de raming in hoofdstuk 2.1), is dit een relatief gering bedrag. Door het jodium terug te winnen, zoals in principe mogelijk is bij reductieve dehalogenering met elementair ijzer, kunnen de kosten van de maatregel nog verder omlaag. Tegen de achtergrond van de kosten-batenanalyse is het daarom de moeite waard hier nog eens goed naar te kijken.

Voor deze tweede benadering kan een hoge acceptatiegraad worden gehaald als het mocht lukken om de extra inspanning die een en ander met zich meebrengt, zowel voor de patiënten als voor de medewerkers van de verschillende geneeskundige instellingen, zo gering mogelijk te houden. Dat zou dan met zich meebrengen dat er een geschikt systeem moet komen voor het uitdelen en retourneren van de urine-opvangzakken en de centrale inzameling daarvan. Een dergelijke maatregel dient daarom vooraf goed te worden doorgenomen met alle betrokkenen. Ook over de details van de verdere uitvoering moeten alle betrokkenen het eens kunnen worden. Als betrokkenen en belangvertegenwoordigers met wie de geplande maatregelen moeten worden besproken, moeten in de eerste plaats de artsen en het verplegend personeel van ziekenhuizen en privéklinieken worden genoemd. Zij immers zijn het die moeten beoordelen in hoeverre een en ander praktisch uitvoerbaar is. Wat de ziekenhuizen betreft moeten de maatregelen ook worden besproken met de directie. Voor een praktische toepassing van de maatregelen dienen er daarnaast gesprekken te komen met de fabrikanten van de urine-opvangzakken en eventueel ook van die van het elementair ijzer dat voor de reductieve dehalogenering gebruikt kan worden. Ook de patiëntenverenigingen moet dit alles worden voorgelegd. Tenslotte moeten vanuit het gezichtspunt van de kostenverdeling ook vertegenwoordigers van de fabrikanten en van de ziektekostenverzekeraars bij de discussie worden betrokken.

Literatuur

AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): BfArM ordnet Widerruf von ionischen Röntgenkontrastmitteln (Amidotrizesäure, Iotalaminsäure) zur intravasalen Anwendung an. <http://www.akdae.de/20/20/Archiv/2000/20000818.html> (2000)

Arzneimittelgesetz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2a des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. Ausfertigungsdatum: 24.08.1976.

ATV-DVWK (Deutsche Vereinigung für Wasserwirtschaft, Abwasser und Abfall e.V.): Merkblatt M 775: Abwasser aus Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. 2001.

Auterhoff, H., Knabe, J., Hölte, H.-D.: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. 13. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 1994.

BAFU: Internetseite des Schweizer Bundesamts für Umwelt zu Mikroverunreinigungen: <http://www.bafu.admin.ch/gewaesserschutz/03716/index.html?lang=de>. Aufgerufen am 24.06.2014.

Barmer GEK: Arztreport 2011. http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Komponenten/gemeinsame_PDF_Dokumente/Reports/Arztreport-2011-PDF,property=Data.pdf. Aufgerufen am 05.05.2014.

Barmer GEK: Arztreport 2014. <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2014/140204-Arztreport/PDF-Arztreport-2014,property=Data.pdf>. Aufgerufen am 05.05.2014.

Batt, A. L., Kim, S., Aga, D. S.: Enhanced biodegradation of jopromide and trimethoprim in nitrifying activated sludge. Environ. Sci. Technol. 40, 7367-7373 (2006)

Baus, C.: Vorkommen von iodierten Röntgenkontrastmitteln und ihr Verhalten bei der Trinkwasseraufbereitung. TZW-Schriftenreihe 18, 13-30 (2002)

Baus, C., Brauch, H.-J., Sacher, F.: Removal of iodinated X-ray contrast media during drinking water treatment. Abschlussbericht zum AwwaRF-Forschungsprojekt #2788, 2004.

Bergmann, A., Fohrmann, R., Weber F.-A.: Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Abschlussbericht zum UBA-Forschungsvorhaben 360 14 013 (2010)

BLAC (Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit): Arzneimittel in der Umwelt - Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Bericht an die 61. Umweltministerkonferenz (UMK). November 2003.

