

VVM Café Utrecht 19 juni 2019



door Alfons Uijtewaal & Margarita Amador, Stichting Huize Aarde/EU MEDUWA-project

# inhoud

1. inleiding
2. gezondheidsrisico's
3. oplossingen
4. conclusies & aanbeveling

**inleiding**

# 17 duurzame ontwikkelingsdoelen (SDG's)

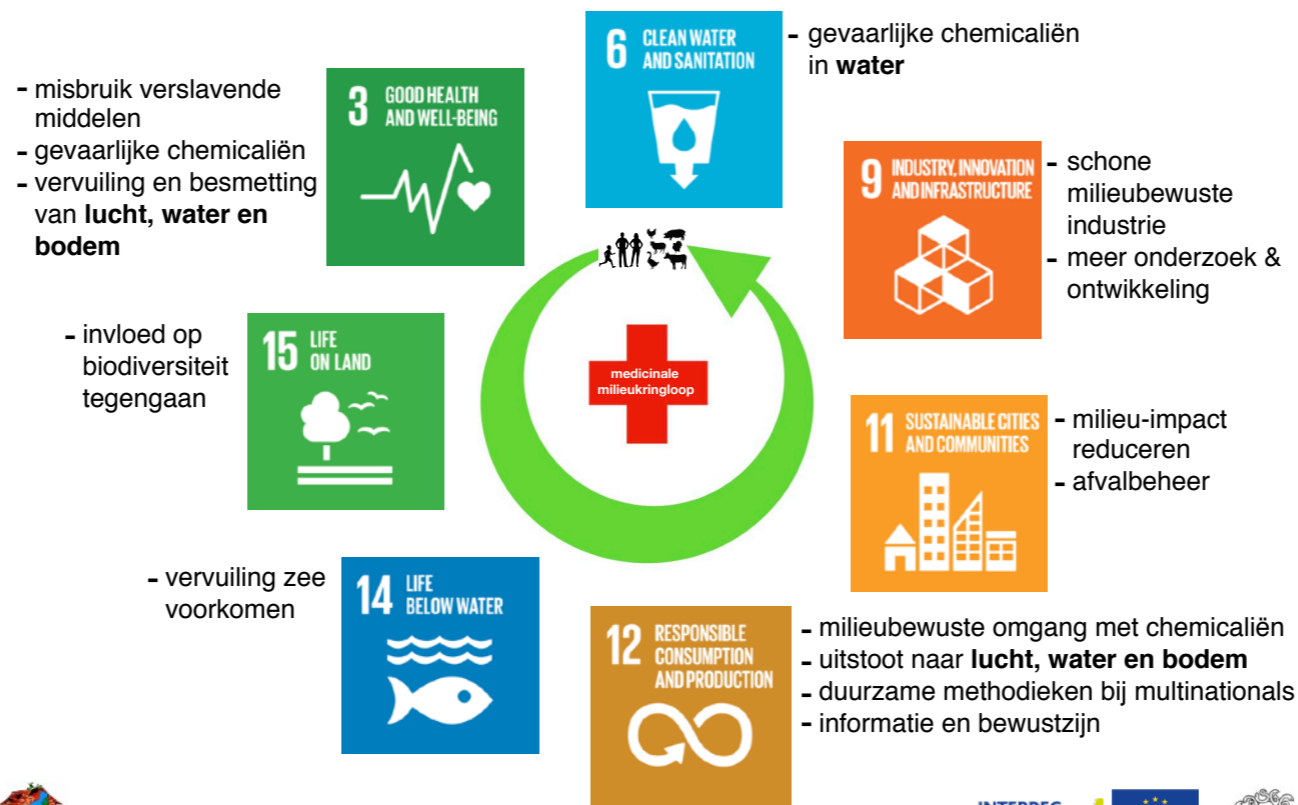


<https://www.sdgnerland.nl>



Materiële en immateriële verkwisting zijn bijwerkingen van ons ontwikkelingsmodel. Ter correctie van deze bijwerkingen zijn in 2015 17 actiegebieden of Sustainable Development Goals (SDG's) geformuleerd. De doelen zijn in feite een herhaling van doelen en acties uit de VN Agenda voor duurzame ontwikkeling in de 21e eeuw uit 1992. Inbedding van het thema medicinale milieukringloop in mondiaal beleid voor een duurzame samenleving, zoals de duurzame ontwikkelingsdoelen van de Verenigde Naties, is van strategisch belang.

