

innovatie en preventie in de medicijnketen - het MEDUWA-Vecht(e) project

door Alfons Uijtewaal en Margarita Amador, Stichting Huize Aarde



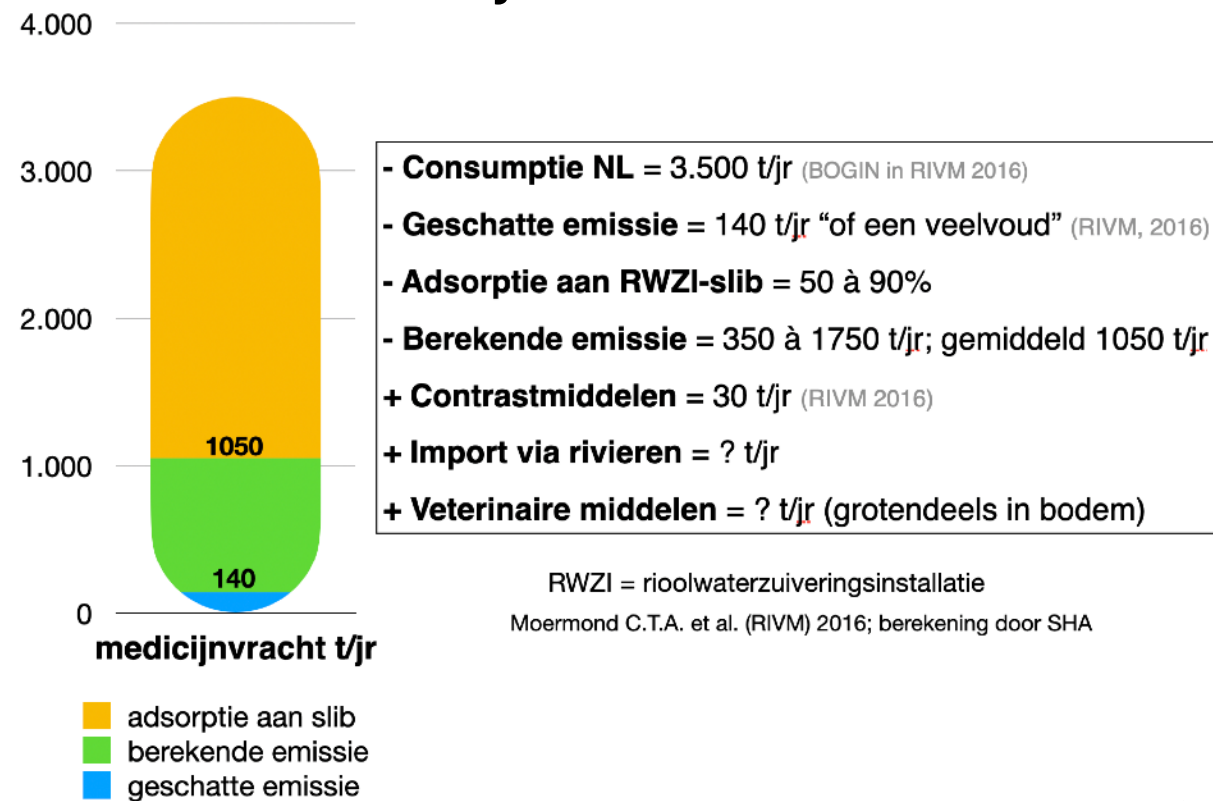
Minisymposium Stoffen

MinlenW, VNO-NCW, VNCI, WECF, 7 oktober 2020



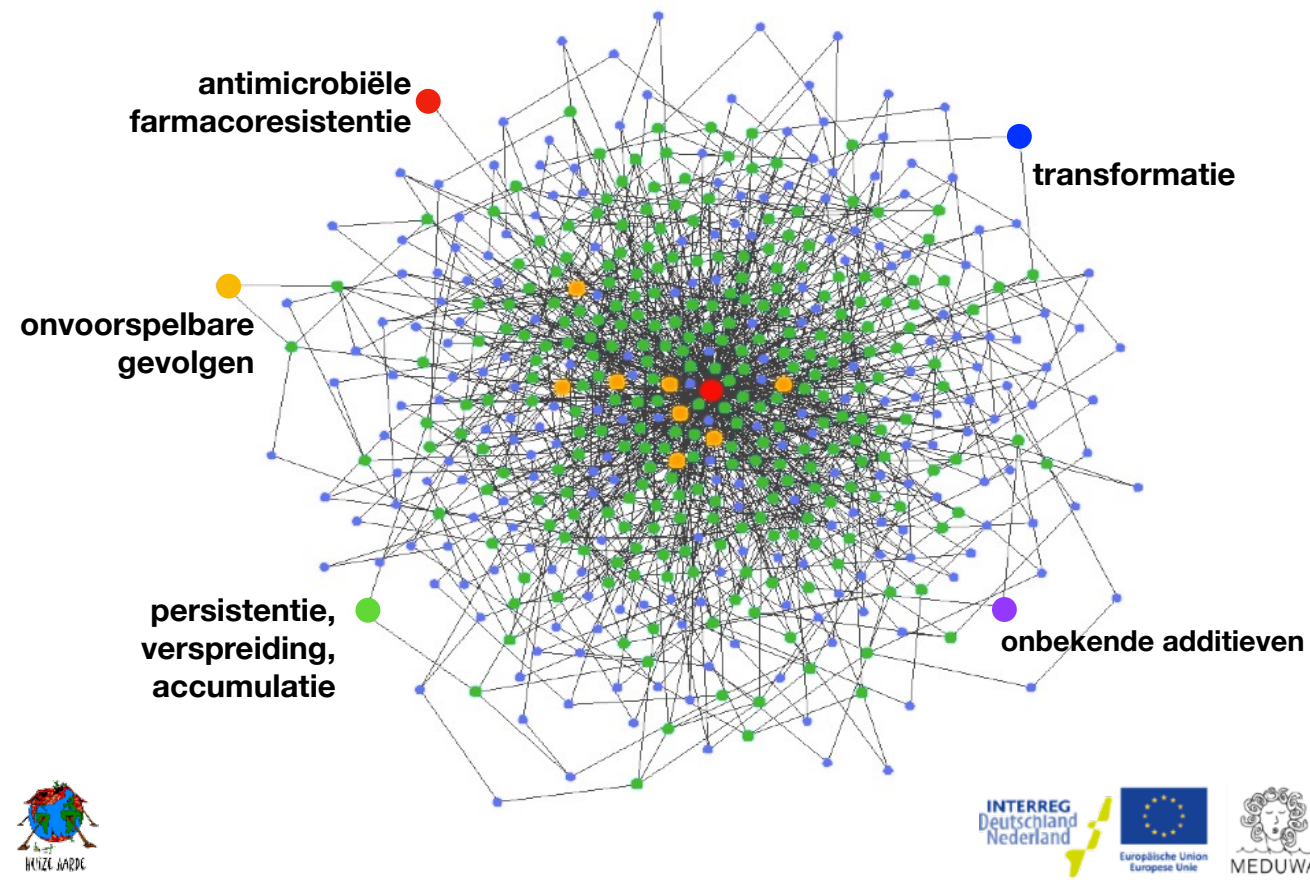
Deze presentatie betreft de problematiek van medicijnen in de milieukringloop, haar mogelijke gevolgen, en de ontwikkeling van handelingsopties door het Europese INTERREG-VA MEDUWA-Vecht(e)-project.

