



medicinale milieukringloop, meer dan een milieuprobleem

Alfons Uijtewaal & Margarita Amador,
Stg. Huize Aarde / EU MEDUWA-Vecht(e) project
huizeaarde.nl / meduwa.nl
post@huizeaarde.nl

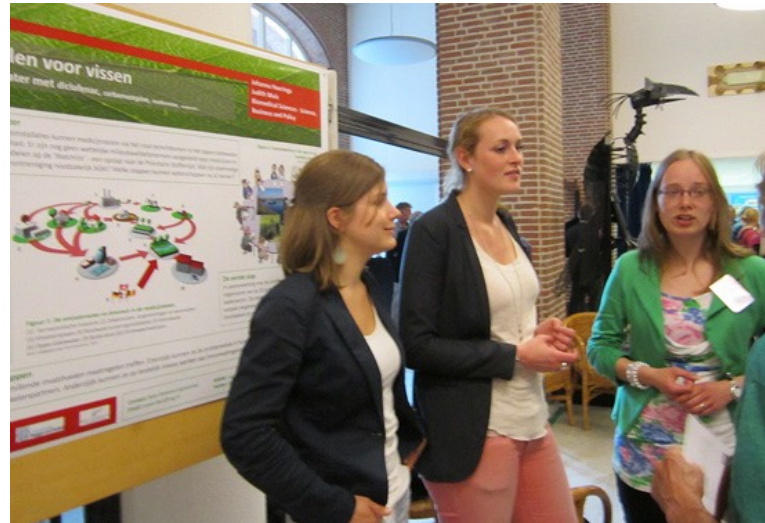


Bijdragen van Huize Aarde (ontwikkelaar van het Programma Groene Gezondheidszorg, en initiator en co-manager van het EU MEDUWA-Vecht(e)-project) aan de consultatiesessie van WECF, juni 2018.

SHA draagt sinds 1992 bij aan doelen en actiepunten van de VN Agenda 21 voor DO. In 2003 start SHA op initiatief van de apotheek v.h. ziekenhuis Medisch Spectrum Twente te Enschede, een studie naar lot van medicijnen in de milieukringloop.



studie medische milieukringloop 2003 - heden



In 2003 was het onderwerp geen issue, en betrokken sectoren (water, gezondheid - veterinaire en humane) hadden nog geen onderling contact. Wat is sindsdien gedaan om het thema te agenderen: 10-tallen studiestages en rapporten, workshops, conferenties en meerdere artikelen. Gewerkt wordt via studenten van hogescholen en universiteiten (Saxion, UT, UU, WUR, RUG, VU) die tijdens hun stages bij instellingen als UvW het thema vanuit verschillende invalshoeken bestuderen, en op zo'n manier beleid beïnvloeden. We hebben nu op deze manier ongeveer 100 Bachelor en Master studenten begeleid.



meerdere publicaties in vakbladen



H2O 2009



H2O 2008



Pharmaceutisch Weekblad 2017



Milieu, 2017



Meerdere artikelen zijn gepubliceerd in vakbladen, een radio-interview is gegeven, workshops en conferenties zijn georganiseerd.

inhoud

1. Meer dan een milieuprobleem

- lot en gedrag medicijnen in milieukringloop
- blootstelling & effecten

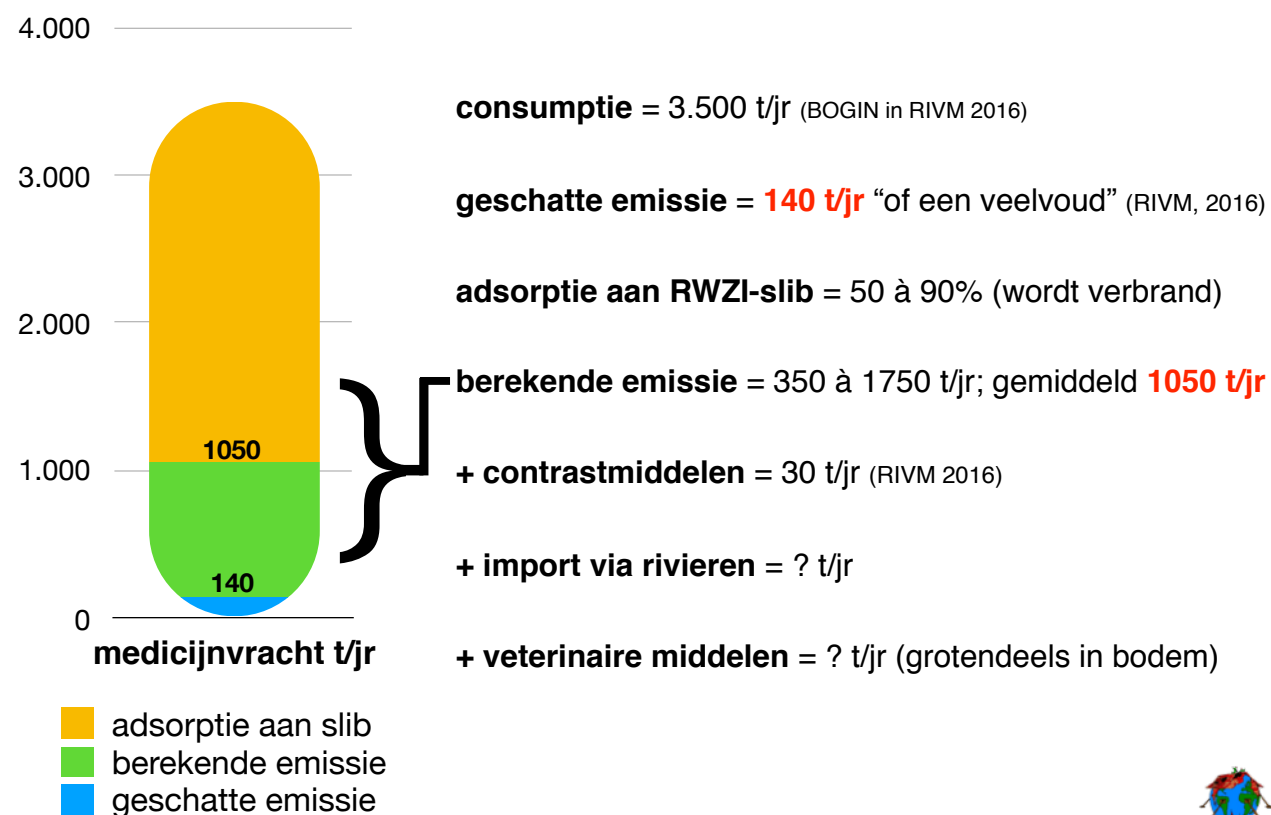
2. Meer dan symptoombestrijding

- proeftuinen nodig (voorbeeld MEDUWA)



Deze presentatie betreft de resultaten van afgelopen 15 jaar studie naar de problematiek; en een zoektocht naar de meest duurzame strategie om het probleem aan te pakken.

hoeveel ton medicijnen wordt in het water geloosd?



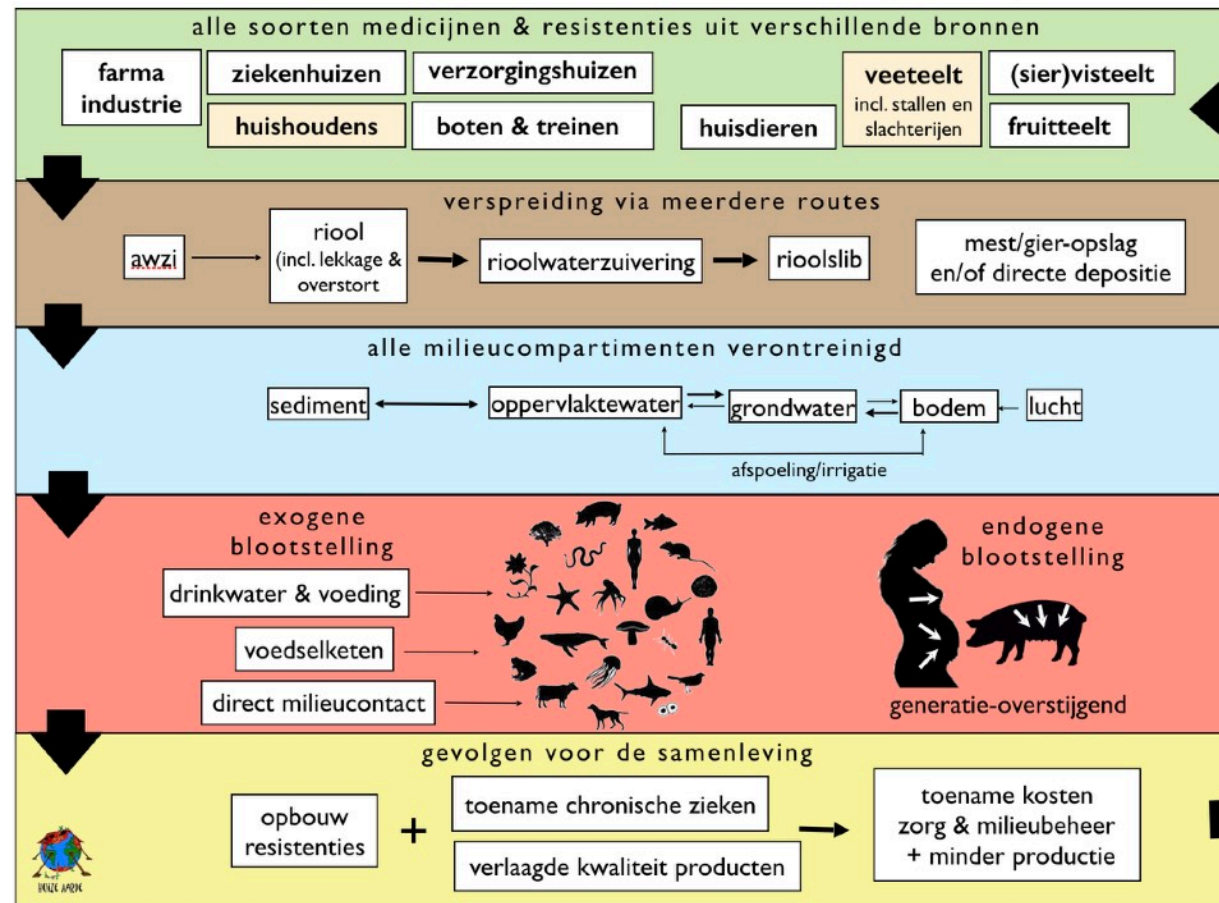
Gezien de focus op de uitgangsstof, wordt de op net oppervlaktewater geloosde vracht sterk onderschat. De 140 ton/jaar die Nederland zou lozen betreft de top van de ijsberg, en is een voorzichtige schatting gebaseerd op de beperkt beschikbare informatie (“140 ton is een minimale emissie die in werkelijkheid ook een veelvoud hiervan zou kunnen zijn”, RIVM, 2016). Een schatting van de totaal geloosde humane medicijnvracht, **inclusief hun omzettingsproducten**, kan berekend worden aan de hand de totale vracht die jaarlijks wordt gebruikt en de adsorptie van de via urine en ontlasting geloosde medicijnen aan het slib in de rioolwaterzuivering. De generieke geneesmiddelenfabrikanten (BOGIN) schatten het totale jaarlijkse humane medicijngebruik in Nederland op 3500 ton (2014, in RIVM 2016). Er vanuit gaande dat medicijnen niet worden afgebroken noch geadsorbeerd in het lichaam, en van 50 tot 90% adsorptie aan organisch slib in de rioolwaterzuiveringsinstallaties komt jaarlijks 350 tot 1750 ton in het oppervlaktewater terecht, oftewel gemiddeld 1050 ton per jaar. Dat is 7,5 keer meer dan de voorzichtige schatting. Daar komen nog bij: de contrastmiddelen (30 ton/jr), de geïmporteerde vracht via de rivieren (ook deze wordt in de cijfers sterk onderschat), en de veterinaire medicijnen (op antibiotica na onbekend - een groot deel daarvan wordt gebonden aan de bodem).

verspreiding van het probleem



Rioolwaterzuivering is onvoldoende in staat om deze microverontreinigingen tegen te houden. Zuivering a) versterkt de milieugiftigheid van medicijnen door deconjugatie; b) vergroot de antibioticaresistentie door horizontale genoverdracht (via plasmiden, transposonen en integronen); c) genereert verontreinigde reststromen (effluent en slib) waarmee de verontreinigingen zich verspreiden. Wanneer effluentrijk oppervlaktewater wordt gebruikt voor irrigatie komen de verontreinigingen op het land terecht. Wanneer dit oppervlaktewater wordt gebruikt voor drinkwaterwinning, kunnen stoffen in het drinkwater terechtkomen. Wanneer slib als bodemverbeteraar in de landbouw wordt toegepast (in NL niet), komen de verontreinigingen in de bodem en mogelijk in voedselgewassen terecht. Nederlands importeert wel voedsel dat is geteeld op met rioolslib behandelde grond.