Blüm, W., McArdell, C. S., Hoehn, E., Schaubhut, R.: Organische Spurenstoffe im Grundwasser des Limmattales - Ergebnisse der Untersuchungskampagne 2004. Bericht des Amts für Abfall, Wasser, Energie und Luft, Zürich. 2005.

Böhler, M., Zwicknagl, B., Hollender, J., Ternes, T. A., Joss, A., Siegrist, H.: Removal of micropollutants in municipal wastewater treatment plants by powder-activated carbon. Water Sci. Technol. 66, 2115-2121 (2012)

Böhm, H.-P.: Abfall- und Abwassermanagement bei der Arzneimittelproduktion der Schering AG. In: Frimmel, F. H., Müller, M. B. (Hrsg.): Heil-Lasten. Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. 2006.

Carballa, M., Omil, F., Ternes, T. A., Lema, J. M.: Fate of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) during anaerobic digestion of sewage sludge. *Water Res.* 41, 2139-2150 (2007)

Chan, T. W., Graham, N. J., Chu, W.: Degradation of jopromide by combined UV irradiation and peroxydisulfate. *J. Hazard. Mater.* 181, 508-513 (2010)

Chemicalize: Werkzeuge der Firma ChemAxon zur Suche und Vorhersage von Struktureigenschaften. www.chemicalize.org. Aufgerufen im Mai 2014.

ChemIDplus Advanced: Datenbank zu Stoffeigenschaften. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>. Aufgerufen im Mai 2014.

Dieter, H. H., Mückter, H.: Regulatorische, gesundheitliche und ästhetische Bewertung sogenannter Spurenstoffe im Trinkwasser unter besonderer Berücksichtigung von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50, 322-331 (2007)

Dieter, H. H., Götz, K., Kümmerer, K., Rechenberg, B., Keil, F.: Handlungsmöglichkeiten zur Minderung des Eintrags von Humanarzneimitteln und ihren Rückständen in das Roh- und Trinkwasser. Bericht des Umweltbundesamts (UBA) und des Instituts für sozial-ökologische Forschung (ISOE), Berlin, Frankfurt, 2010.

Doll, T. E., Frimmel, F. H.: Photocatalytic degradation of carbamazepine, clofibric acid and jomeprol with P25 and Hombikat UV100 in the presence of natural organic matter (NOM) and other organic water constituents. *Water Res.* 39, 403-411 (2005)

DrugBank: Open data drug & drug target database. <http://www.drugbank.ca>. Aufgerufen im Mai 2014.

DrugBase: <http://www.drugbase.de/de/home.html>. Aufgerufen im Mai 2014.

Duirk, S. E., Lindell, C., Cornelison, C. C., Kormos, J., Ternes, T. A., Attene-Ramos, M., Osiol, J., Wagner, E. D., Plewa, M. J., Richardson, S. D.: Formation of toxic iodinated disinfection by-products from compounds used in medical imaging. *Environ. Sci. Technol.* 45, 6845-6854 (2011)

Engelhardt, I., Prommer, H., Schulz, M., Vanderborght, J., Schüth, C., Ternes, T. A.: Reactive transport of jomeprol during stream-groundwater interactions. *Environ. Sci. Technol.* 48, 199-207 (2014)

Faktencheck Gesundheit: Patienteninformation Röntgen. https://faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/daten_fcg/Downloads/Patienteninformation/Infoblatt_Patienteninfo_Roentgen.pdf. Aufgerufen am 21.07.2014.

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.): Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.

Fleig, M., Brauch, H.-J.: Anforderungen an die Überwachung der Rohwasserbeschaffenheit. AWBR-Jahresbericht 2008, 83-92 (2009)

Fleig, M., Brauch, H.-J.: Aktuelle Informationen zum Warn- und Alarmplan Rhein. ARW-Jahresbericht 2012, 69-79 (2013)

Gajurel, D. R., Kucharek, K., Skwiot, R., Hammer, M., Furmanska, M., Gulyas, H., Otterpohl, R.: Ozonisierung von Urin zur Entfernung von Pharmaka. *gwf Wasser Abwasser* 148, 262-268 (2007)

GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte. http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/go__1982/gesamt.pdf.
Aufgerufen am 18.07.2014.