medicijnvracht NL



De medicijnvracht in het water in Nederland is aanmerkelijk hoger dan de pesticidenvracht, die enkele tientallen tonnen zou bedraagt. Jaarlijks komen zo'n 1000 ton medicijnen en hun omzettingsproducten in het oppervlaktewater terecht. Daar komen nog bij: de contrastmiddelen (30 ton/jr), de geïmporteerde vracht via de rivieren, en een deel van de veterinaire medicijnen.

complexiteit medicinale milieukringloop

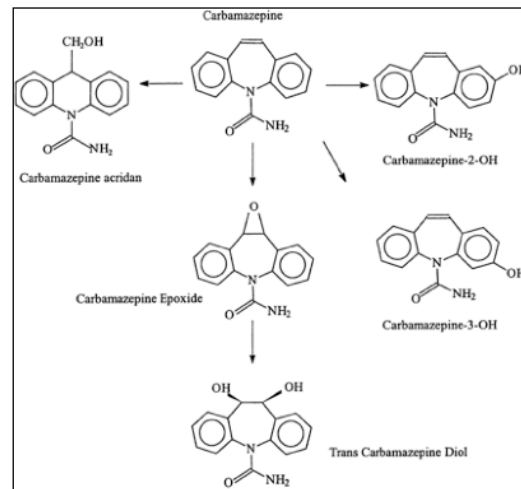


Deze aanzienlijke vracht betreft enkele duizenden stoffen van een grote variëteit die door meerdere bronnen zoals huishoudens, gezondheidsinstellingen, landbouwbedrijven, farmaceutische industrie, worden geëmitteerd. Milieumonitoring, ecotoxicologie, risicobeoordeling en milieunormering van deze moleculen is ingewikkeld. Eigenschappen die bijdragen aan de complexiteit zijn dat deze stoffen biotransformerende, veelal persistent zijn en zich daardoor verspreiden en bioaccumuleren. Medicijnen bevatten ook onbekende addities. Daarnaast beïnvloeden ze biologische processen, en veroorzaken multiresistentie.



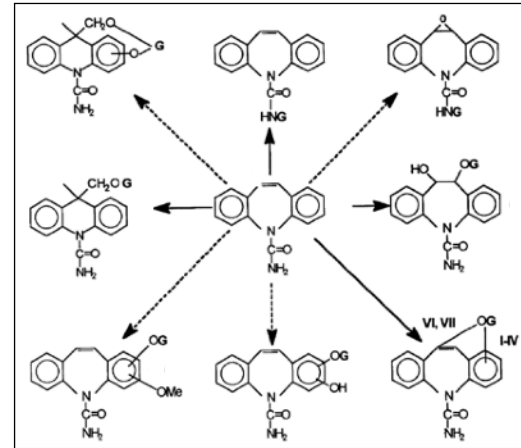
(bio)transformatie

fase-I-metabolieten CBZ

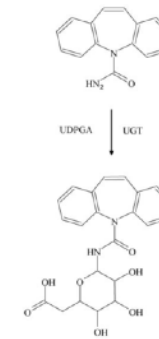


Reith and Cannel 2006

fase-II-metabolieten CBZ

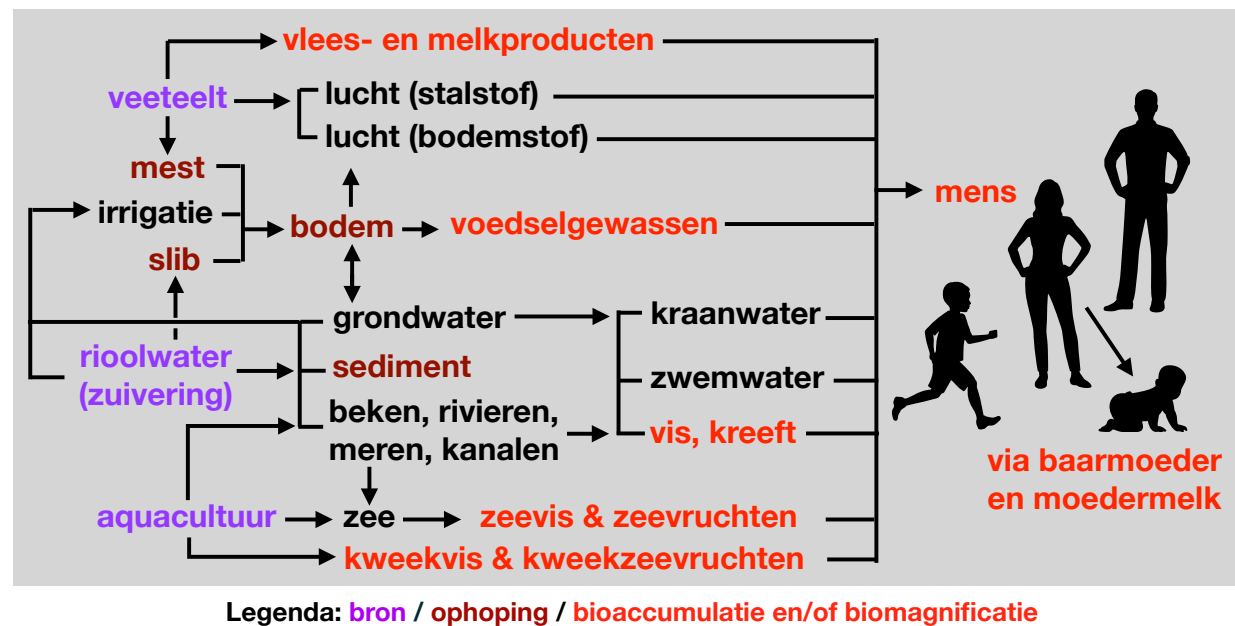


Maggs et al. 1997



Een voorbeeld van biotransformatie is carbamazepine. Deze stof wordt in het lichaam omgezet in 33 fase-I metabolieten die ieder in meerdere fase-II metabolieten worden omgezet, met honderden metabolieten als resultaat. Ieder omzettingproduct vertoont een ander milieugedrag. Over dit milieugedrag is nog bijzonder weinig bekend. Zo werken in lichaam en milieu sommige medicijnen (bijv. hormonen, antibiotica, NSAID pijnstillers, en bètablokkers) samen. Anderen versterken elkaars werking, of werken elkaar tegen.

verspreiding



Gemetaboliseerd of onveranderd worden medicijnen door het lichaam uitgescheiden en een aanzienlijk deel passeert de bacteriologische rioolwaterzuivering. Vervolgens worden ze over alle milieucompartimenten verspreid. Het merendeel (zo'n 70%) van de medicijnen is persistent. Deze stoffen hopen zich in het milieu op. Bodem en sediment zijn reservoirs van waaruit gedurende lange tijd nalevering kan plaatsvinden. Organismen hopen deze stoffen in hun weefsels op.



