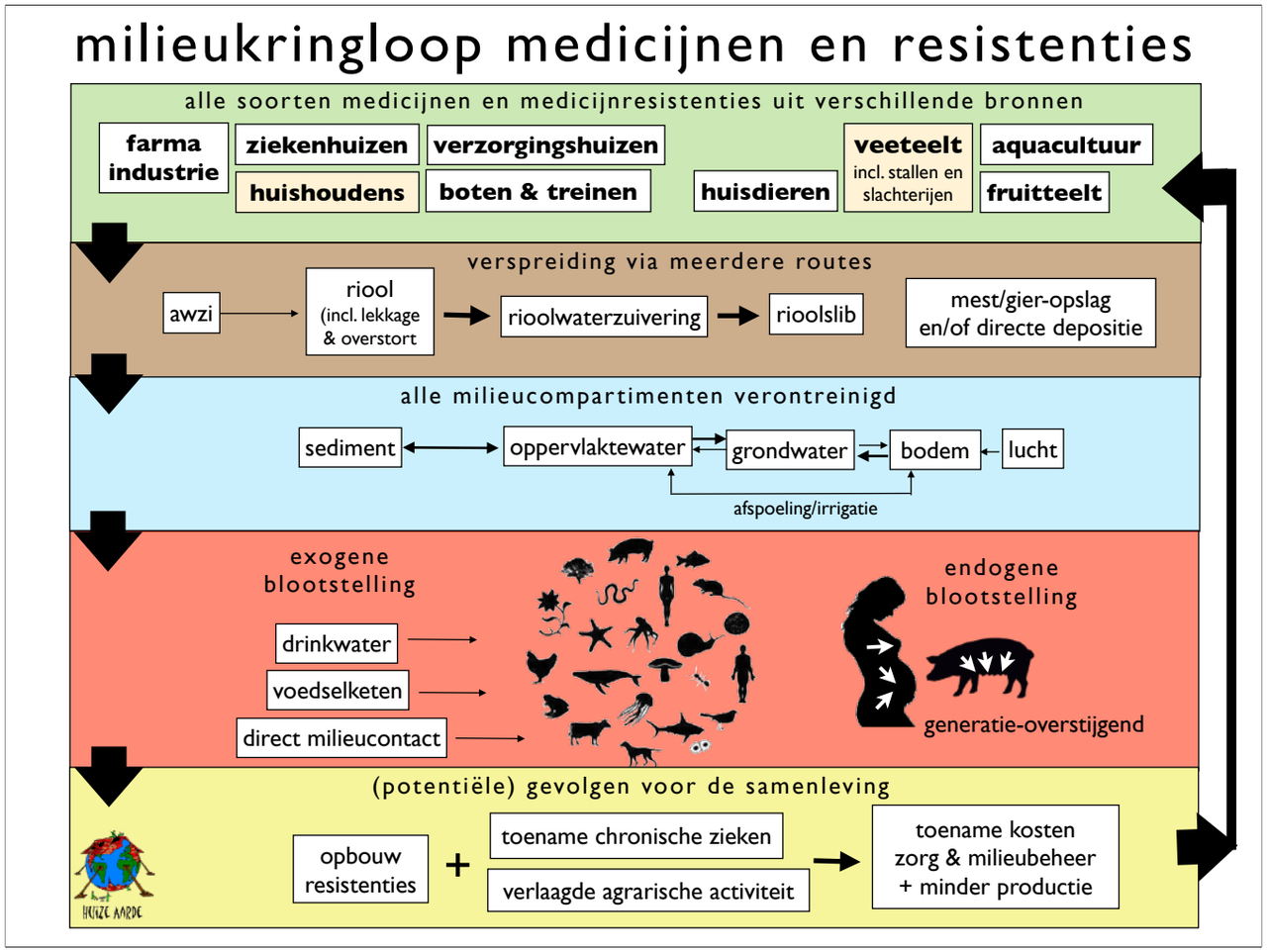
Groene Farmacie

presentatie Master Farmacie LUMC, 15 juni 2020

door Alfons Uijtewaal en Margarita Amador

Stichting Huize Aarde / EU project MEDUWA-Vecht(e)

Woordgebruik:
geneesmiddelen = medicijnen
medicijnresten / pharmaceutical residues = medicijnen



Samenvattend overzicht van de medicinale milieukringloop:

- medicijnen worden wereldwijd overal aangetroffen, tot in kraanwater en voedsel;
- ze hopen zich op in verschillende weefsels in gewassen en organen;
- dit resulteert in een voortdurende blootstelling aan een cocktail in individueel lage concentraties;
- meerdere effecten bij organismen reeds aangetoond (weefselschade, verstoorde reproductie, gedragsverandering);
- schadelijke effecten bij mens wordt in enkele laboratoriumstudies naar cocktails verondersteld;
- door antibioticaresistentie (deels via milieu) vallen in Europa 200.000 doden/jaar omdat behandeling van infecties niet meer mogelijk is.

Met toenemend medicijngebruik zal de kringloop van medicijnen en resistente micro-organismen zich versterken (vicieuze cirkel).

verspreiding van het probleem

Rioolwaterzuivering is onvoldoende in staat om deze microverontreinigingen tegen te houden. Zuivering:

a) versterkt de milieugiftigheid van medicijnen door (versnelde) deconjugatie;
b) vergroot de antibioticaresistentie door horizontale genoverdracht;
c) genereert verontreinigde reststromen: effluent (behandeld rioolwater) en slib (vaste bestanddelen uit riool). Via effluent en slib verspreiden de verontreinigingen zich. wanneer effluentrijk oppervlaktewater wordt gebruikt voor irrigatie komen de verontreinigingen op het land terecht. Wanneer effluenthoudend oppervlaktewater wordt gebruikt voor drinkwaterwinning, kunnen deze stoffen in het drinkwater terechtkomen. Wanneer verontreinigd slib als bodemverbeteraar in de landbouw wordt toegepast (in NL niet), komen de verontreinigingen in de bodem en in voedselgewassen terecht. NB Nederland importeert wel voedsel dat is geteeld op met rioolslib behandelde grond. In de meeste landen wordt rioolslib als bodemverbeteraar hergebruikt.

medicijnen: zeer persistente moleculen

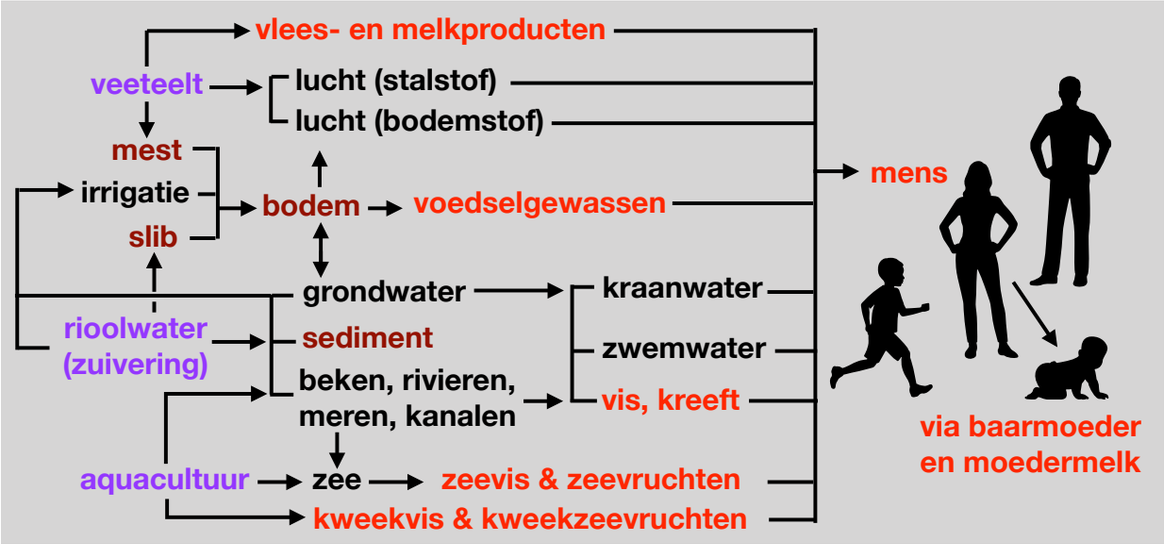
carbamazepine in STP (ng/L)

analyte	influent	effluent
CBZ	368.9 ± 5.3	426.2 ± 6.1
CBZ-EP	47.2 ± 1.8	52.3 ± 1.2
CBZ-DiOH	1571.7 ± 31.0	1325.0 ± 12.2
CBZ-2OH	121.0 ± 1.6	132.3 ± 2.1
CBZ-3OH	94.8 ± 2.2	101.5 ± 0.3
CBZ-10OH	8.5 ± 0.6	9.3 ± 0.4