Gur-Reznik, S., Azerrad, S. P., Levinson, Y., Heller-Grossman, L., Dosoretz, C. G.: Iodinated contrast media oxidation by nonthermal plasma: The role of iodine as a tracer. *Water Res.* 45, 5047-5057 (2011)

Haiss, A., Kümmerer, K.: Biodegradability of the X-ray contrast compound diatrizoic acid, identification of aerobic degradation products and effects against sewage sludge micro-organisms. *Chemosphere* 62, 294-302 (2006)

Haist-Gulde, B., Baldauf, G.: Entfernung von Arzneimittelwirkstoffen und iodierten Röntgenkontrastmitteln in Aktivkohlefiltern. *Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser* 30, 105-122 (2006)

Haist-Gulde, B., Baldauf, G.: Aktuelle Anforderungen an den Betrieb von Aktivkohleabsorbern zur Spurenstoffentfernung. *energie | wasser-praxis* 62, 40-43 (2011)

Haist-Gulde, B., Riegel, M., Baldauf, G.: Einsatz beladener Aktivkohlen aus der Trinkwasseraufbereitung zur weitergehenden Abwasserbehandlung. *gwf Wasser Abwasser* 153, 592-601 (2012)

Heinzmann, B., Schwarz, R. J., Schuster, P., Pineau, C.: Decentralized collection of iodinated X-ray contrast media in hospitals – Results of the feasibility study and the practice test phase. *Water Sci. Technol.* 57, 209-215 (2008)

Hirsch, R., Ternes, T. A., Lindart, A., Haberer, K., Wilken, R.-D.: A sensitive method for the determination of iodine containing diagnostic agents in aqueous matrices using LC-electrospray-tandem-MS detection. *Fresenius J. Anal. Chem.* 366, 835-841 (2000)

Huber, M. M., Canonica, S., Park, G.-Y., von Gunten, U.: Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ. Sci. Technol.* 37, 1016-1024 (2003)

Huber, M. M., Korhonen, S., Ternes, T. A., von Gunten, U.: Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide. *Water Res.* 39, 3607-3617 (2005)

IAWR (Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet), RIWA Maas, IAWD, AWE, AWWR: Europäisches Fließgewässermemorandum zur qualitativen Sicherung der Trinkwassergewinnung. 2013.

IKSR (Internationale Kommission zum Schutz des Rheins): Auswertungsbericht Röntgenkontrastmittel. Bericht Nr. 187. Koblenz 2010.

Jeong, J., Jung, J., Cooper, W. J., Song, W.: Degradation mechanisms and kinetic studies for the treatment of X-ray contrast media compounds by advanced oxidation/reduction processes. *Water Res.* 44, 4391-4398 (2010)

Karrenbrock, F., Knepper, T. P., Sacher, F., Lindner, K.: Entwicklung eines standardisierten Testfilters zur Bestimmung der mikrobiellen Abbaubarkeit von Einzelsubstanzen. *Vom Wasser* 92, 361-371 (1999)

Katayama, H., Yamaguchi, K., Kozuka, T., Takashima, T., Seez, P., Matsuura, K.: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 175, 621-628 (1990)

Keldenich, U., Haupt, N., Schmidt, C.: Differenzierte Eignungsprüfung von Aktivkohlen auf Kokosnuss- und Steinkohlebasis zur Entfernung von perfluorierten Chemikalien (PFC) aus einem Grundwasserschaden mit Feuerlöschmitteln. Poster auf der GdCh-Jahrestagung Wasser Neu-Ulm, 2012.