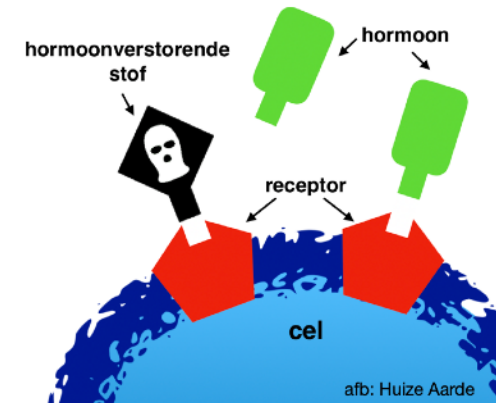
hormoonverstoring

niet-hormonale medicijnen met ED-effect

medicijngroep	subgroep	bijv.	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



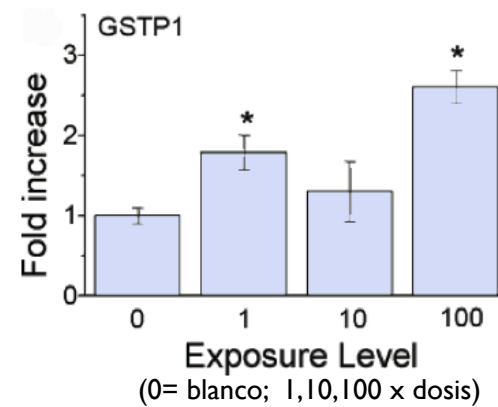
Gebaseerd op 30 papers, gepubliceerd t/m jan. 2014.
Bevestigd door laboratoriumonderzoek IRAS, UU.



Een andere eigenschap van medicijnen en hun omzettingsproducten in het milieu is hun onvoorspelbare gedrag en hun biologische werking. Bijvoorbeeld, een aantal niet-hormonale geneesmiddelen hebben een hormoonverstorende werking. Het betreft met name pijnstillers, antidepressiva, antischimmelmiddelen, fibraten, en bètablokkers.

verstoring celdeling

expressie van genen gerelateerd aan
verstoorde celdeling



in menselijke embryonale cellen

Mengsel van: atenolol, bezafibraat, carbamazepine, cyclofosfamide, ciprofloxacin, furosemide, hydrochlorothiazide, ibuprofen, lincomycine, ofloxacin, ranitidine, salbutamol, en sulfamethoxazol - *elk middel in lage milieu-relevante concentratie*



Door onderlinge samenwerking neemt de toxiciteit van deze stoffen in het milieu toe, met bijvoorbeeld verstoring van de celdeling als gevolg. Hier, verstoort een cocktail van 13 medicijnen, in lage milieu-relevante individuele concentraties, celdeling in menselijke embryonale cellen. Een effect, dat deze middelen, in de gebruikte concentraties, individueel niet vertoonden.



neurologisch effect

activering van
mens-identieke genen
bij jonge proefdieren
door mix van:
- carbamazepine
- fluoxetine
- venlafaxine

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



Medicijnmengsels kunnen ook op gen-niveau neurologische afwijkingen veroorzaken. Een cocktail van drie neuro-farmacologische middelen, in lage milieu-relevante individuele concentraties, activeert bij jonge proefdieren genen, die bij de mens gerelateerd zijn aan autisme, Parkinson en multiple sclerose.



medicijnadditieven

ftalaat-additieven in mg/L urine bij patiënten

additief	omeprazol	theofilline	mesalazine	didanozine
DBP -> MBP	0,028	0,199	2,256	0,017
DEP -> MEP	1,210	2,924	2,390	4,660

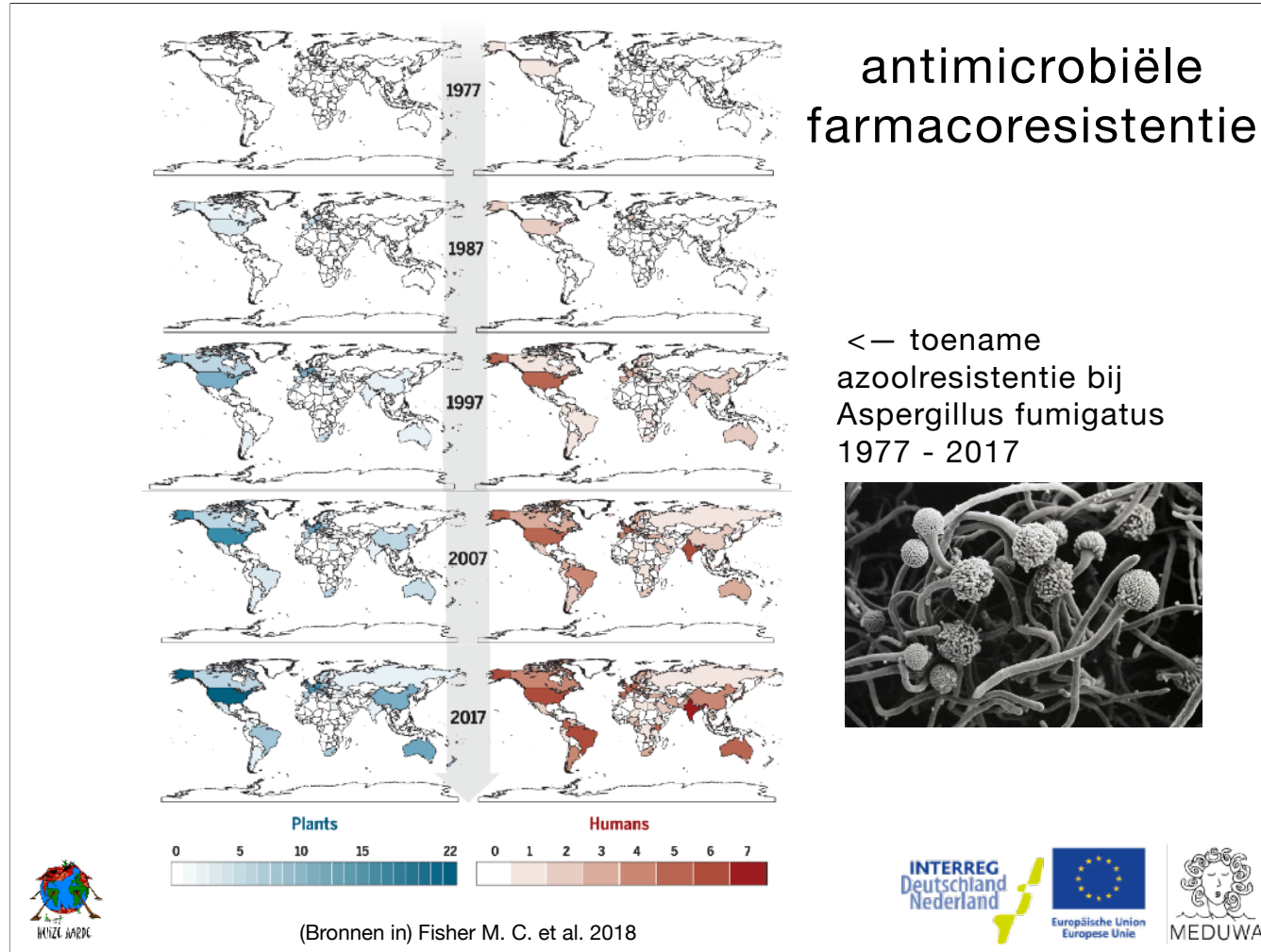
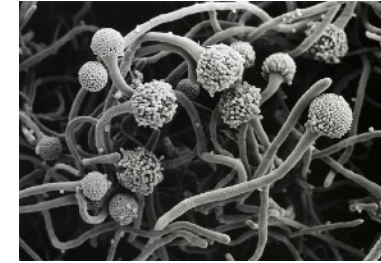
Hernández-Díaz et al, 2008