Miao et al 2003 Photo sewage by jlj4774 Flickr.com

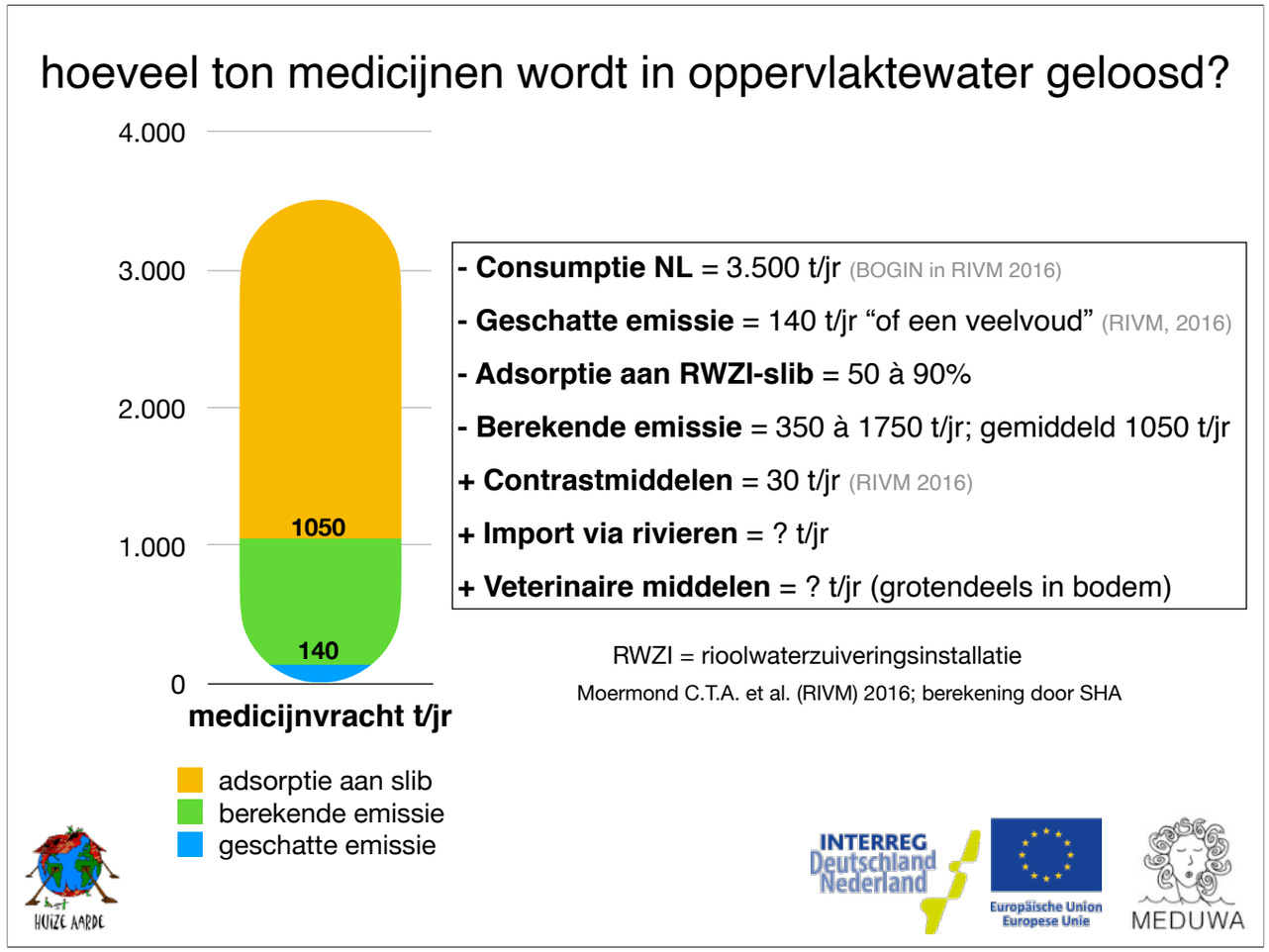
Carbamazepine weet de riool- en drinkwaterzuivering te passeren en wordt regelmatig in kraanwater aangetroffen. Doordat conjugaten (nog) niet worden geanalyseerd, lijken rioolwaterzuiveringsinstallaties als gevolg van deconjugatiereacties meer CBZ en CBZ-metabolieten via het effluent (behandeld uitstroomwater) uit te scheiden dan ze via het influent (onbehandeld rioolwater) ontvangen.

blootstelling van mens aan medicijnen en antimicrobiële resistentie via voedsel, water en lucht



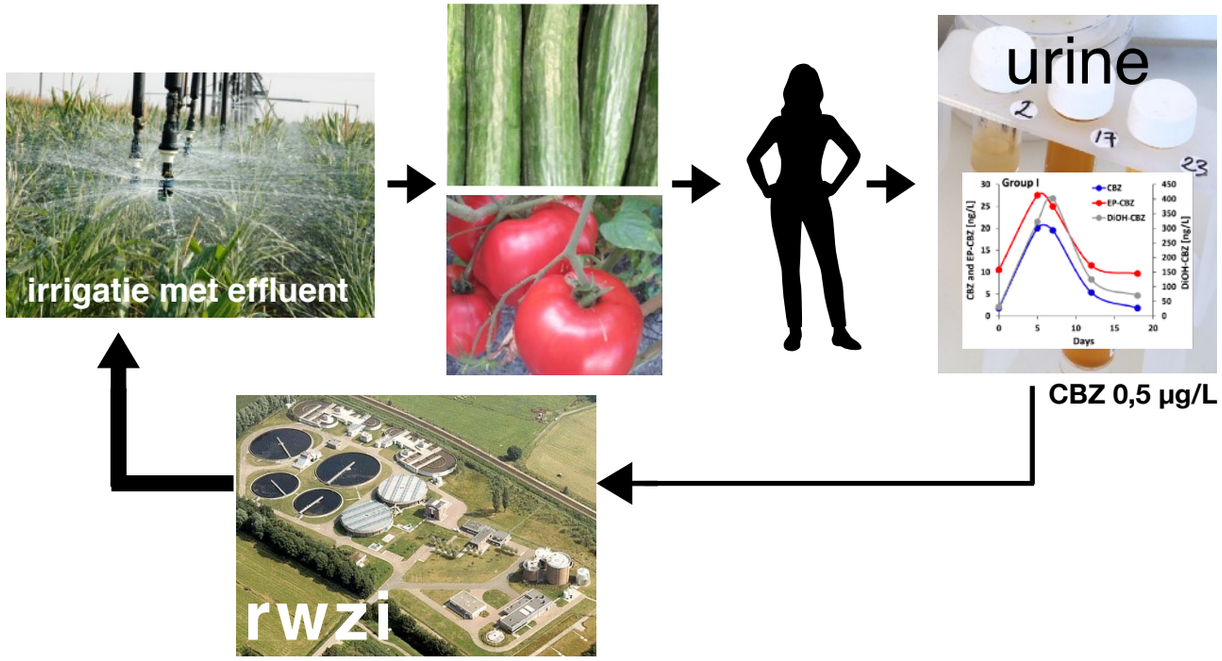
Legenda:
paars = bron
donker rood = ophoping
licht rood = bioaccumulatie en/of biomagnificatie

Blootstelling is een voortdurend proces van aanvoer, ophoping, omzetting en afvoer. Sommige blootstellingen zijn tijdelijk (embryonale & lactatie fase; zwemactiviteit), andere blootstellingen (via voedsel, water en lucht) min of meer constant. Ophoping is afhankelijk van medium (pH, weefseltype) en soort medicijn/metaboliet, aanwezigheid en werking van de rioolwaterzuivering, kwaliteit en bestemming van het rioolslib, klimaat, organischstofgehalte van de bodem e.a.. Bodem, sediment en organismen zijn reservoirs van waaruit nalevering kan plaatsvinden. Bioaccumulatie = actieve opname vanuit milieu; biomagnificatie = toename van concentraties via de voedselketen. In het schema ontbreekt dat vee en dieren in de aquacultuur ook via het milieu worden blootgesteld. Kwantificatie van deze processen is een enorme klus, omdat het duizenden verschillende moleculen (incl. omzettingsproducten) betreft, die bovendien additief, antagonistisch of synergistisch kunnen reageren.