lot van geloosde medicijnen en multi-resistente bacteriën

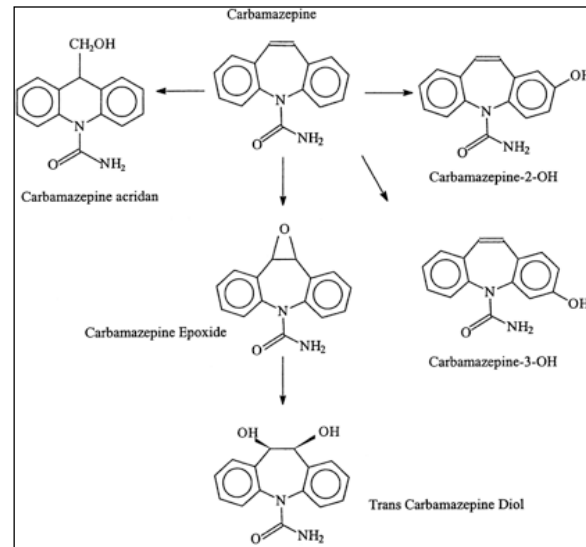


Overzicht van de medicijnkringloop:

- Medicijnen worden wereldwijd overal aangetroffen, tot in drinkwater en voedsel;
- ze hopen zich op in verschillende weefsels in gewassen en organen;
- resulteert in een voortdurende blootstelling aan een cocktail in individueel lage concentraties;
- meerdere effecten in milieu reeds aangetoond (weefschade, verstoorde reproductie, gedragsverandering);
- schadelijke effecten bij mens wordt in enkele laboratoriumonderzoeken naar cocktails verondersteld;
- door resistentie (deels via milieu) 200.000 doden/jaar in EU: omdat behandeling van infecties niet meer mogelijk is.

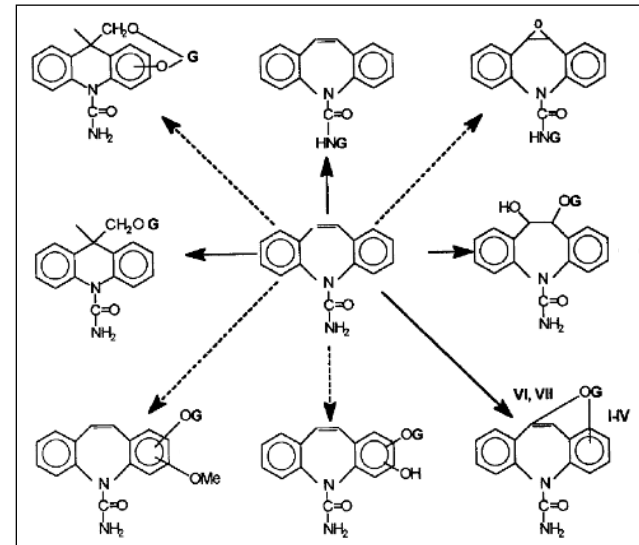
we zien alleen topje v.d. ijsberg

in totaal 33 fase-I-metabolieten



Reith and Cannel 2006

fase-II-metabolieten (G= glucuron)



Maggs et al 1997

glucuron-groep

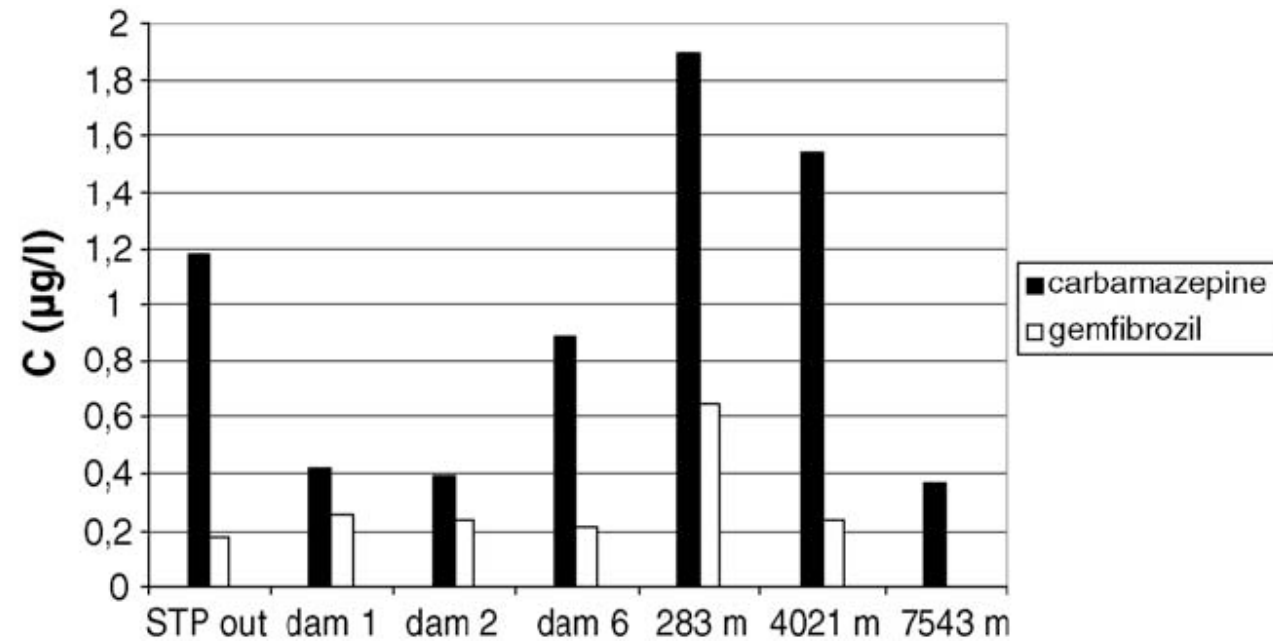


Management dilemma's:

- het betreft enkele duizenden moleculen, of enkele tienduizenden wanneer metabolieten e.a. omzettingvormen meegerekend worden**. Metabolieten en andere omzettingproducten worden in het milieu vrijwel niet gemeten, terwijl deze meer, even of minder biologisch actief en persistent kunnen zijn; en meer of minder aan organisch materiaal adsorberen en in weefsels accumuleren.
- Meer dan 60% van de 50 meest voorgeschreven middelen is nog nooit in het milieu gezocht. Dit is of technisch niet mogelijk o.a. omdat de stoffen volledig metaboliseren, of omdat er vanuit de milieubeheerders nog geen vraag naar is (gebruikscijfers zijn zelden uitgangspunt voor metingen, omdat de gezondheidssector en de watersector nog nauwelijks samen optrekken in dit dossier).
- Van een cocktaileffect is weinig of niets bekend.

** Als voorbeeld, hier de biotransformatie van (het anti-epilepticum) carbamazepine. Van dit middel zijn in totaal 33 fase-I-metabolieten bekend. Sommigen van deze metabolieten zijn nog steeds farmacologisch actief. De fase-II-metabolieten (in totaal $33 \times 8 = 264$ fase-II-metabolieten!) bevatten allen een suikermolecuul, wat deze zgn. glucuroniden aantrekkelijk maakt voor bacteriën. De bacteriën in het milieu eten de glucuron-groep er weer vanaf waardoor het oorspronkelijke middel weer in het milieu vrijkomt.

concentratieverloop na emissie



Bendz et al 2005, gecorrigeerd werd op verdunning. Dam 1-6= stuwmeren voor nabehandeling van effluent (totale gemiddelde verblijfstijd is drie dagen). De gegevens zijn exclusief metabolieten en medicijnen gebonden aan zwevend stof.

Door deconjugatie blijft het lot van verschillende medicijnen, zoals sommige antibiotica, en hier carbamazepine en gemfibrozil, ook op kilometers afstand van de rwzi in het oppervlaktewater mede bepalen. Door deconjugatie nemen de relatieve concentraties van verschillende medicijnen in het water tijdelijk toe. Daarna verdwijnen ze waarschijnlijk in het sediment, waar ze zich ophopen en het grondwater kunnen bereiken.

NB concentraties van medicijnen in het oppervlaktewater liggen over het algemeen aanmerkelijk hoger dan die van pesticiden.

medicijnen in NL drinkwater(bronnen)*



soort drinkwaterbron	medicijnen aangetroffen?
grondwater	33% (n=6)
oevergrondwater	89% (n=9)
oppervlaktewater	100% (n=11)

bronnen in Aa van der N.G.F.M. 2008 (RIVM)

* *hoge detectielimieten*

* *geen metabolieten*



medicijnen in drinkwater	medicijngroep	% (n=42)
salicylzuur	pijnstiller	31
fenazon	pijnstiller	19
sulfamethoxazol	antibioticum	10
carbamazepine	anti-epilepticum	10
clofibrinezuur	hart- en vaatmiddel	7
chloramfenicol	antibioticum	5
iopromide	röntgencontrastmiddel	5
metoprolol	hart- en vaatmiddel	5
bezafibraat	hart- en vaatmiddel	5
diclofenac	pijnstiller	5
fenofibraat	hart- en vaatmiddel	5
ibuprofen	pijnstiller	2
paracetamol	pijnstiller	2
prozac	antidepressivum	2
iohexol	röntgencontrastmiddel	2

Versteegh J.F.M. et al 2007 (RIVM)

Uit onderzoek door het RIVM e.a. blijkt dat, wanneer in NL oppervlaktewater (direct of via oeverfiltratie) als grondstof wordt gebruikt, vrijwel **alle drinkwaterbronnen en drinkwatermonsters medicijnen bevatten**. De percentages zullen aanzienlijk hoger komen te liggen, wanneer de gehanteerde hoge detectielimieten naar beneden worden gebracht, en wanneer ook meer metabolieten worden meegenomen.

EE2 in waterkringloop

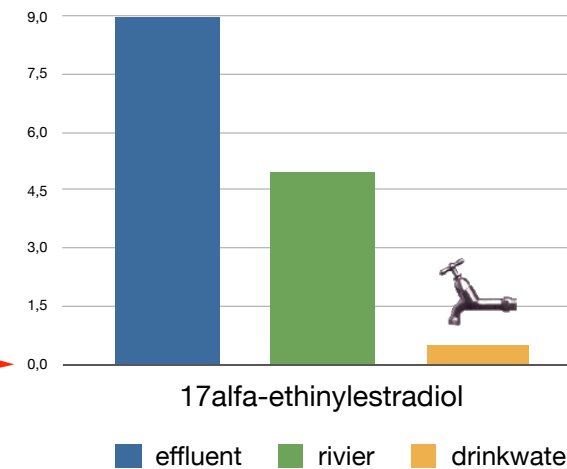
maximale concentraties (in ng/L)

stof	effluent (n=15)	rivier (n=31)	drinkwater (n=10)
4-nonylphenol	772	135	16
4-tert-octylphenol	73	54	5
bisphenol-A	47	15	2
estron	18	4	0,6
17alfa-estradiol	5	2	0,3
17beta-estradiol	5	4	2
17alfa-ethinylestradiol	9	5	0,5

Kuch HM and K Ballschmiter 2001

voldoende voor feminisatie van vissen (> 0,1 ng/L)

Purdom CE et al 1994

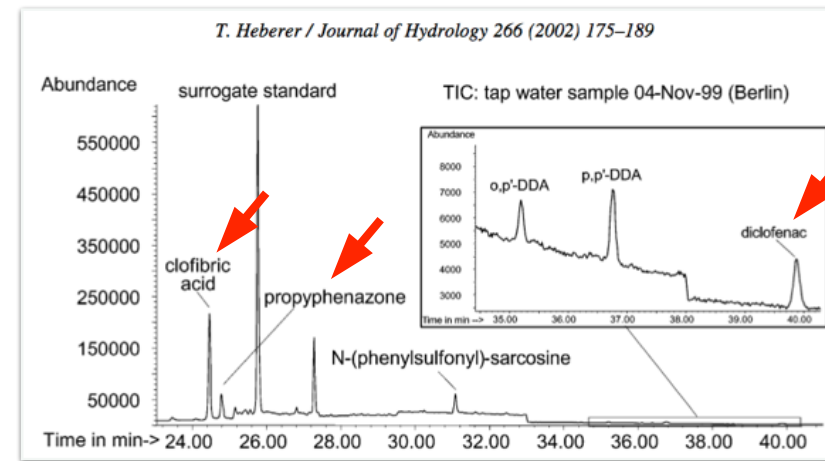


Kuch HM and K Ballschmiter 2001

Toxicoloog Paul Scheepers RU: "Met de juiste techniek vind je alle medicijnen e.a. stoffen in het milieu".