Een andere complicerende factor, zijn additieven in medicijnen. Een groep milieu-persistente additieven zijn ftalaten. De cellulose coating van bepaalde medicijnen bevat aanzienlijke hoeveelheden dibutylftalaat (DBP) en diethylftalaat (DEP). DBP en DEP worden in het lichaam omgezet in MBP en MEP. Het bloed van patiënten die gebruik maken van deze medicijnen bevat hogere concentraties van deze ftalaatmetabolieten. MBP en andere ftalaatmetabolieten zijn hormoonverstorende stoffen, en worden ondermeer in verband gebracht met ontwikkelings- en voortplantingsdefecten.

antimicrobiële farmacoresistentie

<— toename
azoolresistentie bij
Aspergillus fumigatus
1977 - 2017



(Bronnen in) Fisher M. C. et al. 2018

INTERREG
Deutschland
Nederland



Europäische Union
Europese Unie
MEDUWA

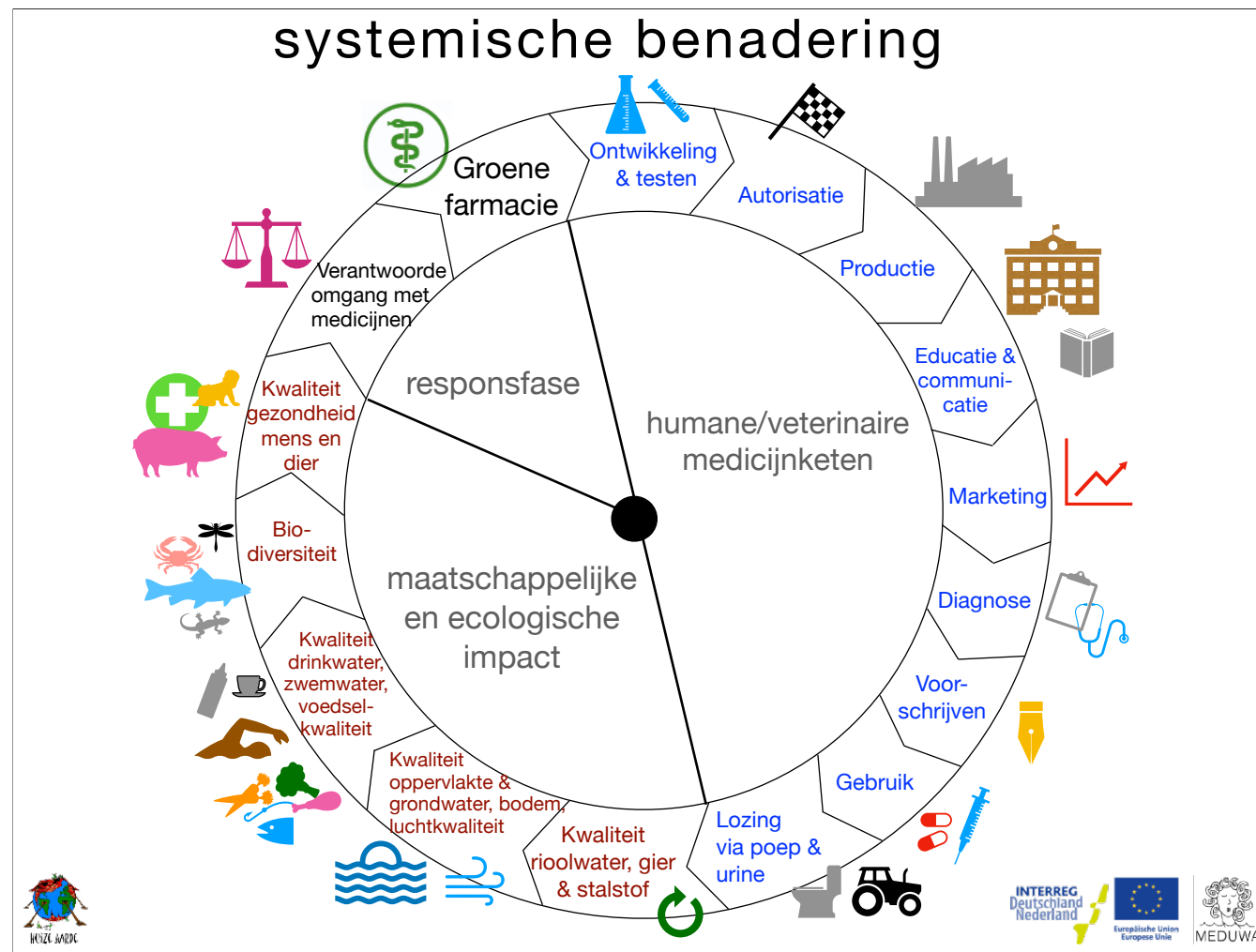
Wat milieunormering van medicijnen ook lastig of onmogelijk maakt, is resistentievorming. Niet alleen tijdens de kuur, maar ook in zeer lage milieuconcentraties, veroorzaken deze middelen resistentie bij micro-organismen (o.a. Gullberg et al. 2011). Door toenemende emissies van antibacteriële, antischimmel-, antiparasitaire en antivirale middelen, worden mensen wereldwijd via het milieu blootgesteld aan meerdere soorten meervoudig resistente micro-organismen. Hier, het voorbeeld van een schimmel die afgelopen 40 jaar resistent is geworden tegen alle azoolmedicijnen. Schimmelinfecties zijn daardoor moeilijk of niet meer behandelbaar.

risico's recreatie in stromend water



Klimaatverandering heeft meerdere gevolgen voor deze problematiek. Tijdens droge perioden zijn stofconcentraties in het water hoger, en neemt het gebruik van oppervlaktewater toe.