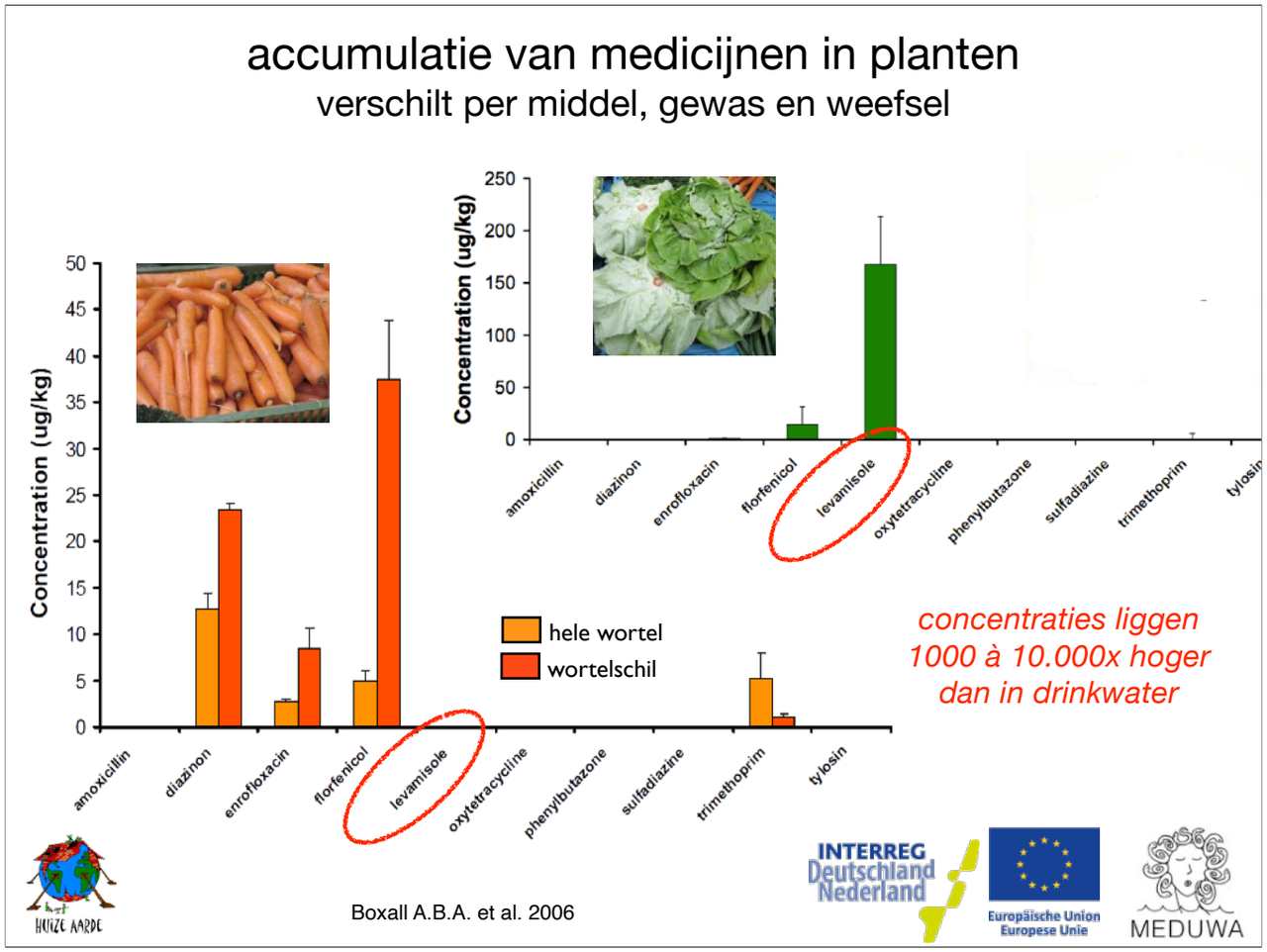
Gezien de focus op de uitgangsstof, wordt de op het oppervlaktewater geloosde vracht vooralsnog sterk onderschat. De 140 ton/jaar die Nederland zou lozen betreft de top van de ijsberg. Een meer realistische schatting van de totaal geloosde humane medicijnvracht, inclusief hun omzettingsproducten, kan afgeleid worden van 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 koepel van de generieke geneesmiddelenfabrikanten (BOGIN) schat het totale jaarlijkse humane medicijngebruik in Nederland op 3500 ton (betreffende het jaar 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 medicijnen en hun omzettingsproducten in het oppervlaktewater terecht. Dit is gemiddeld 1050 ton per jaar. Daar komen nog bij: de contrastmiddelen (30 ton/jr), de geïmporteerde vracht via de rivieren, en de veterinaire medicijnen (vracht op antibiotica na onbekend - een groot deel daarvan wordt gebonden aan bodemdeeltjes).

carbamazepine in urine gezonde mensen



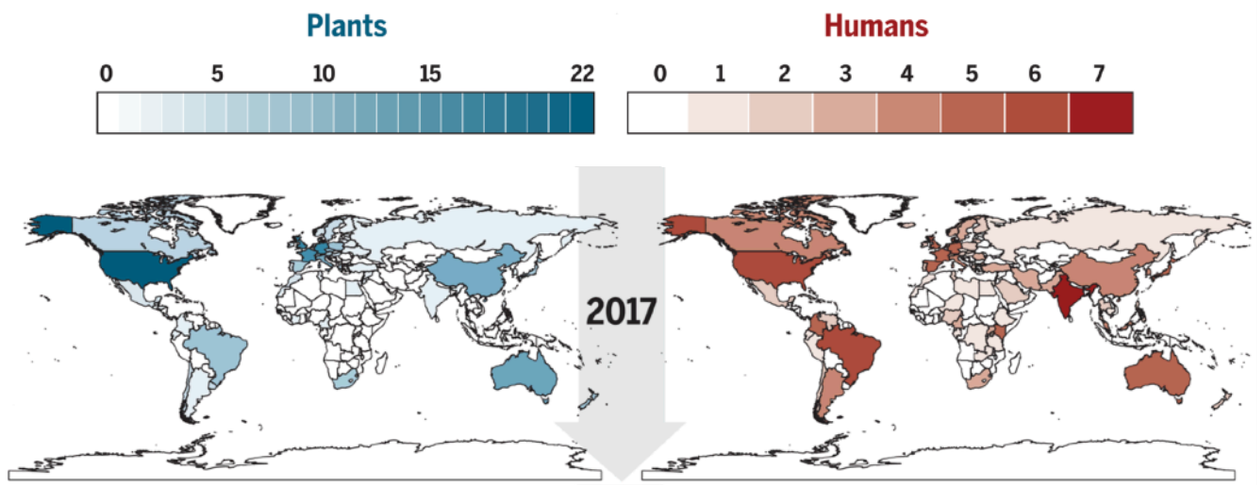
Paltiel O. et al. 2016

In een belangrijk groente- en fruitexporterend land bleken consumenten van groenten die werden geïrrigeerd met gezuiverd rioolwater (effluent) rond de 0,5 µg/L carbamazepine en therapeutisch actieve CBZ-metabolieten in de urine te hebben. Dit in tegenstelling tot consumenten van met schoon water geïrrigeerde groenten.