Met de vraag of dit soort stoffen ook in drinkwater terechtkomen is in Zuid Duitsland in het jaar 2000 met een bijzonder gevoelige techniek naar enkele antropogene hormonen en hormoonachtige stoffen in effluent, rivierwater en drinkwater gezocht. Alle gezochte stoffen werden overal aangetroffen. Ook werd het pilhormoon ethinylestradiol of EE2 in effluent, rivierwater en in drinkwater gevonden. De EE2-concentratie in drinkwater is nog steeds voldoende voor feminisatie van mannelijke vissen.

ondanks hightech-zuivering massale blootstelling aan medicijnen via kraanwater



1994: 4 miljoen inwoners van Berlijn (Stan et al. 1994)

2007: 28 miljoen Amerikanen (Benotti et al. 2009)

2014: > 6,7 miljoen Nederlanders (Laak ter et al. 2010, Wuijts et al 2012, CBS 2014)



Ondanks de hightechwaterzuivering worden mensen via kraanwater massaal onvrijwillig blootgesteld aan medicijnen, medicijnresistenties en andere chemische en biologische microverontreinigingen van antropogene oorsprong.

antibiotica in NL drinkwater(bronnen)

antibiotica in diep grondwater (Drenthe)

sulfamethoxazol (max 2,2 ng/L)
in 2 van 8 pijlbuizen tot op 10 m diepte

Schijndel van et al 2009



antibiotica in drinkwater NL

antibioticum	2001 (n=41)		2005/2006 (n=42)	
	%	ng/L	%	ng/L
sulfamethoxazol	7%	9-14	24%	19-25
chlooramphenicol	0%		12%	12-13

Versteegh et al 2003 en 2007, RIVM



Ook antibiotica bereiken het Nederlandse drinkwater. Het mobiele antibioticum sulfamethoxazol is tot op 10 meter diep in grondwater onder landbouwgebied en natuurgebied en in gereinigd drinkwater aangetroffen.

antibioticaresistentie in hele waterketen

multiresistentie VanA	
vancomycine	100%
tetracycline	100%
erythromycine	100%
ampicilline	62%
gentamycine	59%
imipenem	51%
amoxicilline	33%



Verschillende
soorten
bacteriën met
identieke
VanA* en AmpC
genpatronen.



Schwartz T et al, 2003



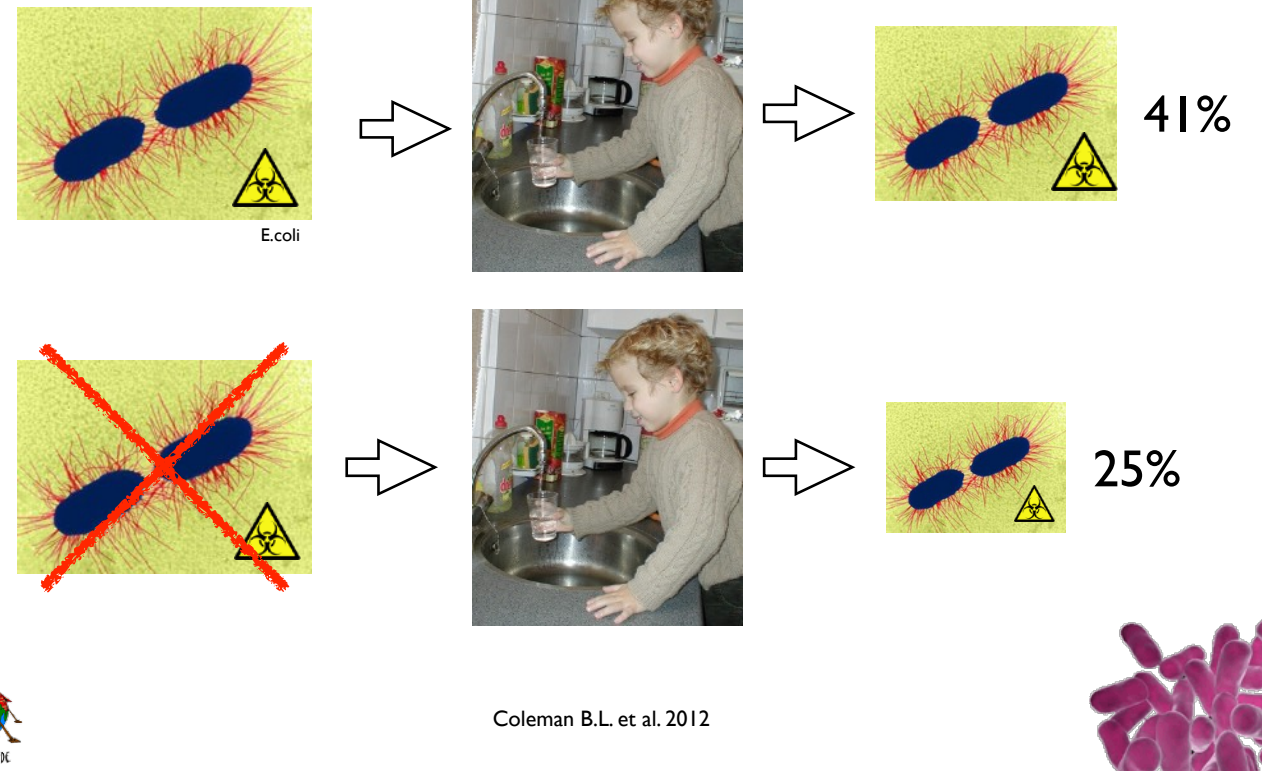
Antibioticaresistentie kan ook uit huishoudens en ziekenhuizen afkomstig zijn. Onderzoek in de Duitse Rijn traceerde identieke multiresistentiepatronen:

- in het afvalwater van een ziekenhuis;
- in het effluent van de rwzi waar het ziekenhuis op loost;
- in het oppervlaktewater waar de rwzi op loost;
- in het oevergrondwater dat 1 à 2 km stroomafwaarts uit de Rijn wordt onttrokken;
- en in drinkwater dat daaruit wordt bereid.

Ook al verschillen de bacteriesoorten per compartiment, het zelfde resistentiepatroon bleef traceerbaar in alle compartimenten. Zo was het vancomycineA-gen overal geheel of gedeeltelijk resistent tegen 7 antibiotica tegelijk.

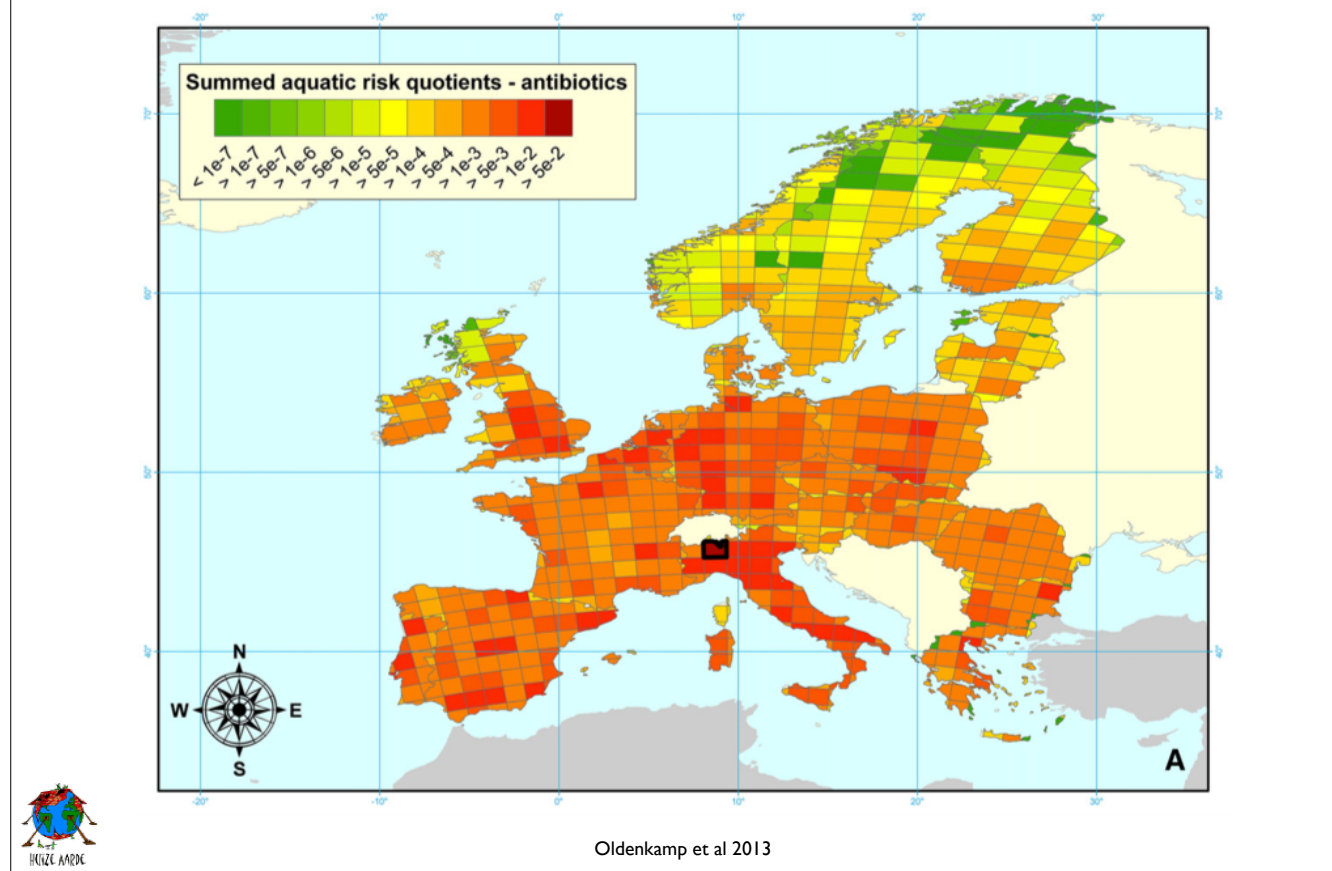
Verondersteld dat resistentiegenen (horizontaal) van soort op soort werden doorgegeven.

resistentie-overdracht via drinkwater



Mensen kunnen resistent worden van lage concentraties resistente bacteriën in drinkwater. Een Canadese studie liet zien dat 41% van de gezonde mensen die via drinkwater aan resistente *Escherichia coli* bacteriën wordt blootgesteld resistente bacteriën bij zich draagt, tegen 25% die via deze route geen resistentie bacteriën binnenkreeg.

gezondheidsrisico antibiotica in kraanwater



Het risico van blootstelling aan antibiotica via drinkwater is in heel EU vergelijkbaar; alleen in Noord-Europa minder.

Moeten we dan maar mineraalwater gaan drinken?

NB Het betreft alleen enkele humane antibiotica

medicijnen in mineraalwater (Fr)

SIER EAU | ALIMENTATION & SANTÉ



LES EAUX EN BOUTEILLE DANS LESQUELLES NOUS AVONS TROUVÉ DES TRACES DE POLLUANTS										
	EAUX PLATES					EAUX GAZEUSES				
	Hepar	Mont Roucoux	Saint Amand	Vittel	Volvic	Carrefour Discount	Cora	Cristaline	La Salvétat	St Yorre
Type d'eau	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau de source avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle naturellement gazeuse	Eau de source avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle naturellement gazeuse
Source	Hepar	Mont Roucoux	Du Clos de l'abbaye	Grande source	Clairvic	Céline Cristaline	Saint-Pierre	Louise	La Salvétat	Source Royale
Conseillée pour les nourrissons	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Molécules trouvées	Buflomédil (médicament)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène Nafidrofuryl (médicaments)	Hydroxyatrazine (pesticide)	Atrazine (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Atrazine (pesticide)	Oxadixyl (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène (médicament)

Les marques sont classées par ordre alphabétique.

60 Millions de consommateurs no 481 avril 2013

- er werd naar 85 stoffen gezocht;
- 3 soorten medicijnen (tamoxifen, buflomedil, naftidrofuryl) in 10/37 merken gevonden;
- in 5/10 merken anti(borst)kankermiddel tamoxifen;
- zelfde e.a. medicijnen en pesticiden in leidingwater (8/10 gemeenten verontreinigd);
- het betreft vooral oude en verboden middelen.