Bijvoorbeeld, mede wegens de zeer warme perioden neemt de laatste jaren recreatie in stromend oppervlaktewater (wild zwemmen) sterk toe. Hierdoor komen wildzwemmers in direct contact met chemische en biologische contaminanten afkomstig van rioleffluent, riooloverstorten, nalevering uit verontreinigd sediment, en afstroom- en percolatiewater van landbouwgrond (Schmitt et al. 2019, RIVM). Wildzwemmers hebben meer multiresistente (ESBL) bacteriën in hun darmen dan niet wildzwemmers (Blaak et al. 2019, RIVM). Bij wildzwemmers in effluentrijke wateren vinden regelmatig groepsinfecties plaats van mogelijk virale oorsprong (lopend onderzoek Stichting Huize Aarde).



Om dergelijke complexe, onderling verbonden, dynamische vraagstukken, met een breed scala aan maatschappelijke effecten, van wereldwijde proporties, op te kunnen lossen, is grensoverschrijdende, transdisciplinaire en sectoroverschrijdende samenwerking nodig. In iedere sector is de kennis, invloed en macht aanwezig om op het eigen niveau in de productketen oplossingsgerichte acties te ontwikkelen. Vanaf de ontwikkelingsfase tot en met de gebruiksfase kan men preventieve en mitigerende maatregelen nemen, en daarmee aan de transitie naar groene farmacie bijdragen. Een voorbeeld van een dergelijke systemische benadering is het INTERREG-project MEDUWA-Vecht(e).

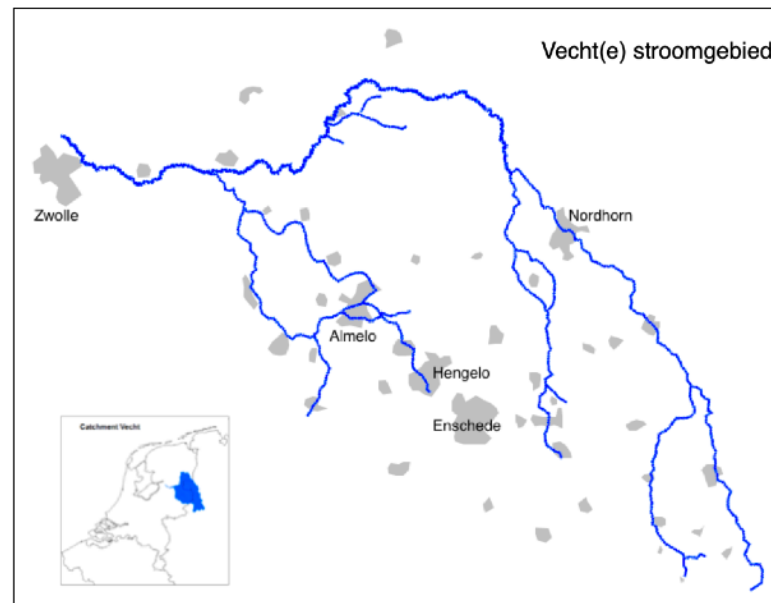


intersectorale grensoverschrijdende coalitie voor innovatie



Het Europese MEDUWA-Vecht(e) project is een Duits-Nederlandse coalitie van 27 partners: 16 bedrijven, 5 onderzoeksinstituten, 2 academische ziekenhuizen, 1 overheid, en 2 NGO's vanuit de sectoren water, landbouw, humane en veterinaire gezondheidszorg en duurzame ontwikkeling. De participerende wetenschappelijke instellingen dragen bij aan de analyse van de effectiviteit van de oplossingen die door bedrijven van het MEDUWA-Vecht(e)-consortium worden ontwikkeld.

MEDUWA-proeftuin: stroomgebied van de Duits/Nederlandse Vecht(e)