Knitt, L. E., Shapley, J. R., Strathmann, T. J.: Rapid metal-catalyzed hydrodehalogenation of iodinated X-ray contrast media. *Environ. Sci. Technol.* 42, 577-583 (2008)

Kormos, J. L., Schulz, M., Wagner, M., Ternes, T. A.: Multistep approach for the structural identification of biotransformation products of iodinated X-ray contrast media by liquid chromatography/hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance. *Anal. Chem.* 81, 9216-9224 (2009)

Kormos, J. L., Schulz, M., Kohler, H.-P., Ternes, T. A.: Biotransformation of selected iodinated X-ray contrast media and characterization of microbial transformation pathways. *Environ. Sci. Technol.* 44, 4998-5007 (2010)

Kormos, J. L., Schulz, M., Ternes, T. A.: Occurrence of iodinated X-ray contrast media and their biotransformation products in the urban water cycle. *Environ. Sci. Technol.* 45, 8723-8732 (2011)

Kramer, M., Hübner, I., Schmidt, C. K.: Zur Notwendigkeit des Kompetenzaufbaus im Bereich der Risikobewertung von organischen Kontaminanten bei Wasserversorgungsunternehmen – Erprobung und Etablierung von Gentoxizitätstests bei der RheinEnergie AG. ARW-Jahresbericht 2009, 93-112 (2010)

Kuhlmann, B., Skark, C., Zullei-Seibert, N.: Definition und Bewertung von trinkwasserrelevanten Chemikalien im Rahmen der REACH-Verordnung und Empfehlungen zum Screening nach potentiell kritischen Substanzen. Sachverständigengutachten im Auftrag des Umweltbundesamtes (FKZ 363 01 241). Institut für Wasserforschung, Schwerte, 2010.

Kulaksiz, S., Bau, M.: Contrasting behavior of anthropogenic gadolinium and natural rare earth elements in estuaries and the gadolinium input into the North Sea. *Earth Planet. Sci. Lett.* 260, 361-371 (2007)

Kümmerer, K.: Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – A review. *Chemosphere* 45, 957-969 (2001)

Künnemeyer, J., Terborg, L., Meermann, B., Brauckmann, C., Möller, I., Scheffer, A., Karst, U.: Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP-MS method. *Environ. Sci. Technol.* 43, 2884-2890 (2009)

Lipp, P., Sacher, F., Baldauf, G.: Removal of organic micro-pollutants during drinking water treatment by nanofiltration and reverse osmosis. *Desalination and Water Treatment* 13, 226-237 (2010)

LOGKOW: A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P). <http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/index.jsp>. Aufgerufen im Mai 2014.

Lütke Everloh, C., Henning, N., Schulz, M., Ternes, T. A.: Electrochemical treatment of jopromide under conditions of reverse osmosis concentrates – Elucidation of the degradation pathway. *Water Res.* 48, 237-246 (2014)

Magdeburg, A., Stalter, D., Schlüsener, M., Ternes, T. A., Öhlmann, J.: Evaluating the efficiency of advanced waste-water treatment: Target analysis of organic contaminants and (geno-)toxicity assessment tell a different story. *Water Res.* 50, 35-47 (2014)

McCormack, P. L.: Iobitridol: A review of its use as a contrast medium in diagnostic imaging. *Clin. Drug Investig.* 33, 155-166 (2013)

Medizinprodukte-Richtlinie: Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. ABl. L 169 vom 12.7.1993.

Medizinproduktegesetz: Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 62 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist. Ausfertigungsdatum: 02.08.1994.

Metzger, S., Kapp, H., Seitz, W., Weber, W. H., Hiller, G., Süßmuth, W.: Entfernung von iodierten Röntgenkontrastmitteln bei der kommunalen Abwasserbehandlung durch den Einsatz von Pulveraktivkohle. *gwf Wasser Abwasser* 146, 638-645 (2005)

Micropoll: Internetseite des Verbands Schweizer Abwasser- und Gewässerschutzfachleute zu Mikroverunreinigungen. <http://www.micropoll.ch>. Aufgerufen am 24.06.2014.

MKULNV (Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes-Nordrhein-Westfalen): Programm Reine Ruhr zur Strategie einer nachhaltigen Verbesserung der Gewässer- und Trinkwasserqualität in Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf, 2014.

Molinspiration (2014) Molinspiration Cheminformatics. <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. Aufgerufen im Mai 2014.

Moser, R., McArdell, C. S., Weissbrodt, D.: Mikroverunreinigungen – Vorbehandlung von Spitalabwasser. *gwa* 87, 869-875 (2007)

Müller, S.: Umgang mit Spurenstoffen: Die schweizerische Strategie. AWBR-Jahresbericht 2012, 44, 143-154 (2013) noPILLS: Homepage des EU-Projekts noPILLS. <http://www.no-pills.eu>. Aufgerufen am 20.06.2014.