Omdat medicijnen langzaam door grondwater worden getransporteerd, ontsnapt ook mineraalwater niet aan deze verontreiniging. In een Frans onderzoek zocht men naar 85 stoffen en vond, naast enkele pesticiden, drie soorten medicijnen: twee vaatverwijders en (bij 5 verschillende merken) het anitborstkankermiddel tamoxifen. In totaal waren 10/37 merken mineraalwater verontreinigd. Ook in 8 v.d. 10 gemeenten trof men deze en andere verontreinigingen in kraanwater aan. Het betreft moleculen die soms al lange tijd (10 jaar) niet meer gebruikt worden.

multiresistentie in mineraalwater



55% multiresistent
vooral tegen:

- chloramfenicol
- ampicilline
- colistine
- sulfamethizol



bacteriesoort	voorkomen (%) (n=120)
Pseudomonas spp.	55,8
Acinetobacter spp	14,17
Flavobacterium spp.	10,38
Achromobacter spp.	10
Burkholderia cepacia	3,3
Agrobacterium/radiobacter	2,5
Moraxella spp.	2,7
Aeromonas hydrophila	1,7

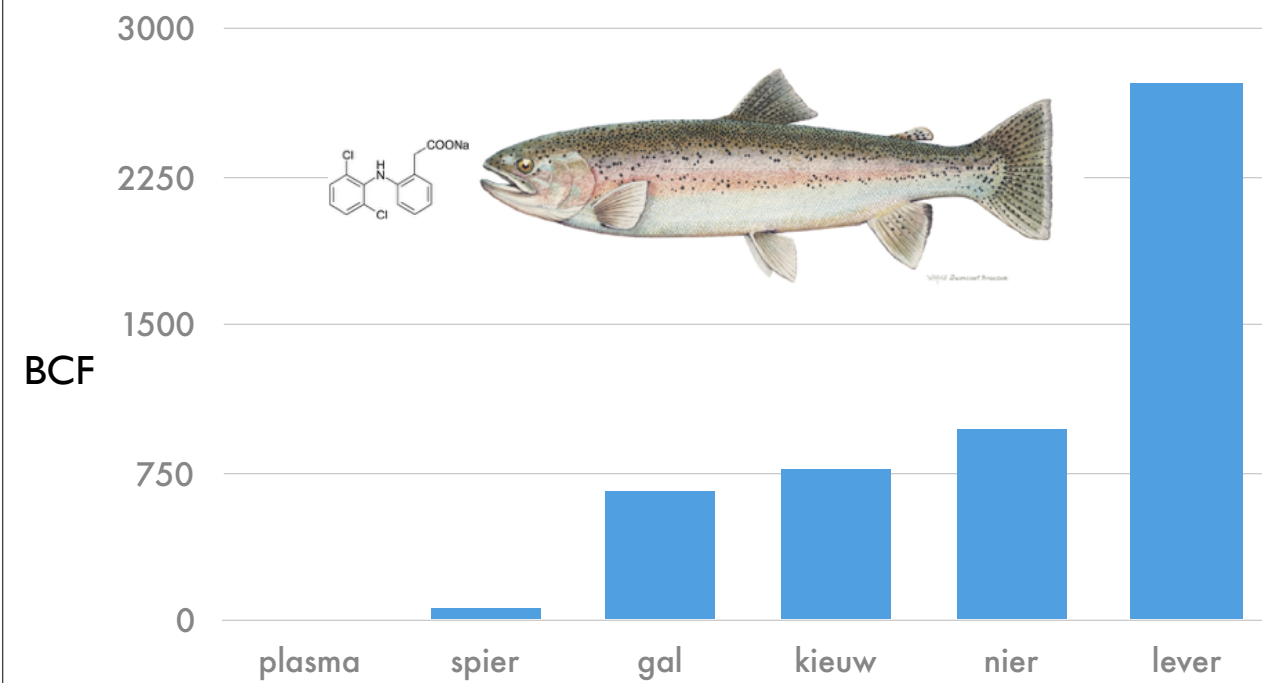
Mezzi P. et al. 2005



Pseudomonas spp vertoonde de meeste resistentie (92%)

weefselaafhankelijke accumulatie in organismen

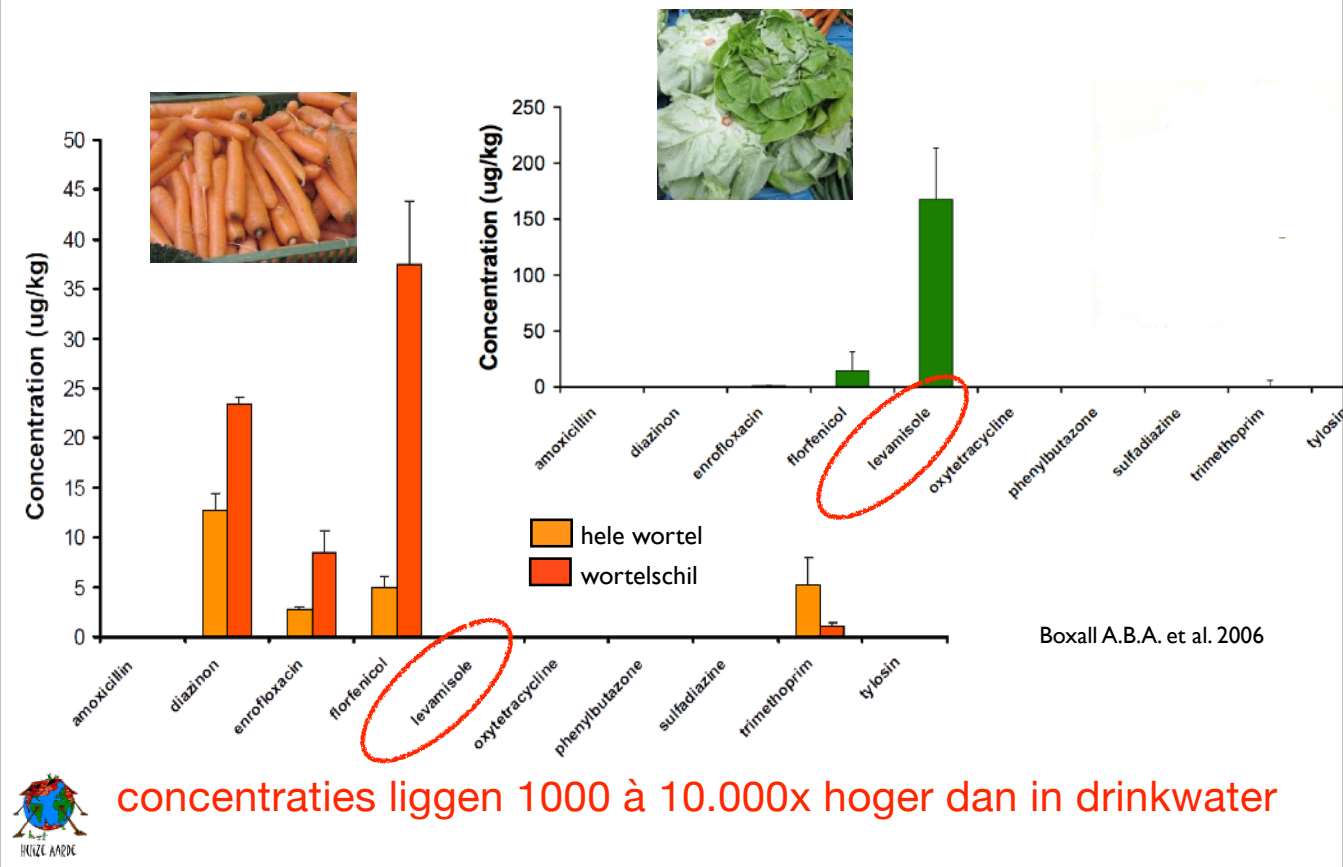
casus: diclofenac in vissen



Schwaiger et al. 2004a (spier, kieuw, nier, lever), Mehinto et al. 2010 (gal), Brown et al. 2007 (plasma)

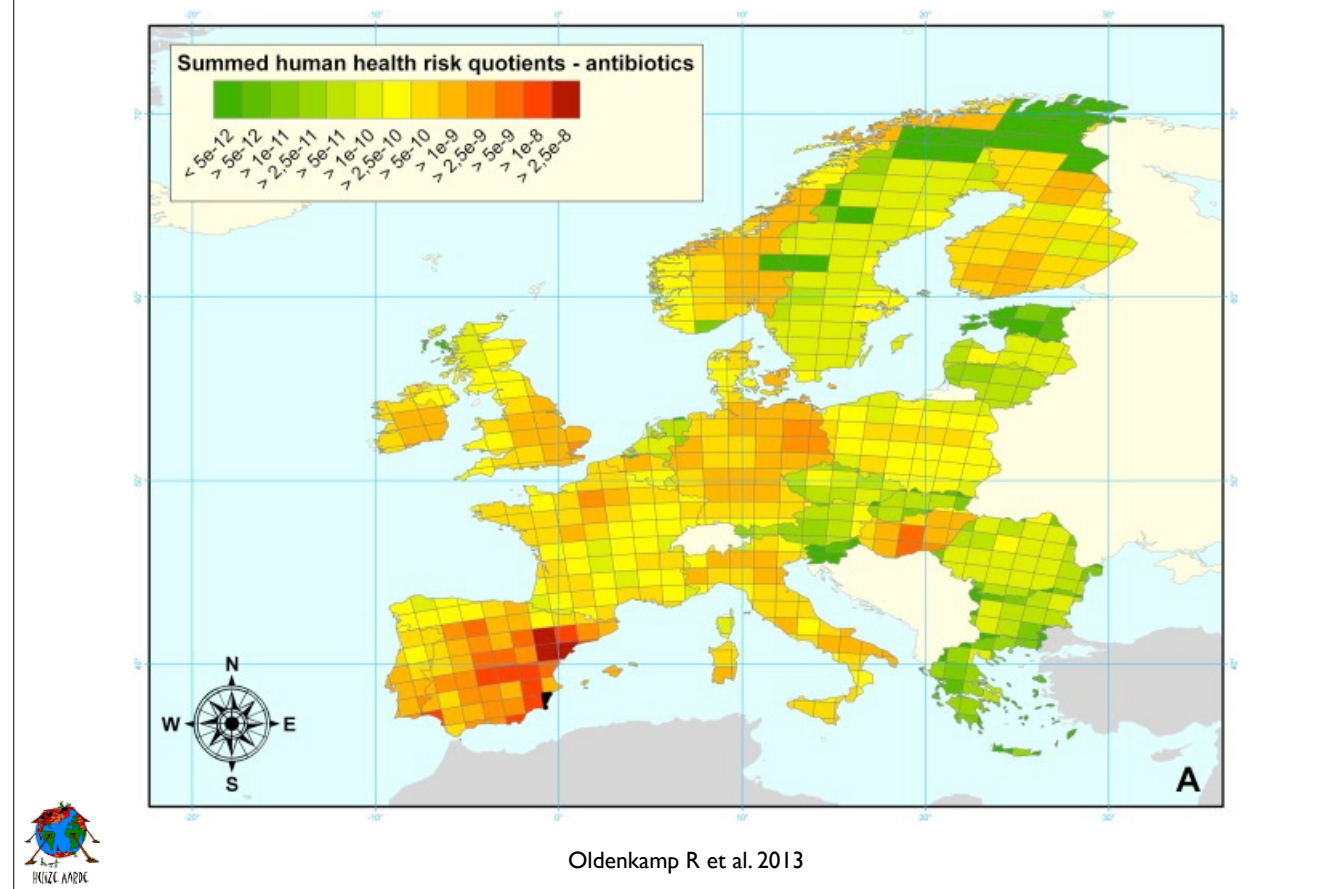
Opgenomen medicijnen worden niet evenredig over het organisme verspreid. Ophoping verschilt per type weefsel. Bijvoorbeeld, blootstelling van forellen gedurende een maand aan een lage concentratie diclofenac laat duidelijke verschillen in ophoping tussen verschillende weefsels zien. De sterke ophoping in lever, nieren en kieuwen veroorzaakte daar celschade.