Oppervlakte: 3780 km²; totaallengte (zij)rivieren: 355 km; 1,15M inwoners

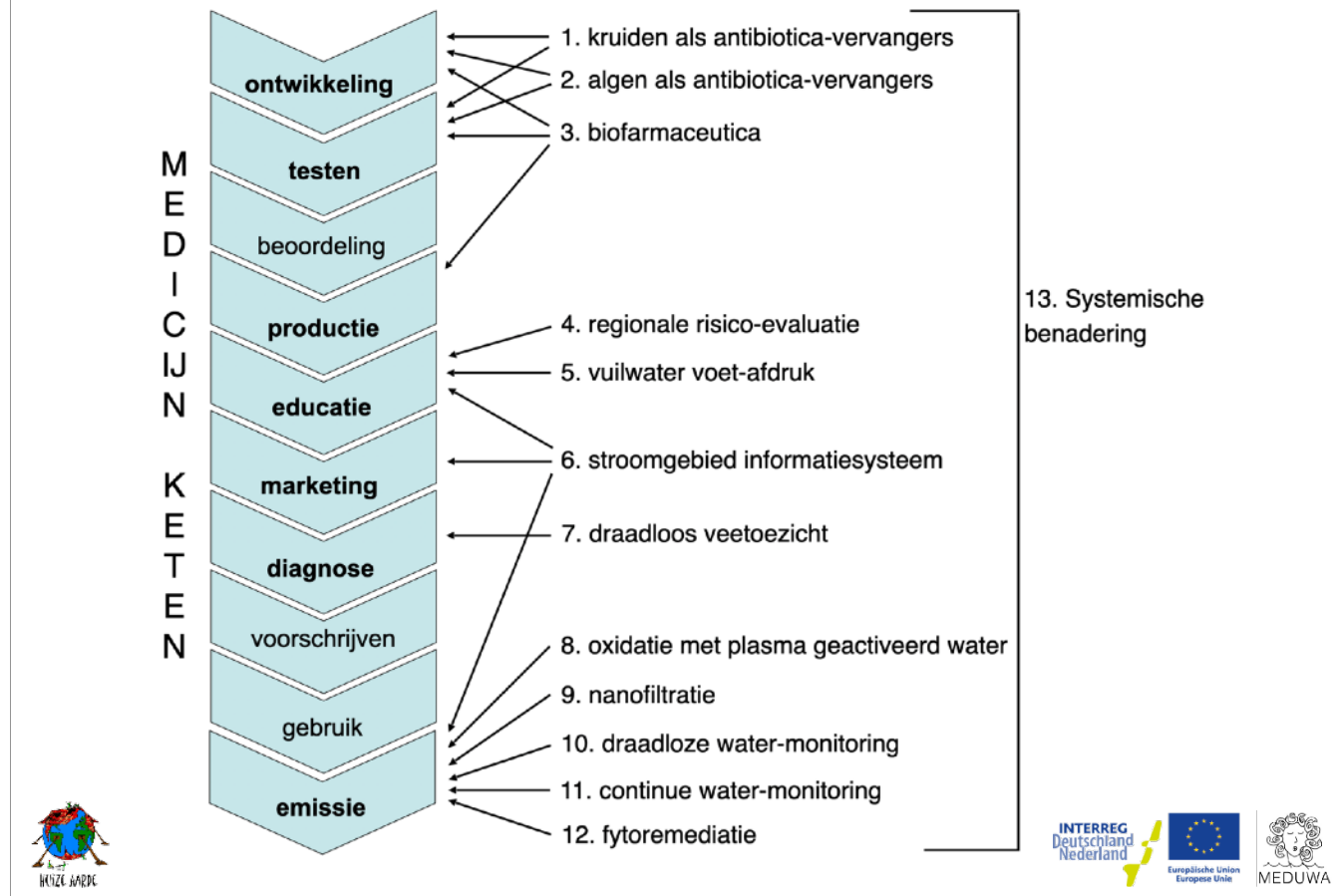


- Drinkwaterproductie uit oppervlaktewater tot 8M m³/jr.
- Belangrijk gebied voor recreatie en toerisme.
- Intensieve vleesproductie.



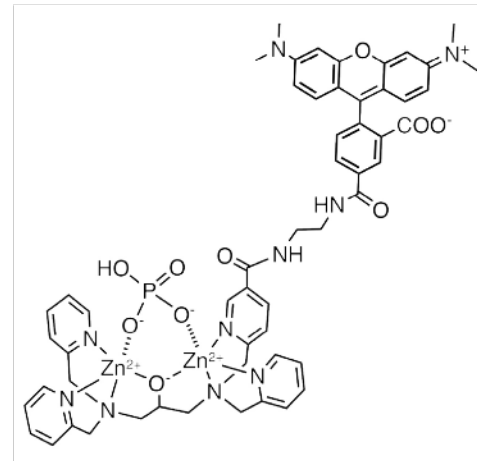
Het proefgebied is het stroomgebied van de Duits-Nederlandse Vecht(e). Ongeveer de helft van het Vecht(e)water benedenstrooms is afkomstig uit Duitsland en de andere helft uit Nederland. De Vecht(e) is een belangrijke toekomstige drinkwaterbron. De economische activiteit van het gebied wordt gekenmerkt door een hoge vleesproductie, recreatie en toerisme.

12+1 innovaties in de productketen



In MEDUWA wordt in 7 van de 10 schakels van de medicijnketen aan 12 onderling aanvullende maatregelen gewerkt. De maatregelen omvatten preventie, mitigatie, monitoring, simulaties van de maatregelen, alsmede visualisering en communicatie. Hierna volgen enkele voorbeelden van maatregelen in ontwikkeling.

biofarmaceutisch middel: alkaliene fosfatase



- Productie en toepassing van alkaliene fosfatase als een natuurlijke ontstekingsremmer.
- **Bij mensen:** bijv. ter preventie van het gebruik van steroïden en antibiotica tegen complicaties tijdens openhartoperaties (klinische test loopt).
- **Bij dieren:** bijv. tegen mastitis, koliek en speendiarree.

Op niveau van de ontwikkelingsfase, wordt aan een biofarmaceutisch medicijn gewerkt. Het lichaamseigen ontstekingsremmende enzym alkalische fosfatase (AP) wordt gebruikt om een natuurlijk humaan en veterinaire medicijn te maken dat na gebruik geen sporen achterlaat in het milieu. AP zou het steroïdengebruik bij artritis, taaislijmziekte en tijdens hartoperaties kunnen voorkomen. Bij landbouwhuisdieren zou het niet-afbreekbare medicijnen tegen mastitis, colitis en speendiarree kunnen vervangen. Op dit moment worden er testen uitgevoerd in ziekenhuizen en bij veehouderijen. Ook wordt AP bij COVID-19 patiënten getest.

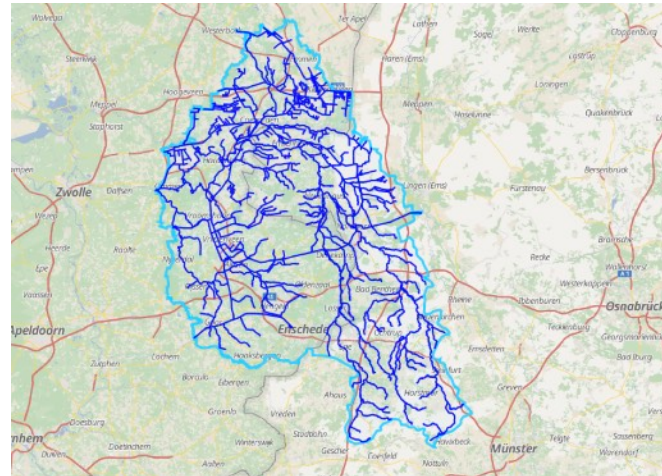
planten- en algenmengsels in plaats van antibiotica



- Bevorderen groei en gezondheid.
- Geen verontreiniging van bodem, water en lucht met antibiotica.
- Ontwikkelen geen resistentie.
- Ter behandeling van verontreinigde bodem en water (fytoremediatie).

Met planten- en algenmengsels worden biologisch afbreekbare antibioticavervangers en groeibevorderaars ontwikkeld.