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 10.000 keer hoger kunnen liggen dan in kraanwater.

toename azoolresistentie bij schimmels



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

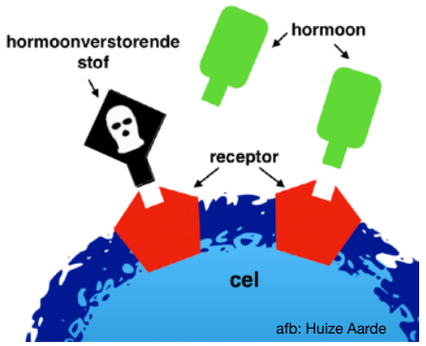
Door het massale overgebruik, misbruik en de uitstoot van anti-schimmelmiddelen, anti-parasitaire middelen en antivirale middelen, worden mensen wereldwijd via het milieu naast antibioticaresistentie ook blootgesteld aan andere soorten antimicrobieël resistente micro-organismen. Hier het voorbeeld van azoolresistente schimmels (Aspergillus fumigatus).

milieumedicijnen hormoonverstoorders?

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

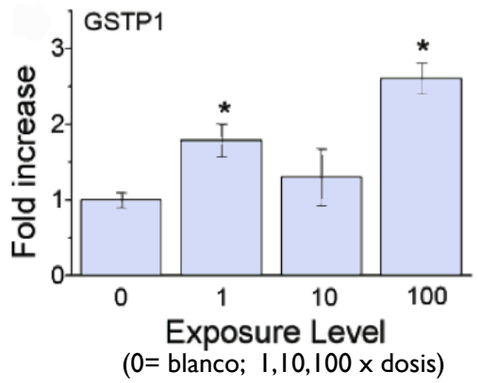
(gebaseerd op 30 studies, gepubliceerd t/m jan. 2014, Huize Aarde)



Gebaseerd op een 30-tal studies gepubliceerd tot januari 2014, is te zien dat ook niet-hormonale geneesmiddelen, waaronder pijnstillers en antibiotica, antidepressiva, fibraten, bètablokkers, het antikankermiddel tamoxifen, het diureticum furosemide en antiepilepticum carbamazepine mogelijk een hormoonverstorende werking vertonen (literatuuronderzoek door Huize Aarde, 2014). Laboratoriumonderzoek aan het IRAS (UU) heeft dit vermoeden voor een aantal middelen bevestigd (J van Diemen de Jel/ M van Duursen, niet gepubliceerde data).