medicijnen accumuleren in planten



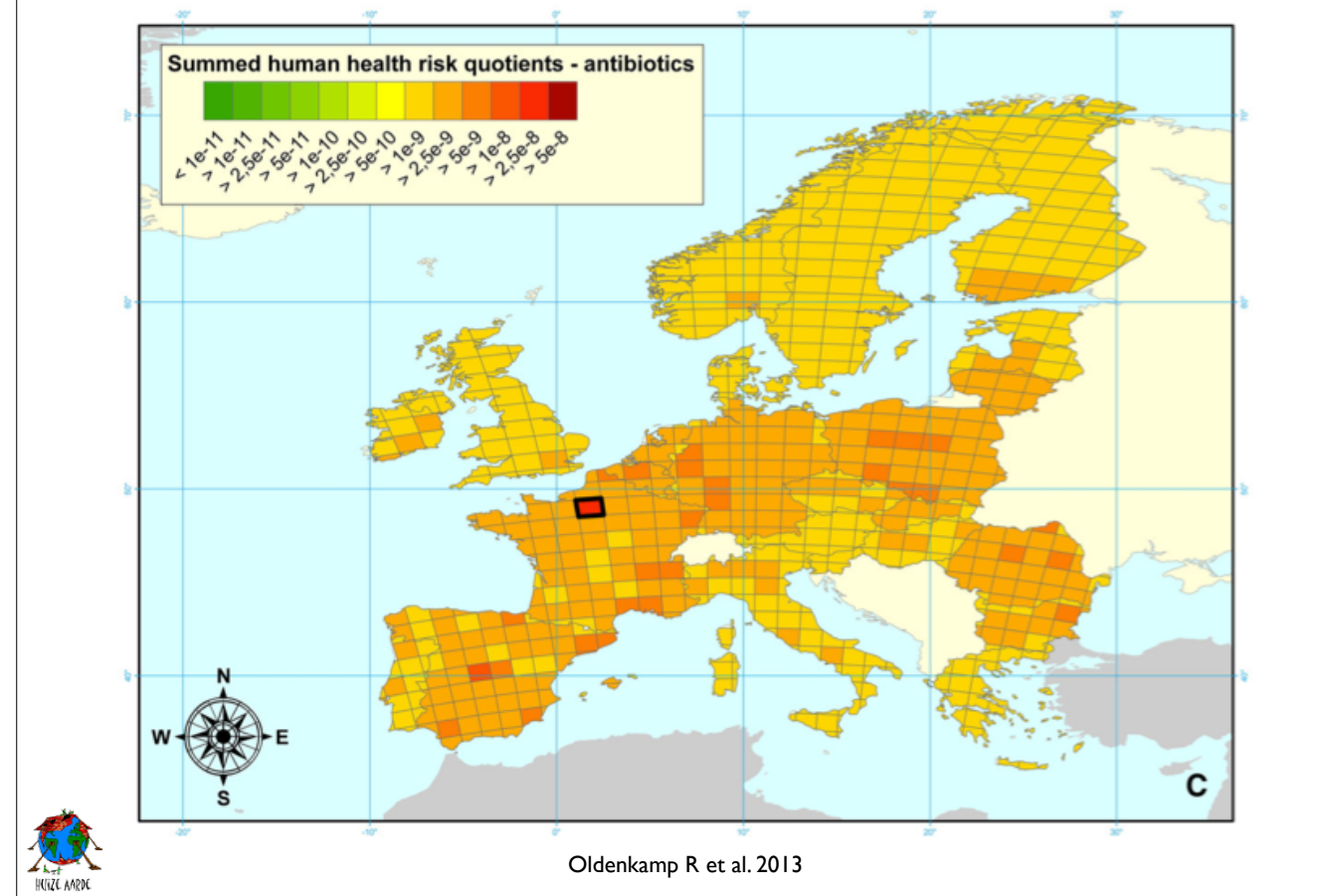
Medicijnen die in de bodem terechtkomen, hopen zich op in planten en dus ook in landbouwgewassen. De accumulatie verschilt **per middel, per plantensoort, en per type weefsel**. Hier is bijvoorbeeld te zien dat het ontwormingsmiddel levamisol zich sterk in sla ophoopt, terwijl het door wortel niet werd opgenomen. Bij sommige producten die men rauw eet, zoals wortel en sla, kan men hierdoor medicijnen binnenkrijgen in concentraties die 1000 à 10.000x hoger kunnen liggen dan in drinkwater.

gezondheidsrisico antibiotica in lokaal voedsel EU



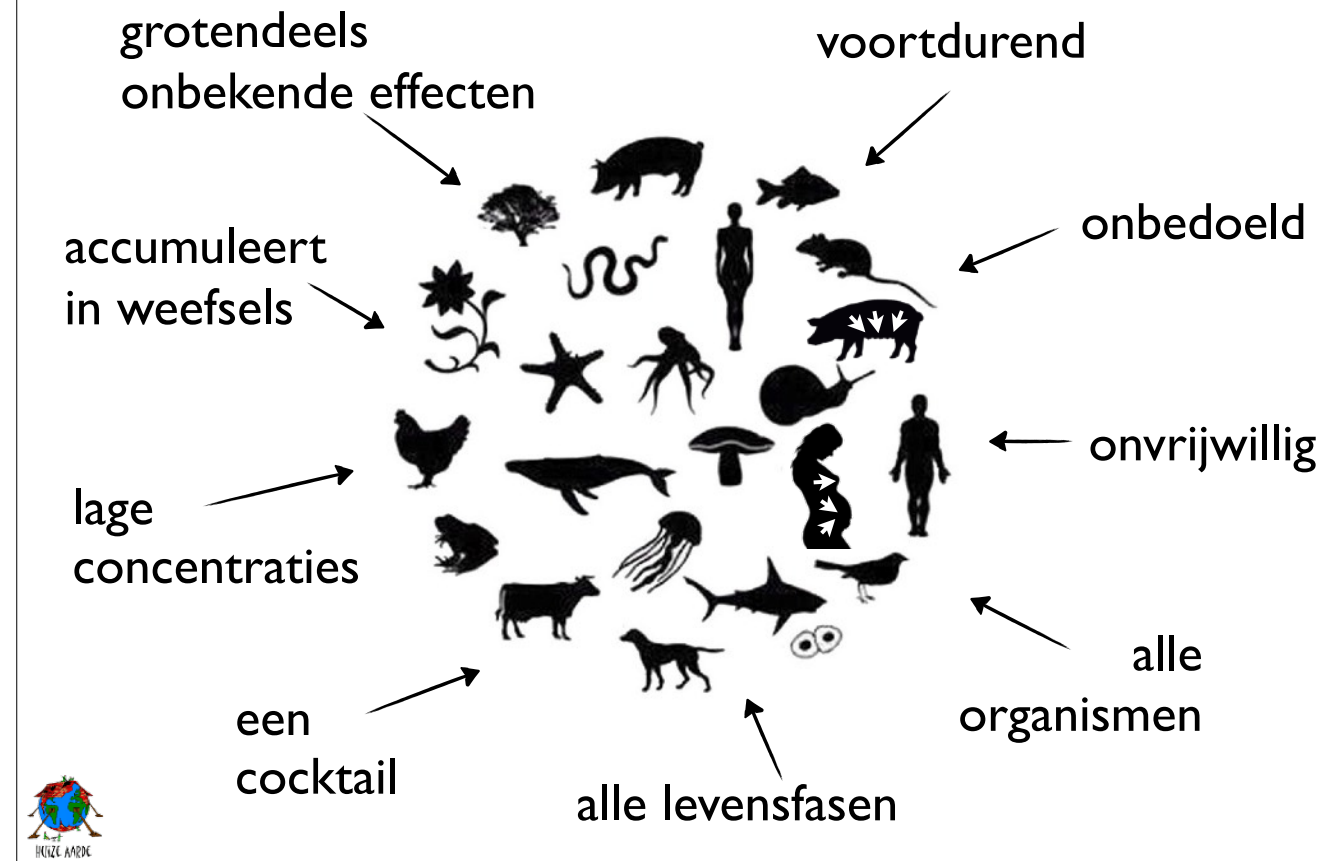
Ten gevolge van de ophoping in landbouwgewassen worden in Europa via de lokale en internationale voedselketen **honderden miljoenen mensen blootgesteld** aan medicinale antibiotica; de (relatieve) gezondheidsrisico's verschillen per regio. Vergelijk NL en oost-Spanje. NB het betreft hier de blootstelling via lokaal verbouwd voedsel + alleen enkele humane antibiotica.

gezondheidsrisico antibiotica in geïmporteerd voedsel EU



Hier betreft het de blootstelling (van kinderen) aan uit de rest van de EU geïmporteerd voedsel (alleen enkele humane antibiotica). Voeding geeft een meer diffuus beeld. Plaatselijk kunnen de risico's hoger zijn.

milieublootstelling $\neq$ therapeutische dosis



In **welke mate** worden wij via deze kringloop aan medicijnen en medicijnresistentie blootgesteld?

Het betreft individuele lage concentraties. Regelmatig wordt de blootstelling van de mens via het milieu vergeleken met een therapeutische dosis. En vervolgens wordt geconcludeerd dat de blootstelling wel meevalt. Maar, **een dergelijke vergelijking is (eco)toxicologisch onjuist**. In het milieu is sprake van een voortdurende onbedoelde en onvrijwillige blootstelling, van alle organismen in alle levensfasen aan een cocktail van medicijnen en andere stoffen in lage concentraties, die weliswaar in verschillende weefsels accumuleren, met tot op heden vooral onbekende effecten.

vroegge blootstelling late effecten?

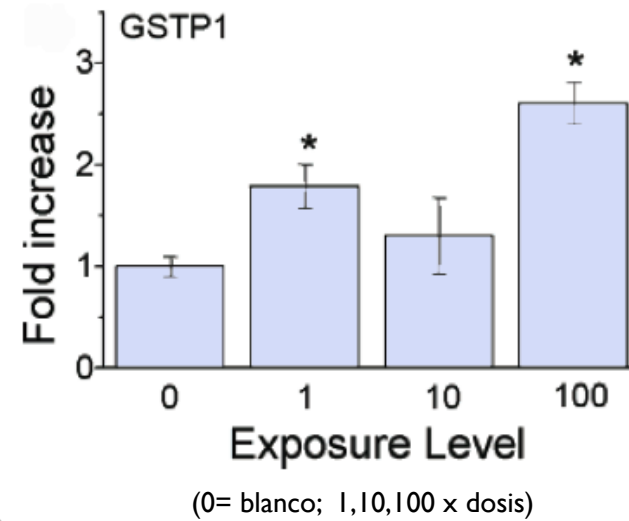


Onduidelijk is of deze massale blootstelling via voedsel en water tot pandemische effecten leidt. Wanneer, in welke levensfasen, bij wie, en hoe gevolgen zich manifesteren, is nog ongewis. Maar, recent onderzoek geeft wel enkele aanwijzingen.

teratogeen effect medicijnen-mengsel

Mengsel van atenolol, bezafibraat, carbamazepine, cyclofosfamide, ciprofloxacin, furosemide, hydrochlorothiazide, ibuprofen, lincomycine, ofloxacin, ranitidine, salbutamol, en sulfamethoxazol - elk middel in een lage milieurelevante concentratie

expressie van genen gerelateerd
aan verstoorde celdeling



in menselijke
embryonale cellen

Pomati F. et al. 2006

Hier is te zien dat een cocktail van 13 medicijnen in lage milieurelevante individuele concentraties, in menselijke embryonale cellen de expressie van GSTP1 genen, gerelateerd aan een verstoorde celdeling, significant versterkt. Een effect dat deze middelen in de gebruikte concentraties individueel niet vertoonden. Dit laat zien dat een cocktail van medicijnen met hun metabolieten een grotere invloed kan hebben dan de medicijnen afzonderlijk.

teratogeen effect medicijnen-mengsel

door mix van: carbamazepine, fluoxetine, venlafaxine

activering van
mens-identieke
genen bij jonge
proefdieren



Table 4. Sets associated with human neurological disorders.

Set	Size	NES	p-value	FDR q-value
AUTISM_IDIOPATHIC	324	1.621	0.000	0.064
PARKINSONS	94	1.560	0.007	0.055
MS_GILLI	216	1.375	0.011	0.137
SCHIZOPHRENIA	23	1.232	0.181	0.364
MS_BOMPRESZI	28	1.199	0.201	0.326
ADHD_UP	30	1.187	0.222	0.275
DEPRESSION	23	1.137	0.307	0.293
ADHD_DOWN	20	-0.684	0.894	0.924
RETT	25	-0.784	0.798	1.000
ALZHEIMERS	237	-0.967	0.549	0.859
ASD_SECONDARY	39	-1.083	0.332	0.764
BIPOLAR	41	-1.172	0.217	1.000

Sets are described in Table 2; size refers to the number of genes in the set; NES is the normalized enrichment scores for the set; p-value is the nominal p-value associated with the NES; FDR q-value is the false discovery rate ratio.
doi:10.1371/journal.pone.0032917.t004



Thomas MA & RD Klaper 2012;
Kaushik G et al. 2016

Een cocktail van drie neuro-farmacologische middelen, in lage milieurelevante individuele concentraties, activeert bij jonge proefdieren genen die bij de mens gerelateerd zijn aan, met name, autisme, Parkinson en multiple sclerose.