Watershed Information System (WIS)

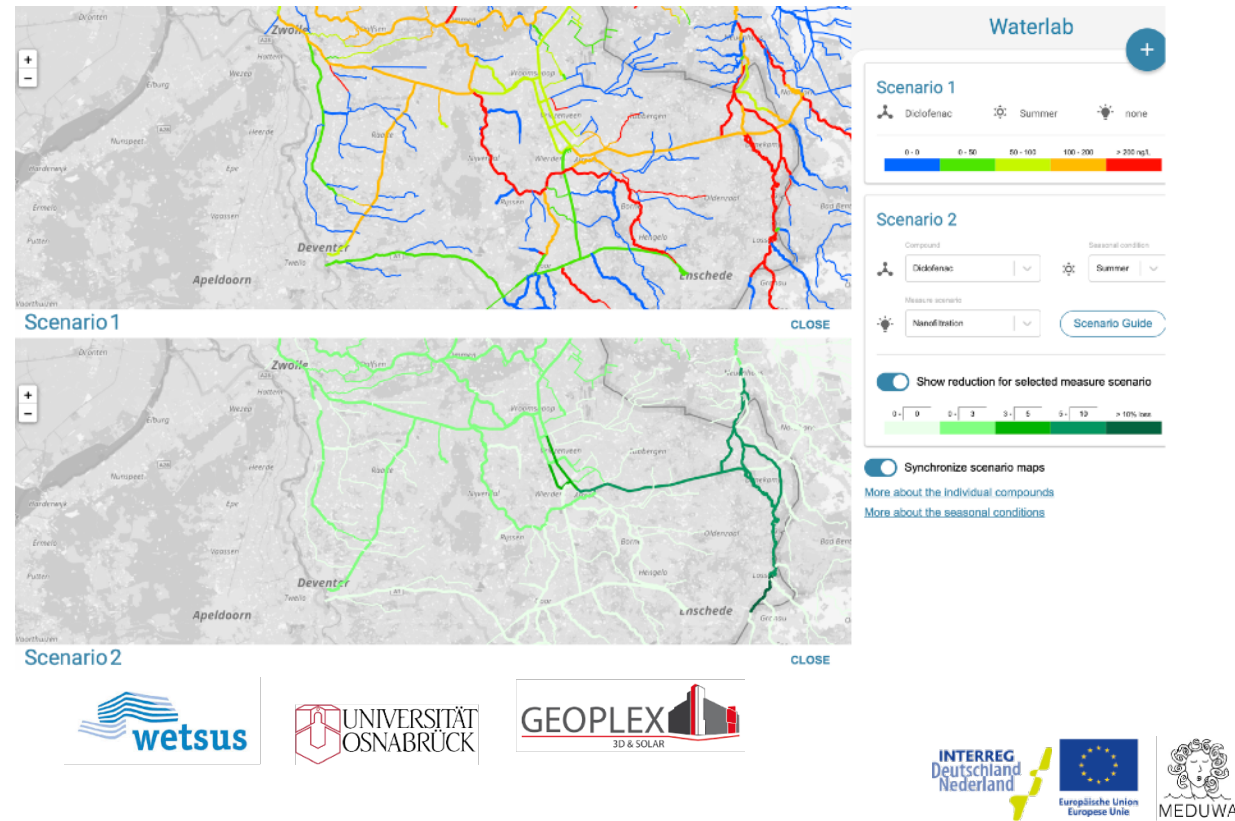


- Visualiseren van chemische en biologische verontreinigingen.
- In een heel stroomgebied.
- Simulaties van maatregelen.
- Onder verschillende klimaatscenario's.
- Instrument voor communicatie, bewustwording en beleid.



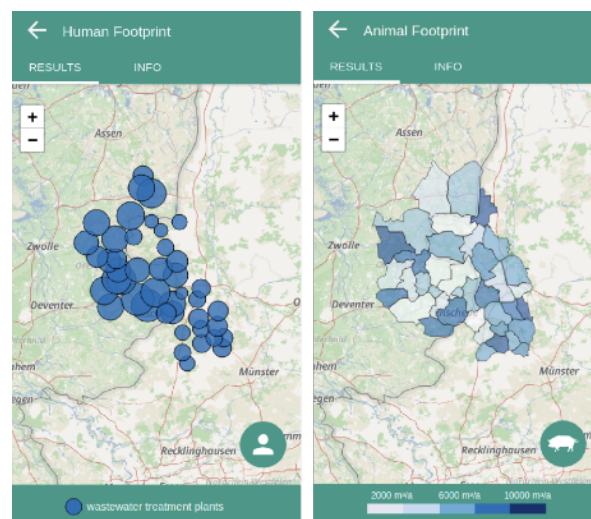
Het Watershed Information System (WIS) is een gereedschap voor communicatie, bewustwording en besluitvorming m.b.t. stoffen als medicijnen maar ook antibioticaresistentie in het water in een stroomgebied.

Watershed Information System (WIS)



Met dit instrument kan de effectiviteit van de ontwikkelde oplossingen onder verschillende klimaatscenario's gesimuleerd worden. Hier is de afname van diclofenac-concentraties in het stroomgebied te zien wanneer één rioolwaterzuivering een extra reinigingsstap krijgt.

grijswatervoetafdruk



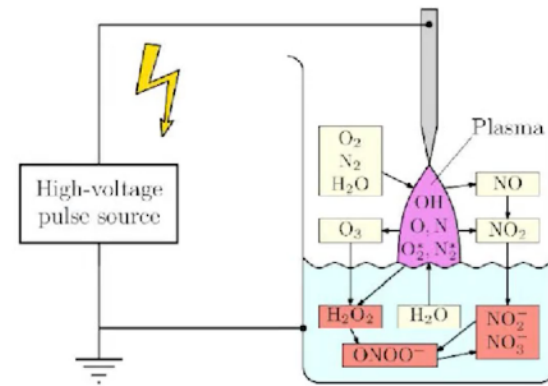
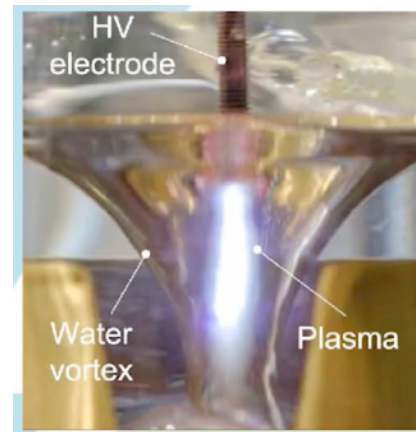
- Visualisatie van waterverontreiniging door veterinaire en humane medicijngebruik.
- Per veeteeltbedrijf (per stuks vee, kilo vlees en liter melk).
- Per gemeente (per inwoner).
- Per ziekenhuis (per patiënt).

UNIVERSITY
OF TWENTE.