OECD Health Statistics 2013 – Frequently requested data: <http://www.oecd.org/els/health-systems/oecdhealthdata2013-frequentlyrequesteddata.htm>. Aufgerufen am 06.05.2014.

Palmer, F. J.: The RACR survey of intravenous contrast media reactions. *Australas. Radiol.* 32, 426-428 (1988)

Perez, S., Eichhorn, P., Celiz, M. D., Aga, D. S.: Structural characterization of metabolites of the X-ray contrast agent jopromide in activated sludge using ion trap mass spectrometry. *Anal. Chem.* 78, 1866-1874 (2006)

Perez, S., Barcelo, D.: Fate and occurrence of X-ray contrast media in the environment. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1235-1246 (2007)

Perez, S., Eichhorn, P., Ceballos, V., Barcelo, D.: Elucidation of phototransformation reactions of the X-ray contrast medium jopromide under simulated solar radiation using UPLC-ESI-QqTOF-MS. *J. Mass Spectrom.* 44, 1308-1317 (2009)

Pineau, C., Heinzmann, B.: Getrennte Erfassung von jodorganischen Röntgenkontrastmitteln in Krankenhäusern. *gwf Wasser Abwasser* 146, 646-653 (2005)

Pineau, C., Heinzmann, B., Schwarz, R.-J., Wiemann, M., Schulz, C.: Getrennte Erfassung von iodorganischen Röntgenkontrastmitteln in Krankenhäusern – Phase 1: Machbarkeitsstudie. Abschlussbericht zu einem Forschungsvorhaben. Berlin, 2005.

Pronk, W., Palmquist, H., Biebow, M., Boller, M.: Nanofiltration for the separation of pharmaceuticals from nutrients in source-separated urine. *Water Res.* 40, 1405-1412 (2006)

Putschew, A., Wischnack, S., Jekel, M.: Occurrence of triiodinated X-ray contrast agents in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 255, 129-134 (2000)

Putschew, A., Miehe, U., Tellez, A. S., Jekel, M.: Ozonation and reductive deiodination of jopromide to reduce the environmental burden of iodinated X-ray contrast media. *Water Sci. Technol.* 56, 159-165 (2007)

Radiologie: www.radiologie.de (unabhängiges Informationsportal für Patienten und überweisende Fach- und Hausärzte) Aufgerufen am 30.04.2014.

Radiologie Iserlohn: Patienteninformation Computertomographie mit Kontrastmittel. www.radiologie-iserlohn.de/mediaDownload.php?mld=222. Aufgerufen am 21.07.2014.

Radiologie Metzingen-Reutlingen: Patienteninformation zur Computertomographie (CT) mit Einspritzung von Röntgenkontrastmitteln. http://www.radiologie-metzingen.de/pat_info/phlebographie.pdf. Aufgerufen am 21.07.2014.

Radjenovic, J., Flexer, V., Donose, B. C., Sedlak, D. L., Keller, J.: Removal of the X-ray contrast media diatrizoate by electrochemical reduction and oxidation. *Environ. Sci. Technol.* 47, 13686-13694 (2013)

Richardson, S. D., Fasano, F., Ellington, J. J., Crumley, F. G., Buettner, K. M., Evans, J. J., Blount, B. C., Silva, L. K., Waite, T. J., Luther, G. W., McKague, A. B., Miltner, R. J., Wagner, E. D., Plewa, M. J.: Occurrence and mammalian cell toxicity of iodinated disinfection byproducts in drinking water. *Environ. Sci. Technol.*, 42, 8330-8338 (2008)

Riegel, M., Haist-Gulde, B., Baldauf, G.: Weiterverwertung beladener Wasserwerksaktivkohlen. Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser 50, 61-78 (2011)

Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis Deutschland. Rote Liste Service GmbH. April 2012.