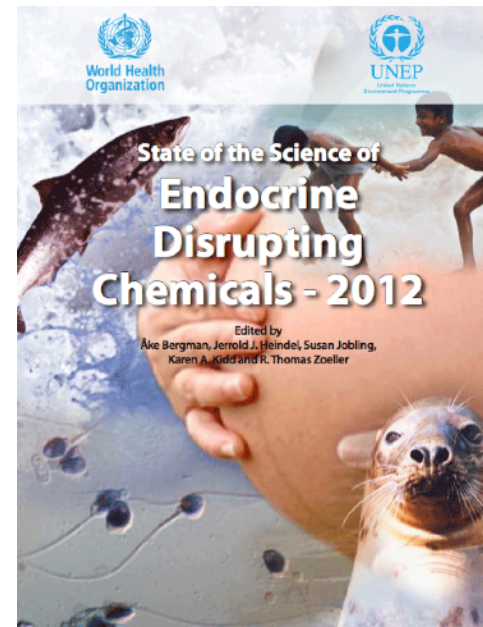
milieumedicijnen hormoonverstoorders?

niet-hormonale medicijnen (stand 01.2014)

medicijngroep	subgroep	bijv.	aantal studies
analgetica	NSAID	ibuprofen paracetamol	11
antidepressiva	SSRI	fluoxetine sertraline	10
antischimmel middelen	azolen	ketoconazol clotrimazol	7
cholesterol verlagers	fibraten	bezafibraat clofibraat	5
antihypertensiva	betablokkers	salbutamol propanolol	4
antikanker middelen	antioestrogeen	tamoxifen	2
antihypertensiva	diuretica	furosemide	2
antibacteriële middelen	antibiotica	amoxicilline erythromycine	1
antiepileptica	Na-blokker	carbamazepine	1
maagzuur remmer	H2-blokker	cimetidine	1



(gebaseerd op 30 studies, gepubliceerd t/m jan. 2014)



13 maart 2013

Een groot aantal medicijnen wordt verdacht van een hormoonverstorende werking. In de tabel, die is gebaseerd op 30 studies gepubliceerd tot januari 2014, is te zien dat ook niet-hormonale geneesmiddelen, waaronder pijnstillers en antibiotica een hormoonverstorende werking vertonen. Sindsdien zijn meerdere studies verschenen die dit beeld ondersteunen (bron: dit betreft nog niet gepubliceerd onderzoek door Huize Aarde en IRAS).

Om deze reden beschouwen de WHO en de UNEP sinds 2012 medicijnen in het milieu als stoffen die mogelijk een hormooneffect bezitten. NB Het Europese Parlement heeft in maart 2013 hormoonverstorende stoffen hoog op de agenda gezet. Voor deze stoffen zal volgens het parlement geen milieudrempel moeten gelden.



EU strategic approach to pharmaceuticals in the environment, 2018 (?)

30 voorgestelde beleidsadviezen betreffende:

1. Verbetering van het inzicht in de risico's van medicijnen voor het milieu
2. Wetenschappelijk onderbouwde en transparante risicobeoordelingen
3. In beleid en beheer meer rekening houden met milieurisico's van medicijnen
4. Het ontwerpen van groenere moleculen
5. Bevorderen van groenere productieprocessen
6. Bevordering van duurzaam gebruik van medicijnen (onderwijs/opleiding, voorlichting van het publiek, verpakkingsgrootte, afvalinzameling)
7. Bevordering van beheer van de farmaceutische emissies in bodem en aquatisch milieu
8. Bevordering van effectievere behandeling van gebruikswater, mest en slib, m.n. in hotpots



Betreft strategische beleidsadviezen (NB geen regelgeving; bijv. geen milieulimieten), waaronder:

(nr 7) Milieurisicobeoordeling betrekken bij toelating medicijnen;

(nr 8) Ervoor zorgen dat persistentie, bioaccumulatie, toxiciteit en hormoonverstoring beter in de milieubeoordeling van medicijnen, hun belangrijkste metabolieten en andere omzettingsproducten alsook van andere toevoegingen aan humane en veterinaire medicijnen, worden meegenomen;

(nr 10) Financiering van ontwikkeling van milieuvriendelijke medicijnen ("groenere moleculen");

(nr 12) Inhaalprocedure voor milieurisicobeoordelingen (MRM/ERA) van oudere medicijnen;

(nr 14) Toegankelijkheid van medicijnen verbinden aan milieurisicobeoordeling;

(nr 18) Meer medicijnen op de watchlist v.d. KRW (opp. en grondwater);

(nr 10) Bevorderen dat farmaceutische bedrijven en hun mondiale leveranciers betere milieunormen voor hun productie gaan hanteren;

(nr 24) Er moeten regels komen dat ziekenhuizen e.a. zorgcentra hun afvalwater gaan zuiveren.

Opmerkingen bij EU strategie:

- Op ontwerpen van groene moleculen na, géén ontwikkeling van brongerichte handelingsopties, m.a.w. alle maatregelen zijn (net als medicijnen en gros van medische handelingen) symptoombestrijding.
- Behandelt kwestie voornamelijk als ver-van-mijn-bed milieukwestie (doet NL overheid ook)
- Een oplossing voor de milieukringloop van geneesmiddelen en multi-resistente bacteriën dienst onderdeel te zijn van een gezondheidsbeleid (vanuit de one-health-gedachte zowel humaan als veterinair).

beleidsadviezen EU afgezwakt?



(persbericht 8 juni 2018) Wat zou zijn afgezwakt?

(NB het betreft alleen strategische adviezen, geen wijzigingen tot wetswijziging)

Wat zat al niet meer in de versie van januari 2018:

- internationale afspraken voor milieucriteria voor medicijnproductie;
- bevorderen van de ontwikkeling van groene medicijnen via inkoopbeleid (is het mogelijk nog te vroeg voor);
- het tegengaan van niet-essentieel gebruik van medicijnen. Er staat nu alleen nog: bevorderen van duurzaam gebruik van medicijnen. Niet essentieel had wellicht geconcretiseerd moeten worden: bijv. gebruik van antibiotica en hormonen voor groeibevordering, en preventief i.p.v. curatief gebruik van antibiotica en andere middelen bij dier en mens (bijv. polypil allen bij risicogroepen ipv iedereen boven de 55 jaar).

Dat farmaceutische bedrijven hun effluent ook op multiresistente bacteriën moeten monitoren zit echter nog wel in de laatste versie van januari 2018.

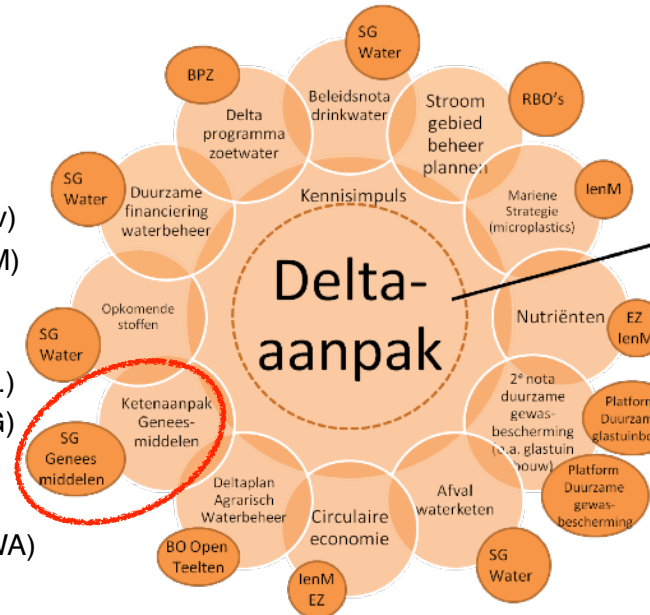


Rijksoverheid

Delta-aanpak Waterkwaliteit en Zoetwater tussen overheden, maatschappelijke organisaties en kennisinstituten, 16 november 2016

Activiteiten m.b.t. medicijnen o.a.:

- Ontwikkeling groene medicijnen (VIG)
- Eco Pharmaco Stewardship (VIG)
- Kwantificering emissie veterinaire pesticiden (div)
- Minder milieuschadelijke varianten zoeken (lenM)
- Passend gebruik (IVM)
- Problematische middelen in kaart (UvW e.a.)
- Oplossingen problematische middelen (zorg e.a.)
- Lokale inzameling niet-gebruikte middelen (VNG)
- Onderzoek naar nazuivering RWZI (UvW)
- Hotspotanalyse (UvW)
- Pilots innovatieve verwijdering einde pijp (STOWA)
- Effecten diergeneesmiddelen (lenM)
- Communicatief instrument over keten (lenM)
- Bewustwording en handelingsopties naar publiek communiceren (lenM)
- Leren van andere landen (lenM)
- Invloed op EU strategie (lenM)



Knelpunten m.b.t. NL Ketenaanpak Geneesmiddelen:

- medicijnen komen niet alleen in water terecht, maar ook in bodem, voeding en lucht. Alleen dmv integrale benadering komt men tot realistische oplossingen;
- er worden vrijwel geen einddoelen en eindstrepen geformuleerd (enkel voor reeds lopende initiatieven);
- bewustwording communiceer je niet **naar** het publiek, maar is een resultante van communicatie **met** burgers. Aangeraden wordt een participatie (!) en communicatietraject op te zetten met o.a. humane en veterinaire zorgsector en ook NGO's;
- er is behoefte aan (financiering van) pilots voor innovaties in hele productketen, met name voor handelingsopties aan het begin van de keten. Op co-creatie gerichte samenwerking tussen meerdere sectoren en (zowel technische als sociale) disciplines dient daarbij een voorwaarde moeten zijn. Het EU project MEDUWA-Vecht(e) bijvoorbeeld huist meerdere van dergelijke pilots of proeftuinen;
- Anno 2018 zijn NGO's (nog) niet betrokken bij ketenaanpak. Waarom NGO's wel bij ketenaanpak betrokken zouden moeten worden:
 - het is óók door Nederland internationaal overeengekomen: tijdens de Conventie van Århus 1998 over burgerparticipatie en milieubeleid; en in de VN Agenda 21 1992, Hst. 23.1-2 en 35.7 ("Het publiek meer te betrekken bij het stellen van maatschappelijke doelen voor de lange termijn ten behoeve van de formulering van duurzame-ontwikkelingsscenario's");
 - NGO's zijn vaak spin in het web tussen burger, instellingen voor onderzoek en onderwijs, bedrijven en lokale tot nationale en internationale overheden;
 - opereren onafhankelijk in de zoektocht naar feiten;
 - zijn veelal niet gebonden aan specifieke (veelal technische) vakgebieden en belangen;
 - zijn vooral op collectieve waarden gericht;
 - zijn meer gericht op sociale implicaties van maatregelen;
 - doen niet aan uitsluiting; integreren meerdere disciplines, belangen en visies;
 - burgers in een "participatieve democratie" zullen ook ruimte gegeven dienen te worden om mee te beslissen over het beleid;
 - door uitsluiting van NGO's wordt de boodschap gegeven dat zorgen en behoeften van burgers er niet toe doen;
 - de overheid wil leren van andere landen, maar negeert lopende initiatieven in eigen land.



Rijksoverheid

EU & NL:

- kaderen thema als milieuprobleem.
- geen R&D voor innovaties bij de bron.
- NL betreft geen NGO's (EU wel).



Advies:

- meer nadruk op milieukringloop.
- doe meer dan symptoombestrijding; kader thema als gezondheidsthema.
- stimuleer R&D bij de bron.
- NL betrek NGO's bij aanpak.