medicijnmengsel verstoort celdeling

expressie van genen gerelateerd aan verstoorde celdeling

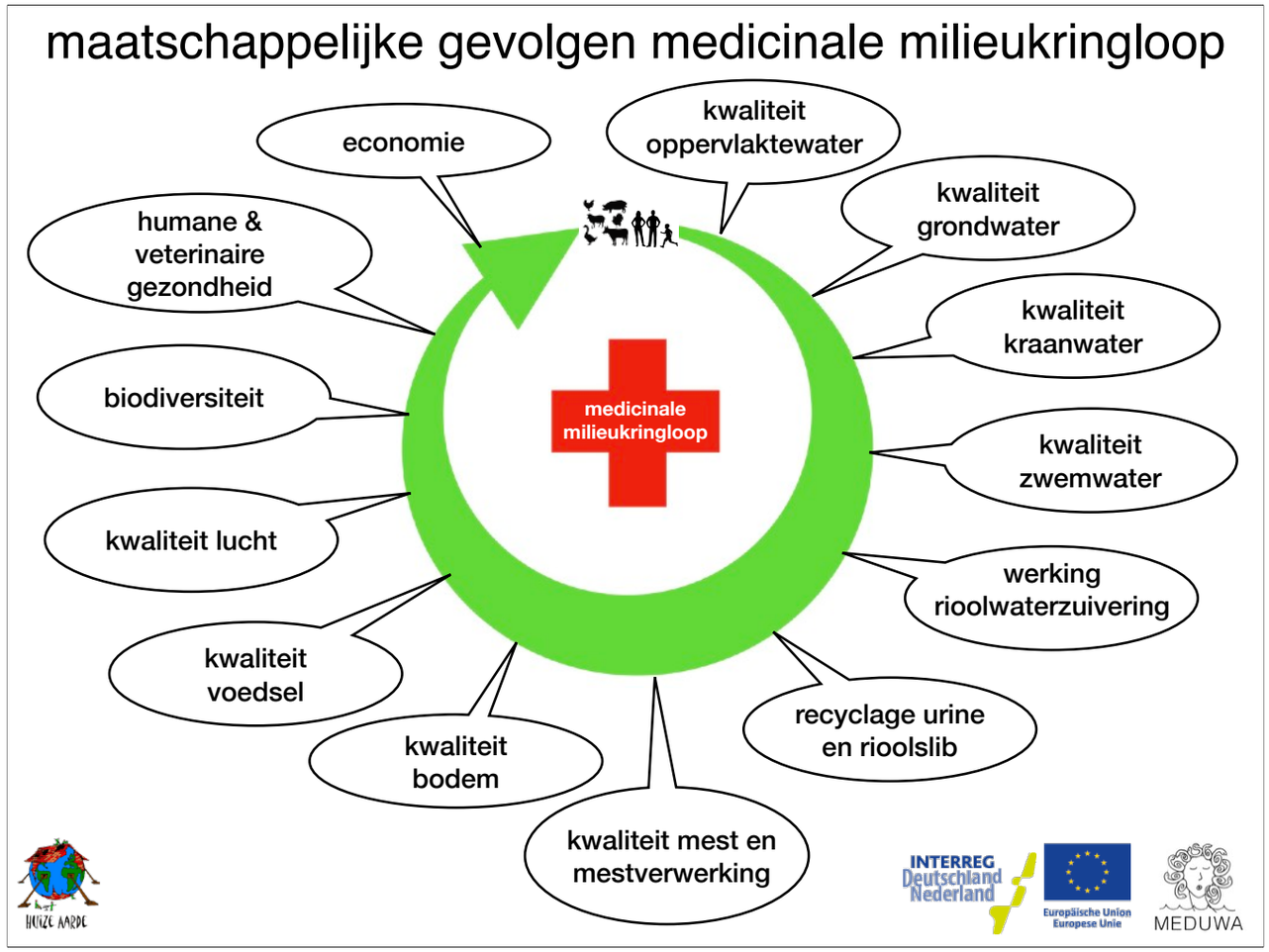


in menselijke embryonale cellen

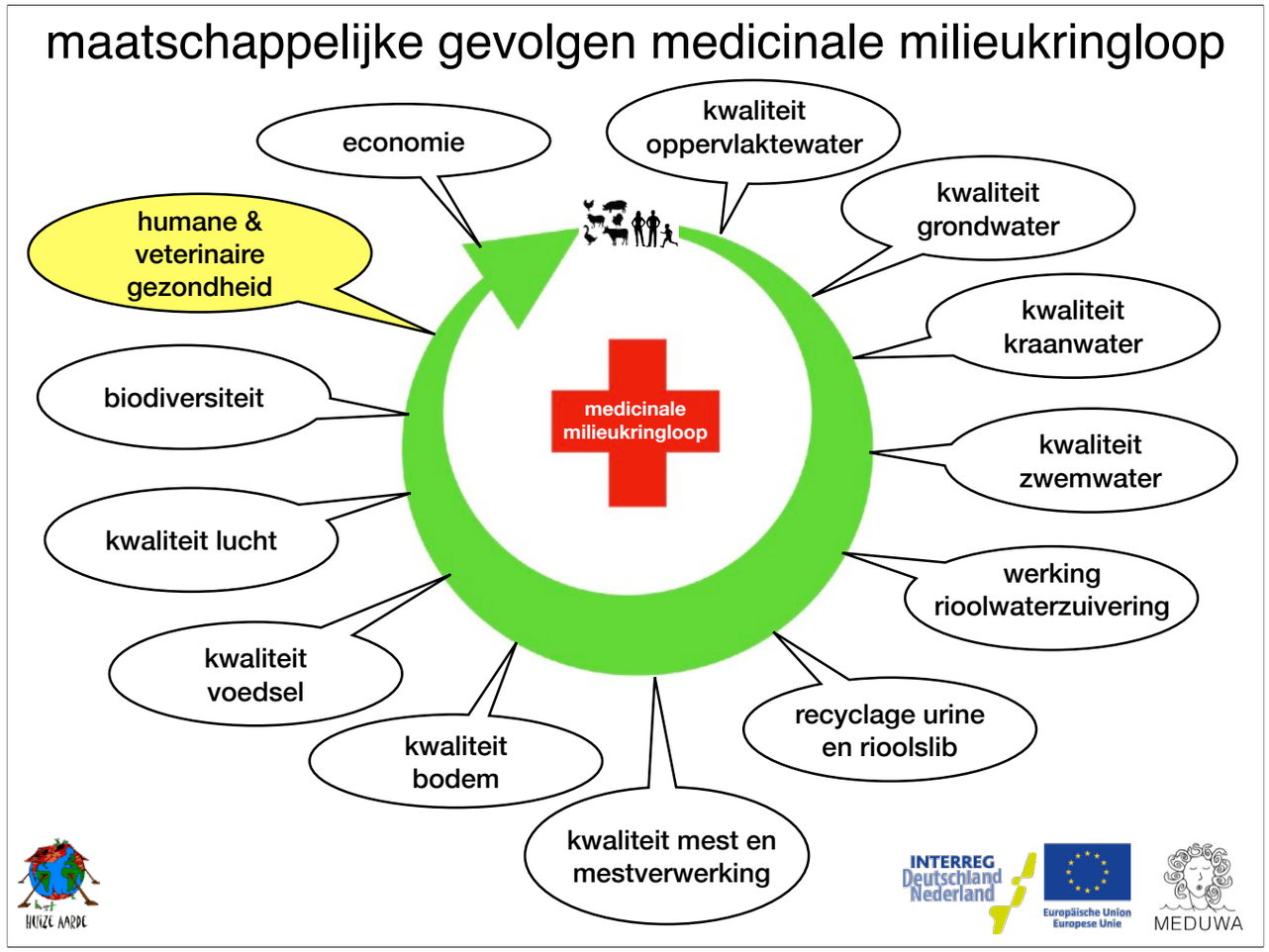
Mengsel van: atenolol, bezafibraat, carbamazepine, cyclofosfamide, ciprofloxacin, furosemide, hydrochlorothiazide, ibuprofen, lincomycine, ofloxacine, ranitidine, salbutamol, en sulfamethoxazol - *elk middel in lage milieu-relevante concentratie*

Pomati F. et al. 2006

Een aanwijzing voor een gezondheidseffect: een cocktail van 13 medicijnen in lage milieu-relevante individuele concentraties versterkt in menselijke embryonale cellen de expressie van GSTP1 genen, gerelateerd aan een verstoorde celdeling. Een effect dat deze middelen in de gebruikte concentraties individueel niet vertoonden.



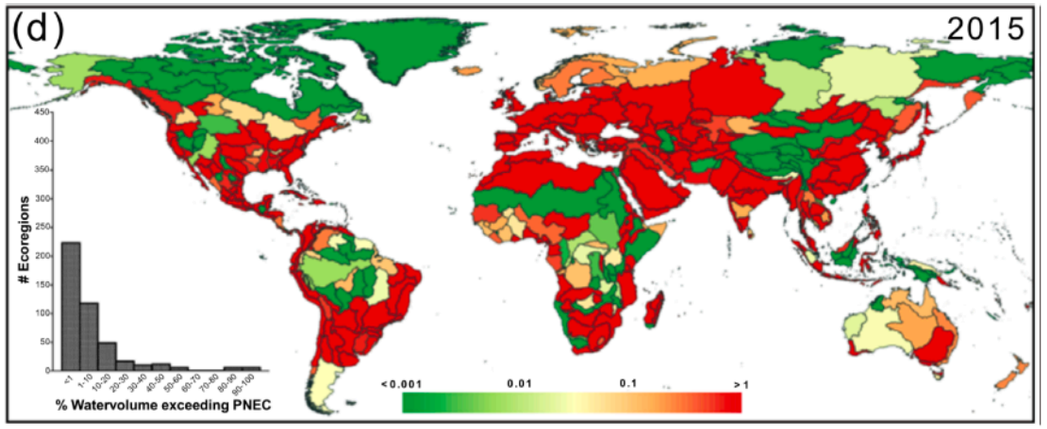
Er zijn vele mogelijke maatschappelijke gevolgen van de medicinale milieukringloop; de meeste zijn in onderzoek nog onderbelicht. In deze presentatie ligt de focus op potentiële gevolgen voor de humane gezondheid en op de gewenste aanpak.



Er zijn vele mogelijke maatschappelijke gevolgen van de medicinale milieukringloop; de meeste zijn in onderzoek nog onderbelicht. In deze presentatie ligt de focus op potentiële gevolgen voor de humane gezondheid en op de gewenste aanpak.

wereldwijde aantasting milieukwaliteit

Toename risico's voor waterleven door emissie van ciprofloxacine



Uitgedrukt als PEC/PNEC-verhouding,
Rik Oldenkamp et al 2019 Environ. Res. Lett. 14 034003

Medicijnen zoals ciprofloxacine vormen in toenemende mate wereldwijd een risico voor de waterecologie.