GEOPLEX
3D & SOLAR

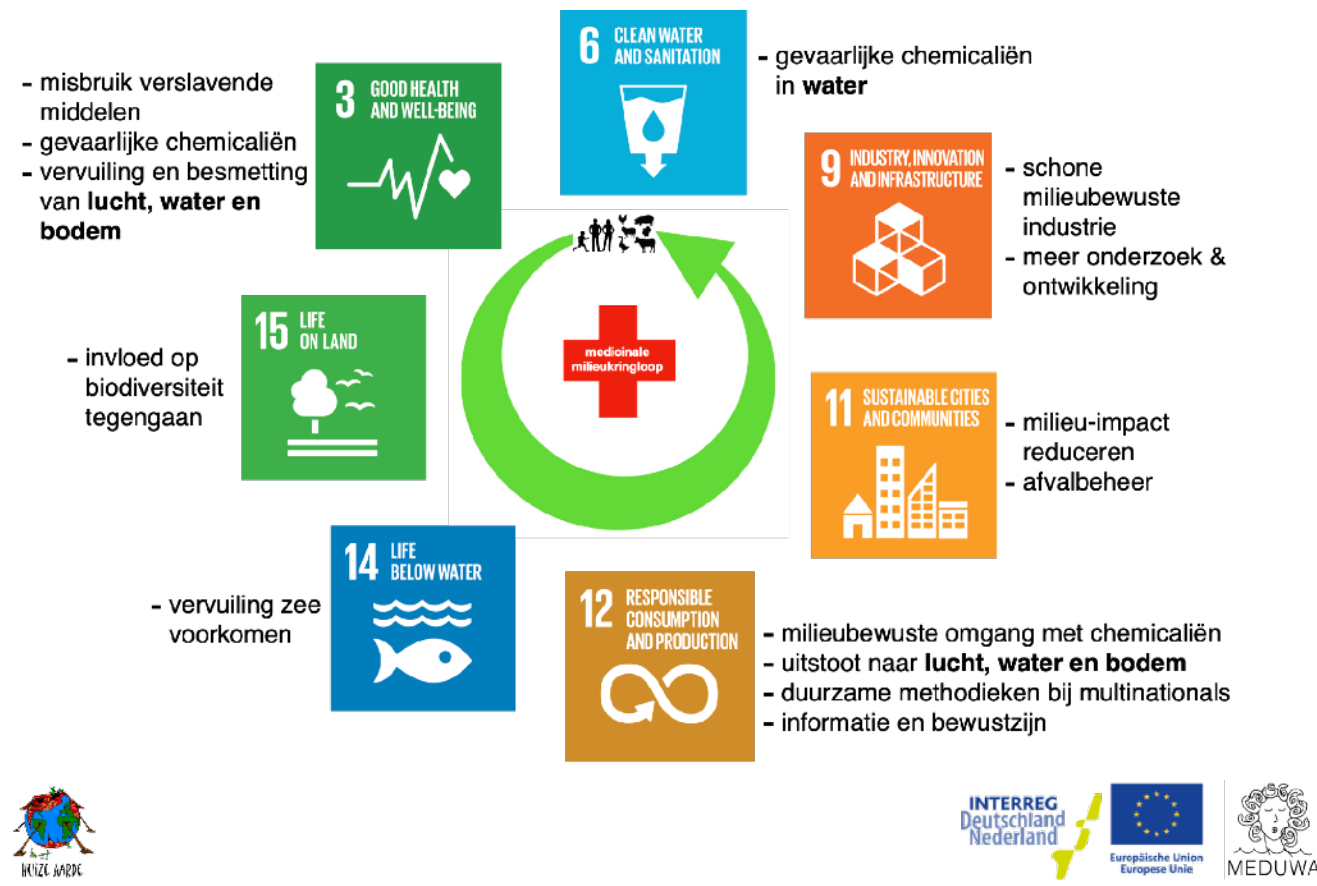
De grijswatervoetafdruk staat voor de hoeveelheid water die verontreinigd wordt door humane en veterinaire medicijngebruik. Deze communicatie- en marketingtool kan gebruikt worden om te laten zien hoe een sector, gemeente, provincie, bedrijf, instelling e.d. presteert op het gebied van maatschappelijk verantwoord medicijngebruik of op het gebied van duurzaamheid.

oxidatie door plasma geactiveerd water



Een voorbeeld van emissiecontrole, is plasma geactiveerd water. Door middel van reactieve stikstofverbindingen uit de lucht, opgelost in water, worden medicijnen afgebroken en bacteriën gedood. De techniek blijkt effectief te zijn en zal in de toekomst mogelijk ook op de kleine schaal van een instelling of huishouden toegepast kunnen worden.

maatschappelijk nut MEDUWA-Vecht(e): VN duurzaamheidsdoelen 2030



Tenslotte, het maatschappelijk nut van MEDUWA-Vecht(e) kan afgemeten worden aan de mate waarin het project bijdraagt aan de uitvoering van internationaal en regionaal beleid.

MEDUWA draagt bij aan 7 van de 17 duurzaamheidsdoelen (SDG's).

EU beleid m.b.t medicijnen in het milieu

Actiegebieden COM(2019)128	MEDUWA
1. Bewustwording en verstandig gebruik medicijnen	✓
2. Ontwikkeling biologisch afbreekbare medicijnen	✓
3. Betere milieurisicobeoordeling	✓
4. Minder verspilling & beter afvalbeheer	✓
5. Meer monitoring	✓
6. Opvullen van kennislücken	✓
EU Green Deal COM(2019) 640	
§ 2.1.6 Significante reductie antibioticagebruik	✓
§ 2.1.8 Maatregelen milieuvervuiling medicijnen	✓



Ook wordt bijgedragen aan alle 6 actiegebieden van de Europese strategie voor medicijnen in het milieu; en aan doelen van de Europese Green Deal.



sponsoren



EUROPEAN UNION
European Regional Development Fund



Niedersächsische
Staatskanzlei



Ministerie van Economische Zaken
en Klimaat



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



provinsje fryslân
provincie fryslân

Het totale budget van MEDUWA-Vecht(e) is € 8,5 M. Het project wordt gesubsidieerd door het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling en regionale INTERREG Programma Partners. Voor meer informatie en contactgegevens, zie [meduwa.eu](https://www.meduwa.eu).

Uitnodiging voor PhD-webinars

Interesse? Stuur e-mail aan: cvanbers@uos.de

Dinsdag 17 November 2020 Tijdstip: 13.00-14.30

Martien Graumans, Radboud Inst. for Health Sciences, NL: "Oxidative treatment of pharmaceutical residues using thermal plasma activation"

Mareike Hummert, University Hospital Münster, Inst. For Hygiene, DE: "Plasma activated water (PAW) inactivates efficiently gram-negative and gram-positive microorganisms".

Lara Wöhler, Univ. of Twente, Water Management, NL: "Alternative societal solutions to pharmaceuticals in the aquatic environment".

Dinsdag 24 November 2020 Tijdstip: 13.00-14.30

Daniel Duarte, Radboud University, Environmental Science, NL: "Human and environmental risk assessment of pharmaceuticals in the Vecht river".

Gunnar Niebaum, Osnabrueck University, Inst. of Environmental Systems Research, DE: "Prediction of environmental concentrations of pharmaceuticals in the Vechte River catchment using the GREAT-ER model"

Volker Lämmchen, Osnabrueck University, Inst. of Environmental Systems Research, DE: "Modelling of micro-pollutants in a strongly regulated cross-border, lowland catchment"

Om af te sluiten, u wordt uitgenodigd om op 17 en 24 november as. online-presentaties van MEDUWA PhD-kandidaten bij te wonen. Bij aanmelding ontvangt u half oktober een link naar het registratieformulier.