Zie vorige drie dia's

groene farmacie: handelingsopties per schakel v.d. medicijnketen

ontwikkeling	Selectie/ontwerp moleculen met lage persistentie, toxiciteit en resistentievorming.
testen	- Ethisch en wetenschappelijk verantwoorde (pre)klinische testen. - Ook testen op lot en gedrag in milieukringloop.
beoordeling	- Ethisch en wetenschappelijk verantwoorde beoordeling & bewaking. - Ook lot en gedrag in milieukringloop meewegen.
productie	Emissie-vrije en sociaal verantwoorde grondstofwinning en productie.
voorlichting en educatie	- Gezondheidsbevordering i.p.v. ziektepreventie. - Nuancering effectiviteit van medicatie.
verkoop	- Gezondheidszorg en farmacie zonder winstoogmerk. - Medicatie als onderdeel van een gezondheidsdienst. Keurmerk voor medicijnen.
diagnose	- Scheiding van contrastmiddelen. - Indien mogelijk contrastmiddel-vrije diagnosetechnieken.
voorschrijven	- Voorkeur voor niet-medicinale/niet-medische/niet chemische oplossingen. - Non-interventie overwegen. Leefstijl-verbetering op recept. - Gebruik van placebo-effect en op effect gerichte (empathische) communicatie.
gebruik	- Dosisverlaging: direct en indirect, via andere vormen van bereiding (micro/nanokristallisatie) en toediening (targeted therapy; farmacogenetica).
afvalfase	Farmaceuten, zorgsector en gebruikers nemen verantwoordelijkheid voor de afval- en milieufase van medicijnen, w.o. brongerichte afvalscheiding.



rood = rol burger

Zie verder: [groenegezondheid.nl](http://www.groenegezondheid.nl) > groene farmacie

Huize Aarde pleit reeds vele jaren voor een ketenbrede aanpak waarin alle schakels van de verantwoordelijkheidsketen hun bijdrage aan de oplossing leveren. Ketenbredebenadering wordt green pharmacy/groene farmacie genoemd. Is volges def. van US EPA in 2003 inclusief gezondheidsbevordering e.a. voorzorgsmaatregelen. SHA heeft in 2013 voor het Min EZ in het kader van het Innowator-Pacmem-project ethisch en sociaal/maatschappelijk verantwoorde handelingsopties per schakel v.d. medicijnketen uitgewerkt, zie www.groenegezondheid.nl > groene farmacie. Hier worden per schakel enkele opties weergegeven. De gekleurde handelingsopties gelden tevens voor de burger.

positief imago van medicijn



@nuancering effect medicatie: het woord medicijn heeft doorgaans een positieve klank. We associeren het woord met gezondheid en welzijn. Is dat terecht?

nuancering imago medicijn gewenst



Medicijnen heten ook geneesmiddelen, maar genezen zelden, zijn meestal voor symptoombestrijding, en hebben ook andere potenties. Om te beginnen is nuancering van het imago van medicijnen noodzakelijk om rationele of realistische maatregelen te kunnen nemen.

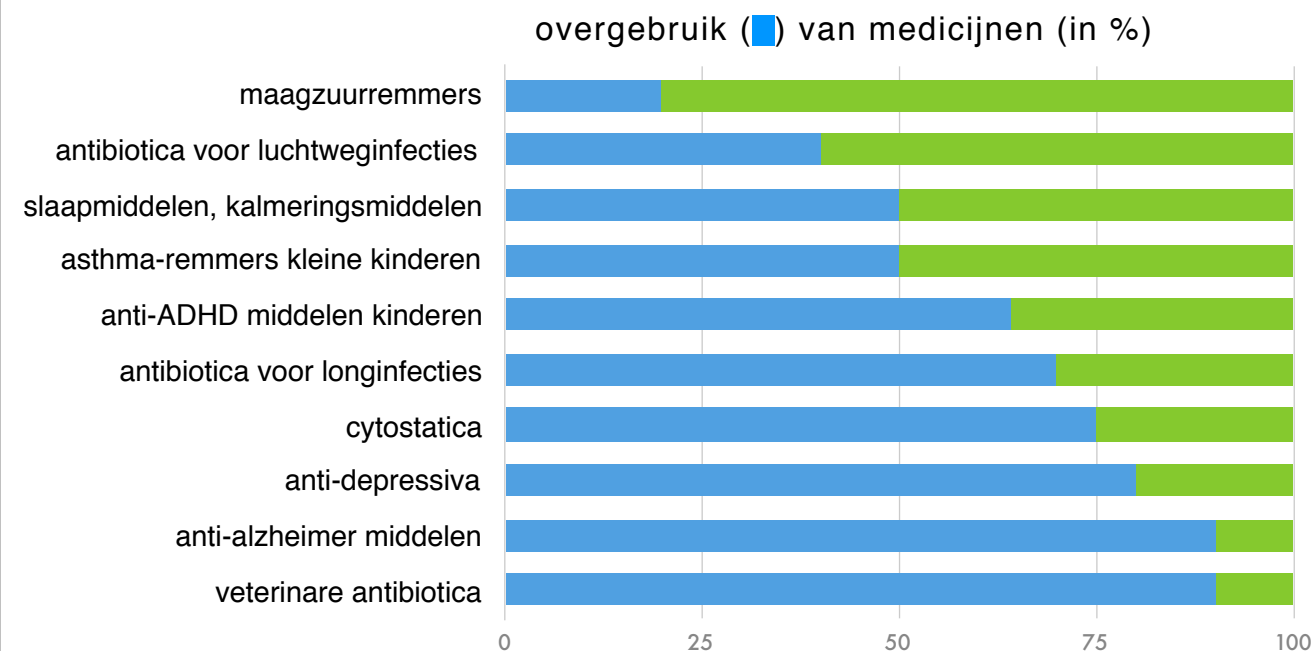
noodzaak van maatschappelijk verantwoord medicijngebruik

nr	schadecategorieën	totaal aantal schadegevallen in NL	aantal doden	aantal personen met blijvende schade	geraadpleegde bronnen
1	Medicijngerelateerde ziekenhuisopnames	49.000	1.000	2.000	Minister van VWS 2017; Nivel 2013; Bemt van den PMLA et al 2006; Lareb 2005
2	Medicijngerelateerde schadegevallen in de huiselijke sfeer	8.000	2.000	6.000	Lareb en F Rosendaal 2005 (blijvende schade een meervoud van het aantal doden; 6000 is een aanname); H Vonkeman 2007
3	Meldingen van vergiftigingen door medicijnen	25.000	?	?	NVIV 2016 ; Velzen van AG et al 2010
4	Verkeersslachtoffers mbt medicijngebruik	1.600	70	?	De Gier et al 2012; Nivel 2008
5	Zelfeuthanasie dmv medicijnen	1.600	1.600	-	Chabot B 2007
6	(Pogingen tot) zelfdoding dmv medicijnen/alcohol	20.000	389	-	CBS 2017; Bron (Elsevier) in wikipedia 2018. Totaal aantal schadegevallen = totaal aantal pogingen.
7	Slachtoffers van multiresistentie bij bacteriële infecties	100	100	-	De Kraker et al 2011; Kluytmans 2010
	totalen per jaar	105.300	5.159	8.000	



Naast het redden van levens brengen medicijnen ook aanzienlijke schade aan levens met zich mee. Dit geldt tevens voor de meest gangbare middelen zoals pijnstillers. In deze tabel zijn voor 7 schadecategorieën de totalen schadegevallen, blijvende schadegevallen en doden bijeengebracht. Geconcludeerd kan worden dat met alle medicijnen uiterst omzichtig omgegaan moet worden. Meer maatregelen zijn nodig voor een maatschappelijk verantwoord medicijngebruik.

maatschappelijk verantwoord medicijngebruik kan effectief zijn



Maagzuurremmers: VanderVelden 2008; antibiotica voor luchtweginfecties: Hosptaken et al. 2003; slaapmiddelen en kalmeringsmiddelen: Roorda and Derksen/IVM 2006; asthma-remmers voor kleine kinderen: Zuidgeest 2008; anti-ADHD voor kinderen: Pelsser et al. 2011; antibiotica voor longinfecties: El Moussaoui and Prins 2007; cytostatica: Roses 2003; anti-depressiva: Lekkerkerker 2003; Project De Doorbraak 2006; anti-alzheimer medicijnen: Lekkerkerker 2003; veterinaire antibiotica: Kijlstra e.a. 2007; FIDIN 2009.

Meerdere publicaties uit de humane en veterinaire gezondheidssector wijzen erop dat rationeel voorschrijven het medicijngebruik aanzienlijk zou kunnen verminderen.

maatschappelijk verantwoord medicijngebruik: preventieve medicatie ook bij de mens?



Polypil voor 55-plussers:

- Aspirine (antistollingsmiddel)
- lisinopril (bloedrukverlager)
- simvastatine (cholesterolverlager)
- hydrochloorthiazide (diureticum)



OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

An International Randomised Placebo-Controlled Trial of a Four-Component Combination Pill ("Polypill") in People with Raised Cardiovascular Risk

PILL Collaborative Group¹*

Abstract

Background: There has been widespread interest in the potential of combination cardiovascular medications containing aspirin and agents to lower blood pressure and cholesterol ('polypills') to reduce cardiovascular disease. However, no reliable placebo-controlled data are available on both efficacy and tolerability.

Methods: We conducted a randomised, double-blind placebo-controlled trial of a polypill (containing aspirin 75 mg, lisinopril 10 mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg and simvastatin 20 mg) in 378 individuals without an indication for any component of the polypill, but who had an estimated 5-year cardiovascular disease risk over 7.5%. The primary outcomes were systolic blood pressure (SBP), LDL-cholesterol and tolerability (proportion discontinued randomised therapy) at 12 weeks follow-up.

Findings: At baseline, mean BP was 134/81 mmHg and mean LDL-cholesterol was 3.7 mmol/L. Over 12 weeks, polypill treatment reduced SBP by 9.9 (95% CI: 7.7 to 12.1) mmHg and LDL-cholesterol by 0.8 (95% CI 0.6 to 0.9) mmol/L. The discontinuation rates in the polypill group compared to placebo were 23% vs 18% (RR 1.33, 95% CI 0.89 to 2.00, $p=0.2$). There was an excess of side effects known to the component medicines (58% vs 42%, $p=0.001$), which was mostly apparent within a few weeks, and usually did not warrant cessation of trial treatment.

Conclusions: This polypill achieved sizeable reductions in SBP and LDL-cholesterol but caused side effects in about 1 in 6 people. The halving in predicted cardiovascular risk is moderately lower than previously estimated and the side effect rate is moderately higher. Nonetheless, substantial net benefits would be expected among patients at high risk.

Trial Registration: Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12607000099426

Citation: PILL Collaborative Group (2011) An International Randomised Placebo-Controlled Trial of a Four-Component Combination Pill ("Polypill") in People with Raised Cardiovascular Risk. PLOS ONE 6(5): e19857. doi:10.1371/journal.pone.0019857

Editor: James M Wright, University of British Columbia, Canada

Received: January 30, 2011; **Accepted:** April 4, 2011; **Published:** May 25, 2011

Om hart- en vaatziekten te voorkomen wordt gedacht aan een polypil voor alle 55+ers met een mengsel van meerdere middelen. Onderzoek door een grote groep onderzoekers wijst uit dat een dergelijke pil de bloeddruk omlaag bracht bij mensen met een verhoogd risico maar dat ook het aantal bijwerkingen toenam.

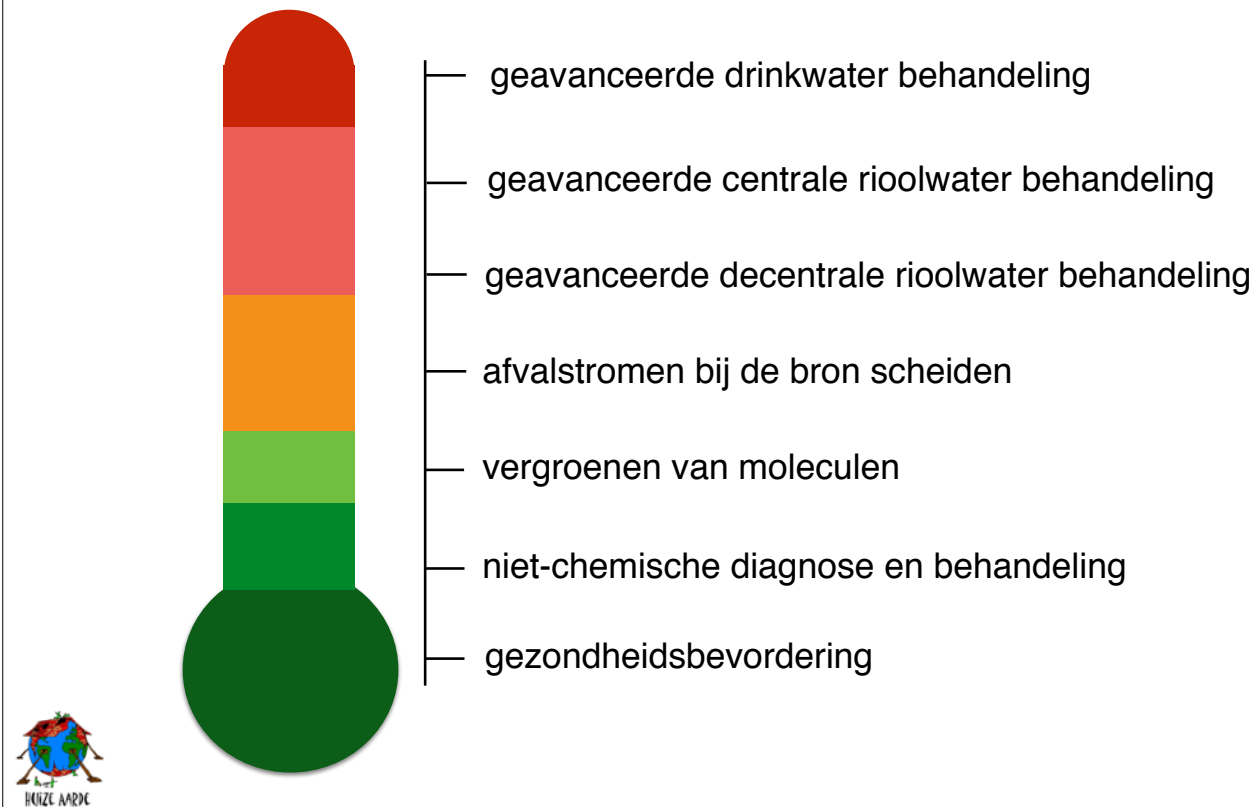
zero tolerance voor medicijnen in ons milieu: ethisch mogelijk? ethisch noodzakelijk?