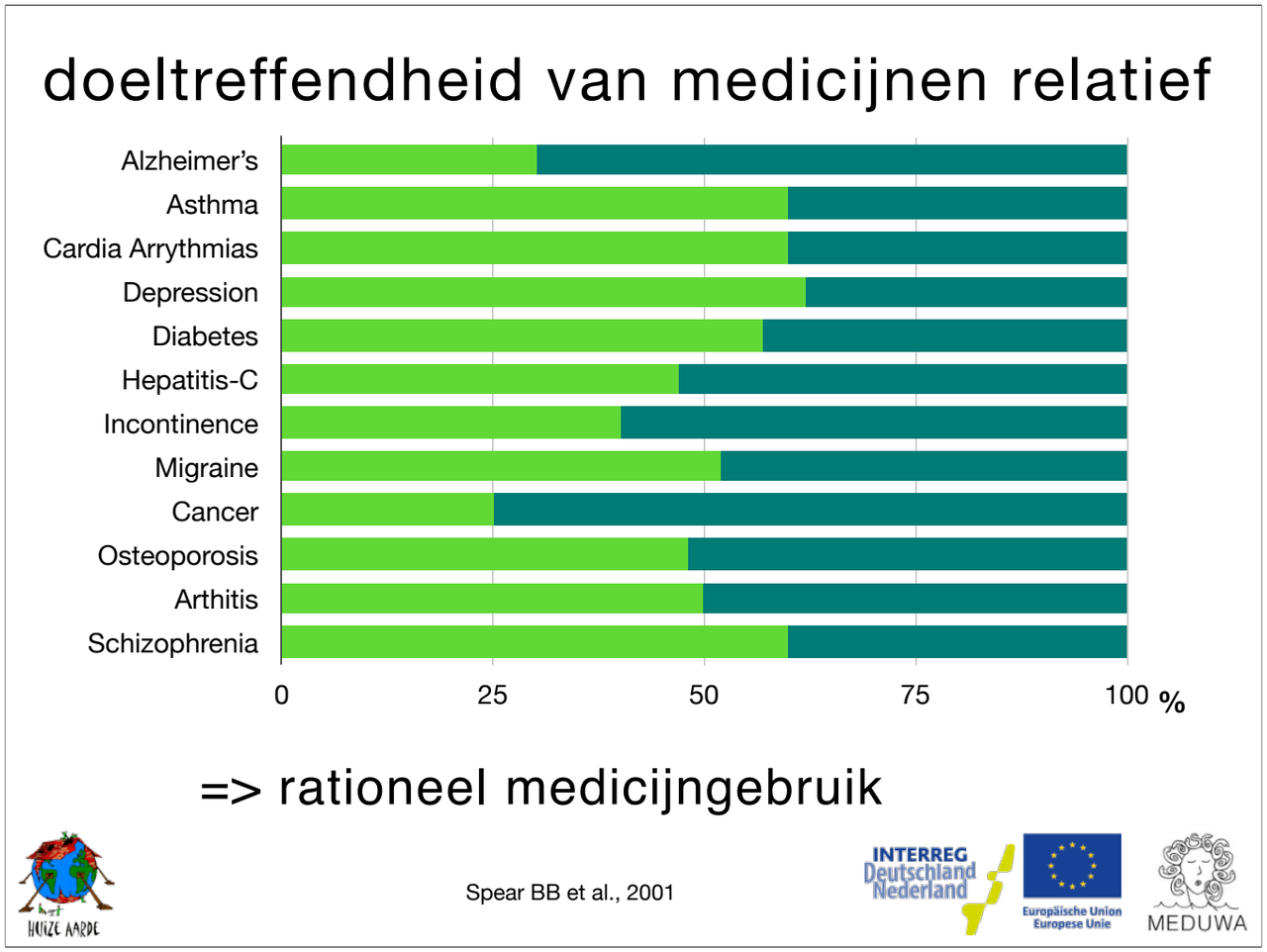
medicijnen: risicovolle stoffen

Schatting jaarlijkse schadegevallen door medicijnen in NL

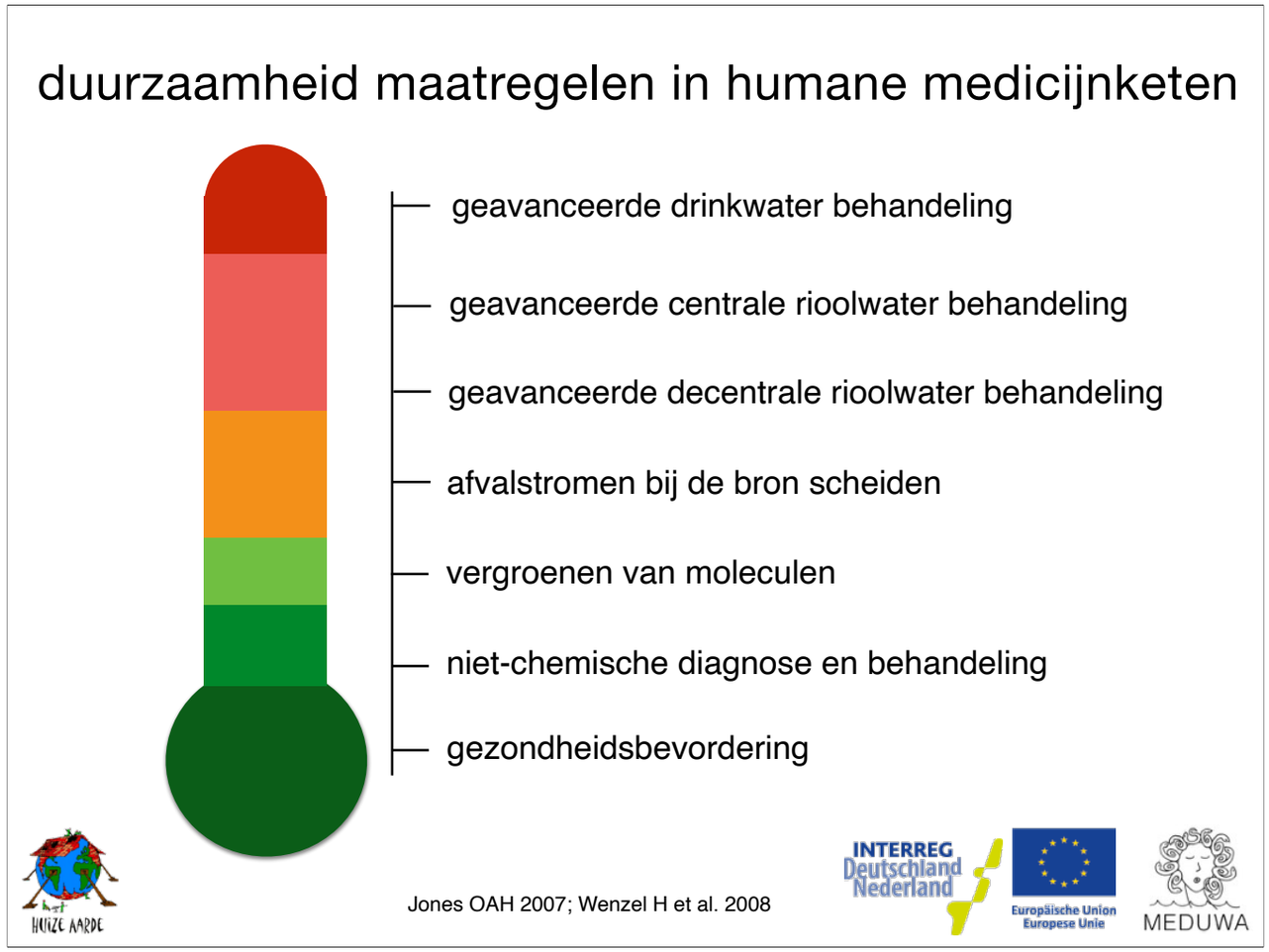
schadecategorie	schadegevallen	doden	blijvende schade
complicaties ziekenhuis	49.000	1.000	1.750
complicaties thuis	8.000	2.825	4.000
vergiftigingen	26.000	?	?
verkeersslachtoffers	1.600	60	?
zelfeuthenasie	1.600	1.600	
zelfmoord	10.000	195	
resistentie	100	150	
totalen	**96.300**	**5.830**	**5.750**

Schattingen op basis van meerdere bronnen, Stg. Huize Aarde 2018 (bronnen op navraag)

De jaarlijkse schade veroorzaakt door medicijnen wordt onderbelicht. gegevens zijn schaars. Hier een grove schatting. In Nederland betreft het zo’n honderdduizend schadegevallen, voornamelijk veroorzaakt door complicaties in het ziekenhuis en vergiftigingen. Het aantal dodelijke slachtoffers ligt rond de zesduizend of hoger, voor de helft veroorzaakt door complicaties thuis.

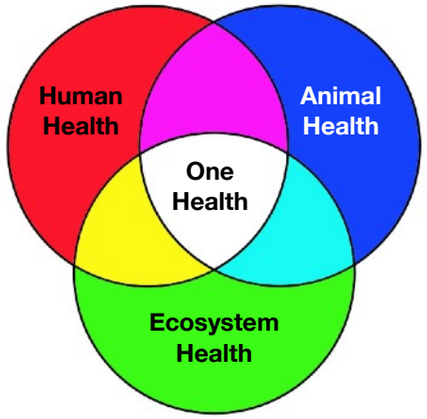


Omdat de effectiviteit van medicijnen voor deze en andere ziekten en kwalen relatief is, maar ze wel altijd bijwerkingen veroorzaken èn in de milieukringloop terechtkomen, zullen we rationeler met deze essentiële moleculen om moeten gaan. Hier ligt op de eerste plaats een taak voor de humane en veterinaire zorgsector, alsmede voor de rest van de samenleving.



Hoe lager mogelijke maatregelen in deze zgn. duurzaamheidsthermometer terechtkomen, hoe effectiever en hoe lager de kosten. OOk worden geen nieuwe afvalstromen gecreëerd. Bijvoorbeeld, high-tech filters werken niet 100%; betreffen deelroutes; hebben hoog energieverbruik, hoge aanschaf- en onderhoudskosten, creëren nieuwe afvalstromen; zijn snel verouderd i.v.m. nieuwe verontreinigingen. Deeloplossingen bijv. enkel aan het eind v.d. pijp creëren schijnveiligheid en zijn weinig duurzaam. Toch zijn meerdere, zo niet alle, maatregelen op meerdere plekken in de levenscyclus van het product, of productketen, nodig om de problematiek binnen afzienbare tijd aan te kunnen pakken. NB groene moleculen betekent nog geen verantwoord medicijngebruik.