Sacher, F., Karrenbrock, F., Knepper, T. P., Lindner, K.: Untersuchung der Adsorbierbarkeit von organischen Einzelstoffen als ein Kriterium ihrer Trinkwasserrelevanz. *Vom Wasser* 96, 173-192 (2001)

Sacher, F., Lange, F. T., Brauch, H.-J., Blankenhorn, I.: Pharmaceuticals in groundwaters – Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A* 938, 199-210 (2001)

Sacher, F., Brauch, H.-J., Kühn, W.: Iod-haltige Röntgenkontrastmittel in der Umwelt – Preis des medizinischen Fortschritts? *gwa* 85, 787-795 (2005)

Sacher, F.: Arzneimittelrückstände in den Gewässern – Ein Problem für die Wasserversorgung? Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser 30, 11-24 (2006)

Sacher, F., Ehmann, M., Gabriel, S., Graf, C., Brauch, H.-J.: Pharmaceutical residues in the river Rhine – Results of a one-decade monitoring programme. J. Environ. Monit. 10, 664-670 (2008)

Schittko, S., Putschew, A., Jekel, M.: Bank filtration: A suitable process for the removal of iodinated X-ray contrast media? Water Sci. Technol. 50, 261-268 (2004)

Schmid, D., Laumann, S., Wagner, S., Micic, V., Hofmann, T.: Reactivity of nano-scale zero-valent iron for in situ groundwater remediation. Abstract zur Jahrestagung der Wasserchemischen Gesellschaft, S. 58-63, 2014.

Schmidt, C. K.: Natürliche Barrieren und Effektivität der Ufer- und Langsamsandfiltration zur Entfernung organischer Spurenstoffe. Veröffentlichungen aus dem Technologiezentrum Wasser 30, 39-58 (2006)

Schulte-Oehlmann, U., Oehlmann, J., Püttmann, W.: Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt: Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme. Z. Umweltchem. Ökotox. 19, 168-179 (2007)

Schulz, M., Löffler, D., Wagner, M., Ternes, T. A.: Transformation of the X-ray contrast medium jopromide in soil and biological wastewater treatment. Environ. Sci. Technol. 42, 7207-7217 (2008)

Seidel, U., Ante, S., Börgers, A., Herbst, H., Matheja, A., Remmler, F., Sayder, B., Türk, J.: Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Analyse der Eliminationsmöglichkeiten von Arzneimitteln in den Krankenhäusern in NRW (TP 3)“. Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MKULNV). 2013.

Seitz, W., Weber, W. H., Jiang, J. Q., Lloyd, B. J., Maier, M., Maier, D., Schulz, W.: Monitoring of iodinated X-ray contrast media in surface water. Chemosphere 64, 1318-1324 (2006)

Seitz, W., Jiang, J. Q., Schulz, W., Weber, W. H., Maier, D., Maier, M.: Formation of oxidation by-products of the iodinated X-ray contrast medium jomeprol during ozonation. Chemosphere 70, 1238-1246 (2008)

Sprehe, M., Geißen, S.-U., Vogelpohl, A.: Photochemical oxidation of iodized X-ray contrast media (XRC) in hospital wastewater. Water Sci. Technol. 44, 317-323 (2001)

SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen): Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme. 2007.

Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H.: Umweltverhalten und ökotoxikologische Bewertung von iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Vom Wasser 91, 185-194 (1998)

Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H.: Environmental risk assessment for the widely used iodinated X-ray contrast agent jopromide (Ultravist). Ecotox. Environ. Safety 42, 274-281 (1999)

Steger-Hartmann, T., Länge, R., Schweinfurth, H., Tschampel, M., Rehmann, I.: Investigations into the environmental fate and effects of jopromide (Ultravist), a widely used iodinated X-ray contrast medium. Water Res. 36, 266-274 (2002)

Stieber, M., Putschew, A., Jekel, M.: Reductive dehalogenation of jopromide by zero-valent iron. *Water Sci. Technol.* 57, 1969-1975 (2008)

Stieber, M., Putschew, A., Jekel, M.: Treatment of urine with zero-valent iron to minimize the aquatic pollution with compounds emitted by hospitals. Bericht für das Kompetenzzentrum Wasser Berlin. 2011.