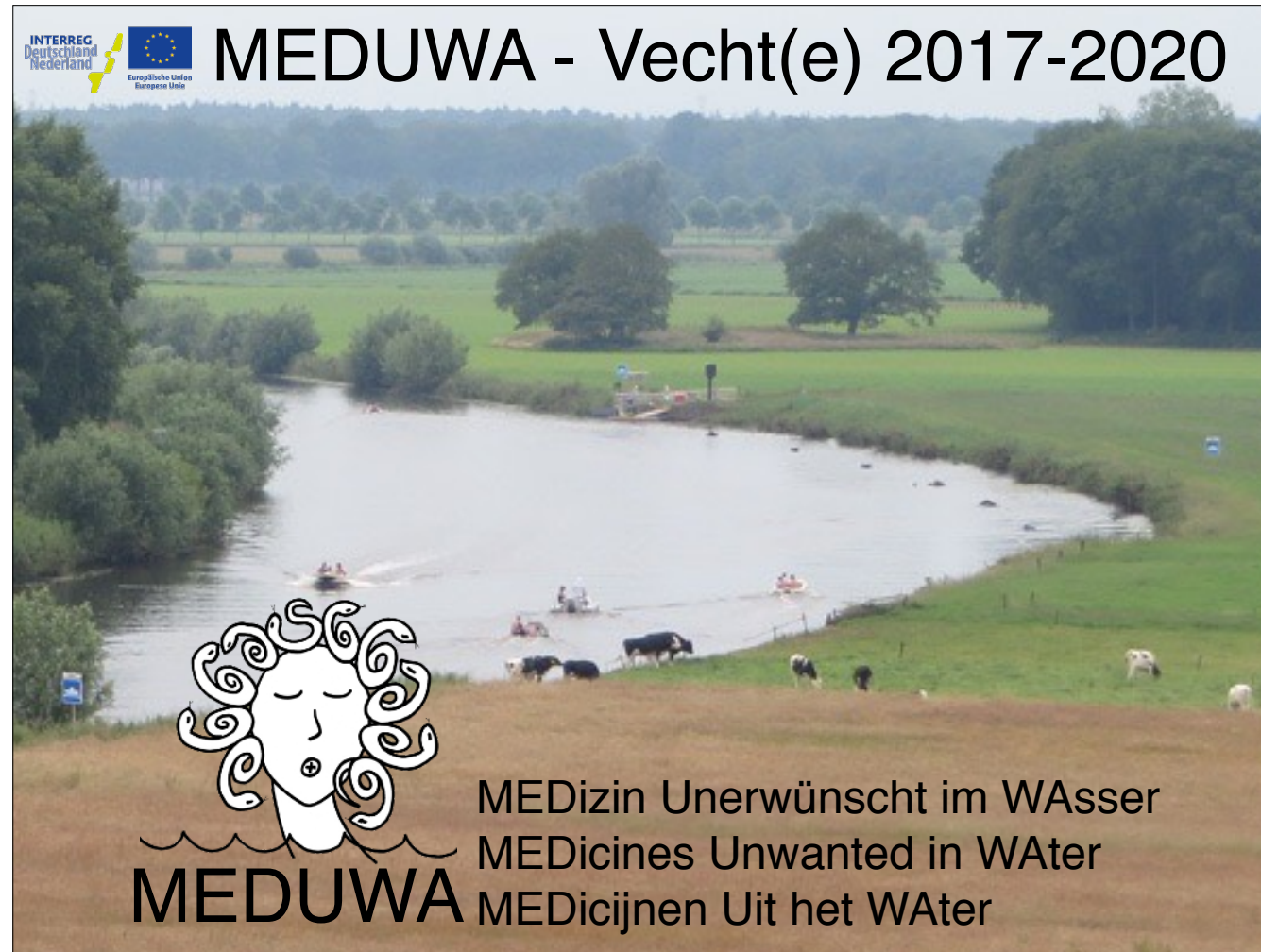
Wanneer medicijnen niet meer in het milieu terecht mogen komen, zal het een grote inspanning van de hele samenleving vereisen! Iedere burger zal van de noodzaak doordrongen moeten worden, ook om illegale verkoop en gebruik te voorkomen.



duurzaamheid van maatregelen in de humane medicijnketen



@Integrale benadering: Hier is een duurzaamheids-thermometer te zien voor de verlaging van medicijnvervuiling; hoe lager de mogelijke maatregelen in de duurzaamheids-thermometer terechtkomen, hoe duurzamer (effectiever, minder kostbaar, geen nieuwe afvalstromen). Bijv high-tech filters creëren schijnveiligheid (werken niet 100%; betreffen deelroutes; hoog energiegebruik, hoge aanschaf- en onderhoudskosten, creëren nieuwe afvalstromen, snel verouderd i.v.m. nieuwe verontreinigingen). NB groene moleculen betekent nog geen verantwoord medicijngebruik. Deeloplossingen bijv. enkel aan het eind v.d. pijp zijn weinig duurzaam. Een integrale benadering in hele productketen heeft de voorkeur, d.w.z. sociale en ecologische schade in de **hele keten** voorkomen (groene farmacie/Green Pharmacy). Proeftuinen (pilot projecten) zijn nodig om de effectiviteit, haalbaarheid en betaalbaarheid van de verschillende handelingsopties vast te kunnen stellen.



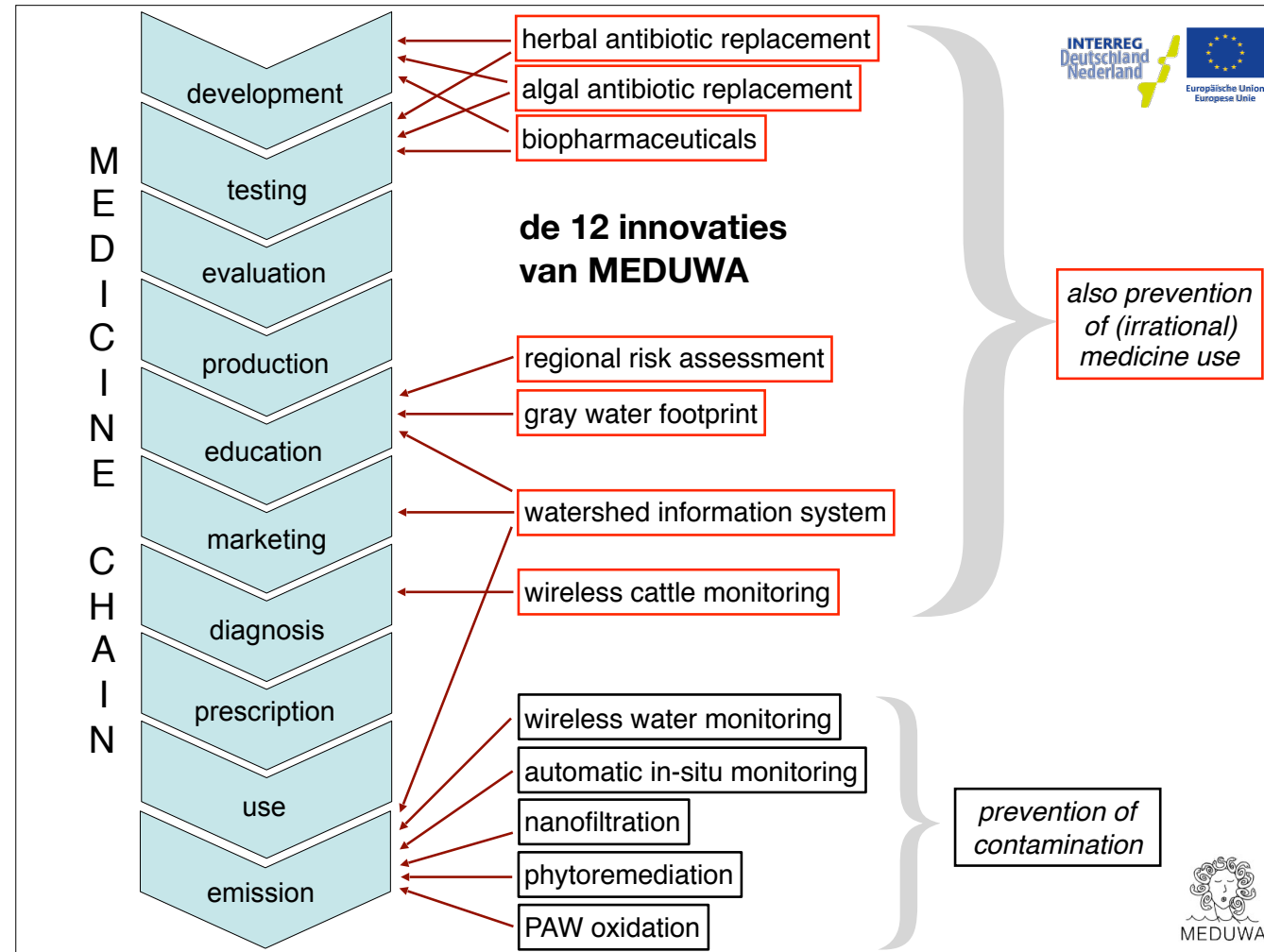
@ontwikkel pilots met meerdere betrokkenen: **Doel van het Europese MEDUWA-Vecht(e) project:** ontwikkelen van een pakket van innovatieve maatschappelijk verantwoorde maatregelen ter vermijding van de milieukringloop van humane en veterinaire medicijnen en antibiotica resistente micro-organismen.



inter-sectoral cross-border coalition for action & change



MEDUWA is een Duits-Nederlandse grensoverschrijdende coalitie van 27 partners: 16 bedrijven, 5 onderzoeksinstituten, 2 academische ziekenhuizen, 1 overheid, en 2 NGO's van de water, landbouw and (humane & veterinaire) zorg sectoren.



Opzet MEDUWA: in meerdere schakels van de productketen worden innovatieve producten ontwikkeld. Gereedschappen als Watershed Information System, Gray Water Footprint en Regional Risk Assessment, hebben als doel maatschappelijk verantwoord medicijngebruik te bevorderen binnen de humane en veterinaire sectoren.

sponsoren



EUROPEAN UNION
European Regional Development Fund



Niedersächsische
Staatskanzlei



Ministerie van Economische Zaken
en Klimaat



PROVINCIE FLEVOLAND

Ministerium für Wirtschaft, Innovation,
Digitalisierung und Energie
des Landes Nordrhein-Westfalen



provinsje fryslân
provincie fryslân

Voor meer info: zie [meduwa.eu](https://www.meduwa.eu)

Het totale budget is € 8,5 M. MEDUWA wordt gesubsidieerd door het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO) en de betreffende INTERREG Programma Partners.

Hospitales Verdes genomineerd voor Ei van Columbus



Project Hospitales Verdes ("groene ziekenhuizen") van Huize Aarde is genomineerd voor de Ei-van-Columbus-verkiezing 2006, in de categorie Internationale Samenwerking. Deze nationale prijzen, georganiseerd door acht ministeries gezamenlijk, worden om de twee jaar uitgereikt voor innovatieve projecten en producten op het gebied van duurzaamheid.

Het juryrapport in 2006:

- er is een innovatieve samenwerkingsvorm bedacht door enkele Nederlandse ziekenhuizen en zorginstellingen en ziekenhuizen in Latijns-Amerika;
- integraal omgaan met duurzaamheid staat centraal;
- de deelnemende ziekenhuizen in Latijns-Amerika kunnen, doordat zij als lokale gemeenschap worden beschouwd, met betrokkenheid van iedereen in die gemeenschap en op alle niveaus in de organisatie werken aan duurzaamheid.

MEDUWA genomineerd voor EU Health Award



In 2017 werd MEDUWA genomineerd voor de Europese Health Award voor NGO's.
The EU Jury waardeerde de sector en discipline overstijgende benadering van MEDUWA.