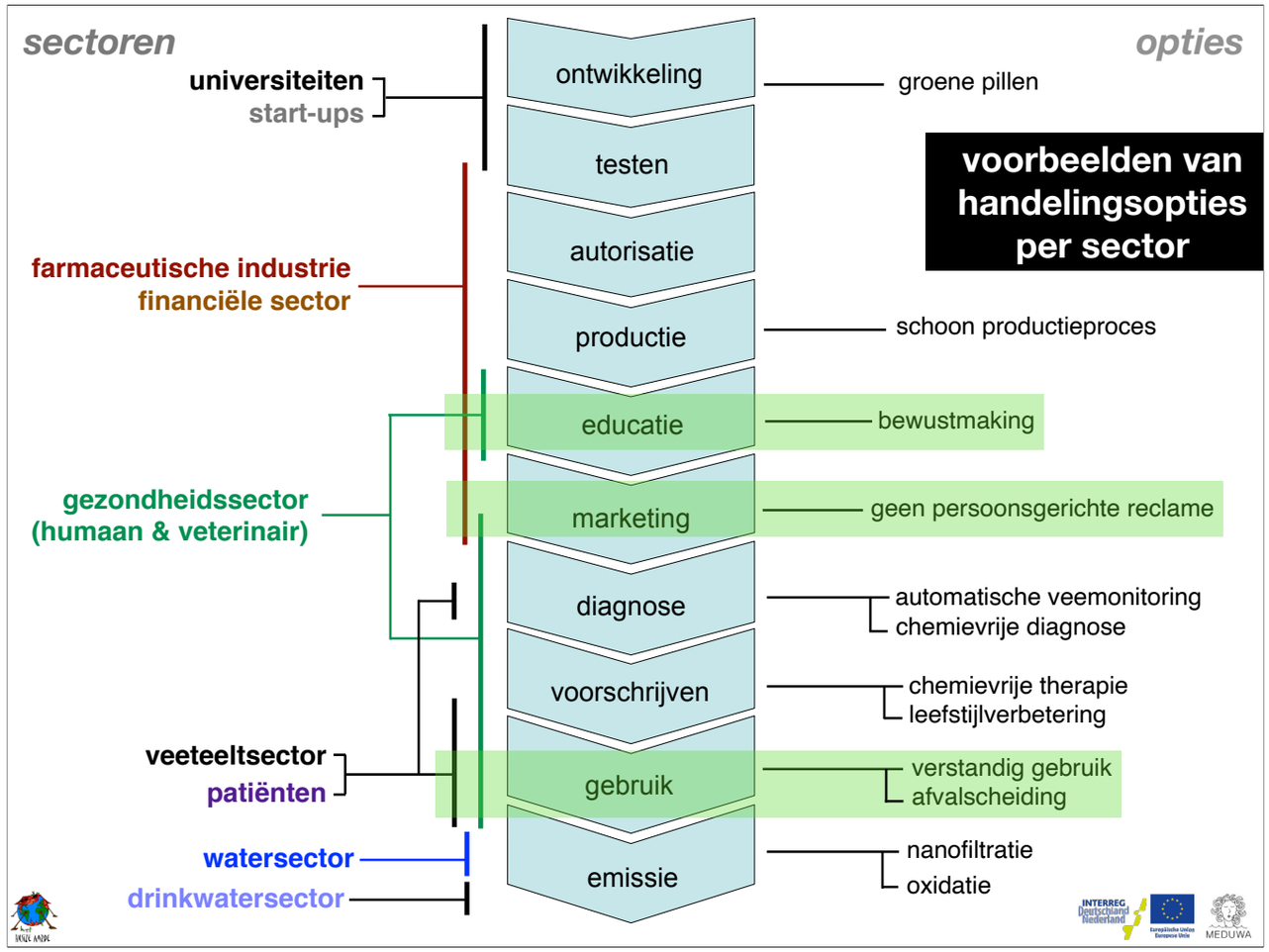
kaders voor beleid en actie



Groene Farmacie

Groene farmacie is gericht op het verkleinen van de maatschappelijke en ecologische voetafdruk van de zorg voor mens en dier.

De milieuvriendelijkheid van een middel of methode kan een extra keuzeargument zijn voor de onderzoeker, producent, verkoper, zorgverlener en zorggebruiker die maatschappelijk en ecologisch verantwoorde zorg beoogt. One-Health, Groene Farmacie en Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen (MVO) kunnen een kader en richtingaanwijzer bieden voor beleid en ontwikkeling van handelingsopties. One Health = erkent de nauwe relatie tussen diergezondheid, menselijke gezondheid en een gezond ecosysteem.



De complexiteit en aard van dit onderwerp vraagt om innovatieve en simultane handelingsopties vanuit verschillende invalshoeken, waarbij maximaal onderling wordt samengewerkt en afgestemd met betrokken actoren. Doordat maatschappelijke sectoren actief zijn op verschillende niveau's in de productketen, zijn voor een integrale aanpak van het vraagstuk bijdragen vanuit meerdere sectoren onontbeerlijk. Succes is afhankelijk van de mate waarin de humane en veterinaire gezondheidssector zich de thematiek toeeigent en daar haar eigen professionals, patiënten en veehouders in meeneemt èn samen weet te werken met andere niet-zorg-sectoren. Pas dan zullen industrie en financiële sector volgen (marktvolgers). Groene farmacie betekent een nieuwe impuls voor maatschappelijke integratie en innovatie.
Lichtgroene balken = werkgebied van de apotheker.

handelingsopties van de groene apotheker

1. Bewustwording/publiekscommunicatie (NL, EU)
2. Rationeel medicijngebruik (NL, EU)
3. Milieu-inclusieve reclame (EU)
4. Thema opnemen in opleiding & training (EU)
5. Effectieve handelingsopties delen (EU)
6. Milieuclassificatie van bestaande middelen (NL)
7. Inkoopbeleid aanpassen (EU)
8. Ontwikkeling van groene medicijnen ((NL), EU)
9. Openbaarheid milieugegevens medicijnen (NL, EU)
10. Preventie en rationeel medicijngebruik (EU)
11. Verpakkingsgrootte aanpassen (EU)
12. Veilige verlenging houdbaarheidsdatum (EU)
13. Hergebruik ongebruikte medicijnen (EU)
14. Kuurgerichte afvalscheiding (NL)
15. Inzamelen ongebruikte medicijnen (NL: apo, EU)

NL: Ketenaanpak Medicijnen uit water (2016)
EU: Strategy on Pharmaceuticals in the Environment (2019)

Nederland met haar “Ketenaanpak Medicijnen uit water” (2016) en haar “Green Deal Duurzame Zorg” (2019); alsook Europa, met haar “Strategy on Pharmaceuticals in the Environment” (2019) en haar “Green Deal” (2019/2020), proberen de zorgsector tot actie te bewegen. De apotheker wordt daarbij veelal nog over het hoofd gezien, terwijl deze medicijnkenner bij uitstek is en om meerdere redenen het voortouw zou moeten nemen in de vergroening van de sector.

medicijnontwikkeling

- benign-by-design medicijnen
- biofarmaceutica
- fytotherapeutica

De maatschappelijk verantwoordde zorgprofessional staat een pallet aan mogelijkheden ter beschikking om de transitie naar milieuvriendelijke medicijnen tot een succes te maken. Naast het chemisch benign-design-medicijn is het biologisch benign-design-medicijn in opkomst: de biofarmaceutica. We kunnen daarnaast teruggrijpen naar de oorsprong van de farmacie: de fytotherapeutica. Het plantenrijk kan ons en komende generaties vele oplossingen bieden, wanneer we in de tussentijd niet de rijke biodiversiteit van deze wereld vernietigen.

criteria groen medicijn

a) hoge selectiviteit, oftewel geringe bijwerkingen

b) geen/weinig interacties met andere andere stoffen

c) geen resistentie-vorming

d) geen vorming van schadelijke omzettingsproducten

e) goed afbreekbaar in milieu, riool- & drinkwaterzuivering

f) geringe (milieu)toxiciteit

Groene medicijnen dienen te voldoen aan meerdere criteria, wat ontwikkeling van nieuwe medicijnen niet vereenvoudigt.