Sugihara, M. N., Moeller, D., Paul, T., Strathmann, T. J.: TiO₂-photocatalyzed transformation of the recalcitrant X-ray contrast agent diatrizoate. *Applied Catalysis B: Environmental* 129, 114-122 (2013)

Ternes, T. A.: Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32, 3245-3260 (1998)

Ternes, T. A., Hirsch, R.: Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 34, 2741-2748 (2000)

Ternes, T. A., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H.-J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Willme, U., Zullei-Seibert, N.: Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3855-3863 (2002)

Ternes, T. A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B.: Ozonation: A tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Res.* 37, 1976-1982 (2003)

Ternes, T. A., Bonerz, M., Herrmann, N., Teiser, B., Andersen, H. R.: Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere* 66, 894-904 (2007)

Tiehm, A.: Persönliche Mitteilung. 2014.

TrinkwV: Verordnung über Wasser für den menschlichen Gebrauch. Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001 (BGBl. I, 959) in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. November 2011. BGBl. I 61:2370-2396 (2011)

Türk, J., Dazio, M., Dinkel, F., Ebben, T., Hassani, V., Herbst, H., Hochstrat, R., Matheja, A., Montag, D., Remmler, F., Schaefer, S., Schramm, E., Vogt, M., Werbeck, N., Wermter, P., Wintgens, T.: Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben „Volkswirtschaftlicher Nutzen der Ertüchtigung kommunaler Kläranlagen zur Elimination von organischen Spurenstoffen, Arzneimitteln, Industriechemikalien, bakteriologisch relevanten Keimen und Viren (TP 9)“. Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (MKULNV). 2013.

Umweltbundesamt: Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 46, 249-251 (2003)

Umweltbundesamt: Arzneimittel in der Umwelt – Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie das Umweltbundesamt. UBA-Texte 29/05 (2005)

Umweltbundesamt: Liste der nach GOW bewerteten Stoffe. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/liste_gow_uba_201402.pdf. Aufgerufen am 16.05.2014.

Weissbrodt, D., Kovalova, L., Ort, C., Pazhepurackel, V., Moser, R., Hollender, J., Siegrist, H., McArdell, C. S.: Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43, 4810-4817 (2009)

Wetenkamp, K.: *Wasser. Der Feinschmecker* 9, 74-79 (2006)

Wikipedia: <http://de.wikipedia.org/wiki/Kontrastmittel>. Aufgerufen am 02.05.2014.

Wild, C., Puig, S.: Nicht-ionische Röntgenkontrastmittel – Klinische Relevanz der Unterschiede verschiedener Kontrastmittel. Bericht des Instituts für Technikfolgenabschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften. Wien 2003.

Wolf, G. L., Arenson, R. L., Cross, A. P.: A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *Am. J. Roentgenol.* 152, 939-944 (1989)

Yan, S., Song, W.: Photo-transformation of pharmaceutically active compounds in the aqueous environment: A review. *Environ. Sci. Processes Impacts.* 16, 697-720 (2014)

Ziegler, M., Schulze-Karal, C., Steiof, M., Rüden, H.: Reduzierung der AOX-Fracht von Krankenhäusern durch Minimierung des Eintrags iodorganischer Röntgenkontrastmittel. *Korrespondenz Abwasser*, 44,1404-1408 (1997)

Zwiener, C.: Das Verhalten von Gadolinium-Spezies in der Trinkwasseraufbereitung. *GIT Labor Fachzeitschrift* 10, 816-819 (2007)

Zwiener, C., Glauner, T., Sturm, J., Wörner, M., Frimmel, F. H.: Electrochemical reduction of the iodinated contrast medium jomeprol: Iodine mass balance and identification of transformation products. *Anal. Bioanal. Chem.* 395, 1885-1892 (2009)

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. At the bottom of the page, there is a decorative light blue wavy border that spans the entire width. The overall appearance is that of a clean, unused piece of stationery or a template for a document.



RIWA - Vereniging van Rivierwaterbedrijven
Sectie Rijn

Groenendaal 6
NL - 3439 LV Nieuwegein
T +31 30 600 90 30
F +31 30 600 90 39
E riwa@riwa.org
W www.riwa.org