groene medicijnen: utopie of optie

voorbeelden van biologisch afbreekbare medicijnen

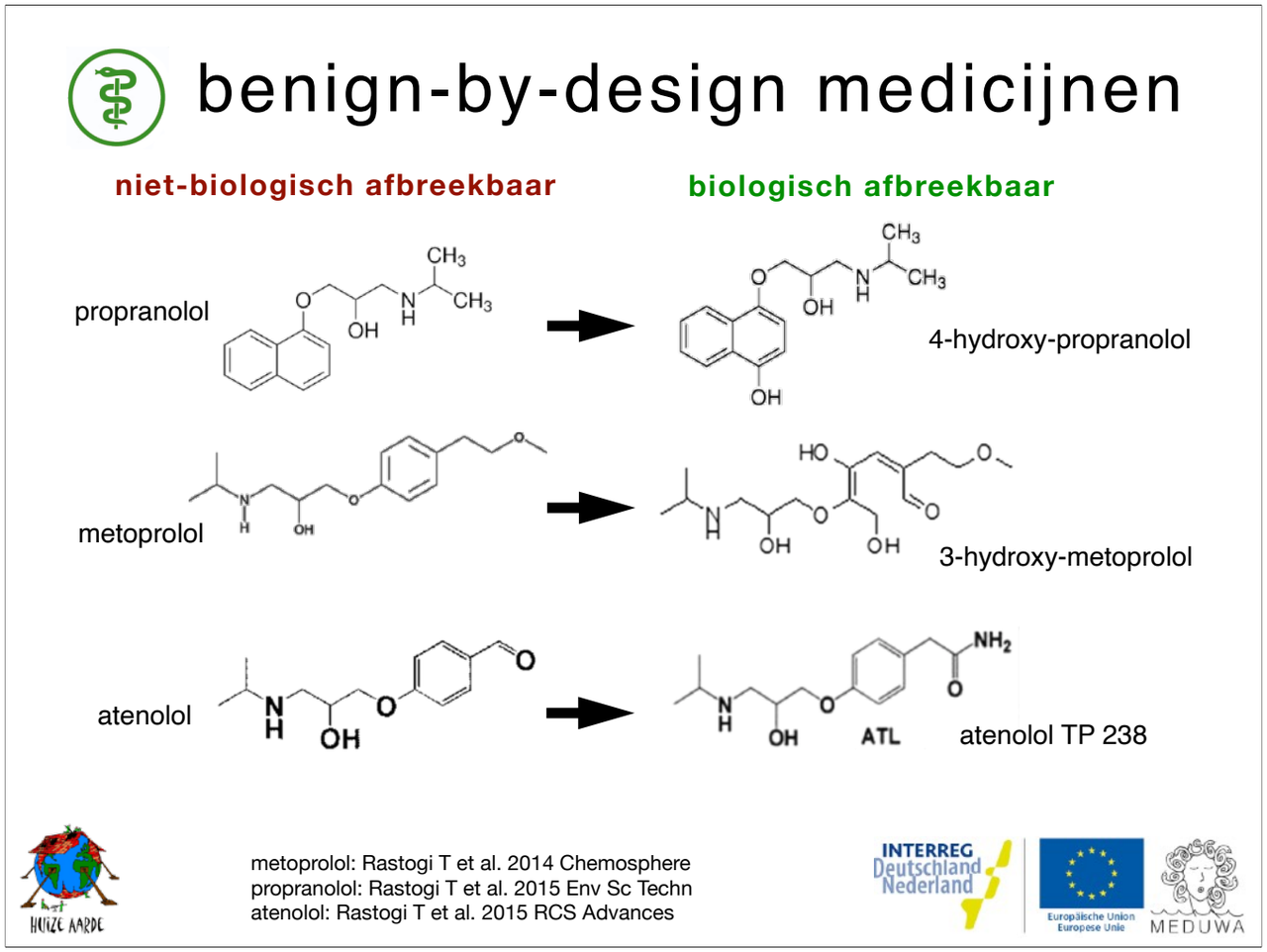
isosorbide dinitraat	> 90%
mesalazine	> 90%
penicilline V	> 90%
piracetam	> 90%
cytarabine	> 90%
acetylsalicylic acid	81%
valproïnezuur	78%
glufosfamide	72%

Kümmerer K. in Kümmerer K. and M. Hempel (Eds.), 2010, Green and Sustainable Pharmacy, Springer.

- Stabiliteit sluit biologische afbreekbaarheid niet uit.
- Biologische afbreekbaarheid kan bewust worden ingebouwd.
- De biologische afbreekbaarheid kan de therapeutische werking verbeteren en de bijwerkingen verminderen.

Voor een overzichtsartikel, zie Pharmaceutisch Weekblad 154 (39): 12-14

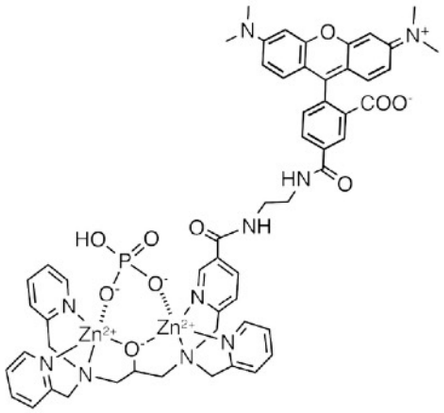
Biologisch afbreekbare of groene medicijnen worden nog vaak als een utopie afgeschilderd, omdat de industrie stabiele moleculen wil. Maar ongeveer 1/3 van de bestaande medicijnen is al biologisch afbreekbaar. Dit laat zien dat stabiliteit van een medicijn hand in hand kan gaan met biologische afbreekbaarheid. Biologische afbreekbaarheid kan bewust worden toegevoegd aan bestaande geneesmiddelen. Het kan tevens de therapeutische werking verbeteren en de bijwerkingen verminderen, zoals is aangetoond met cytarabine en glufosfamide.



Een aantal bètablokkers is ontwikkeld die mogelijk therapeutisch vergelijkbaar of effectiever (door minder bijwerkingen) zijn dan de uitgangsstof, maar waarvan de biologische afbreekbaarheid sterk is verbeterd.

MEDUWA-innovatie

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.

Binnen het MEDUWA project is een biofarmaceutisch medicijn of "biological" ontwikkeld. Het lichaamseigen anti-inflammatoir enzym alkalische fosfatase (AP) wordt gebruikt om een natuurlijk humaan en veterinair medicijn te maken dat na gebruik geen sporen achterlaat in het milieu. AP zou het steroïdengebruik tegen ontstekingen in 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.

groene medicijnen: fytotherapeutica

International Journal of Neuropsychopharmacology, Page 1 of 11. © CINP 2014
doi:10.1017/S1461145714000017

Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine

Siegfried Kasper[1], Markus Gastpar[2], Walter E Müller[3], Hans-Peter Volz[4], Hans-Jürgen Möller[5], Sandra Schläfke[6] and Angelika Dienel[6]

[1] *Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria*
[2] *Fliedner Klinik Berlin, Charlottenstraße 65, 10117 Berlin, Germany*
[3] *Department of Pharmacology, Biocenter Goethe-University, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt, Germany*
[4] *Hospital for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, Germany*
[5] *Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilians University, Nußbaumstraße 7, Munich, Germany*
[6] *Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Straße 4, 76227 Karlsruhe, Germany*

Ook biologisch afbreekbare fytotherapeutische middelen kunnen in dit verband worden ingezet. In deze grote studie werd bijvoorbeeld aangetoond dat een fytotherapeutisch antidepressivum net zo effectief is en minder bijwerkingen heeft dan een persistent industrieel middel.

afvalscheiding

Apotheken kunnen verder ook hulpmiddelen leveren voor het opvangen van urine tijdens een kuur.

dank voor jullie aandacht

nog op-/aanmerkingen of vragen?
schrijf naar: post@huizeaarde.nl