# medicinale milieukringloop onderdeel 7 SDG's

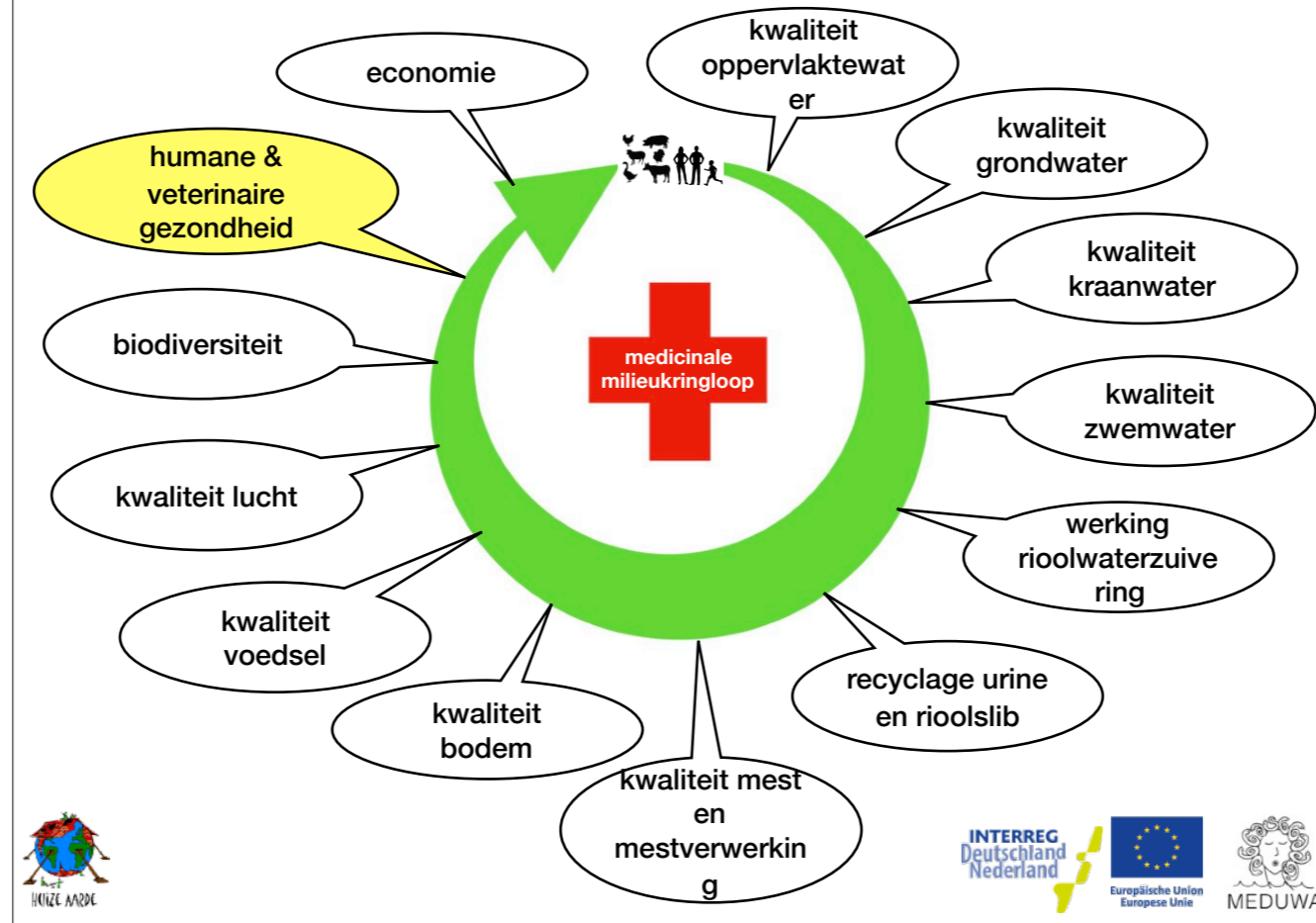


(Uijtewaal AAC en MR Amador, publicatie in voorbereiding)



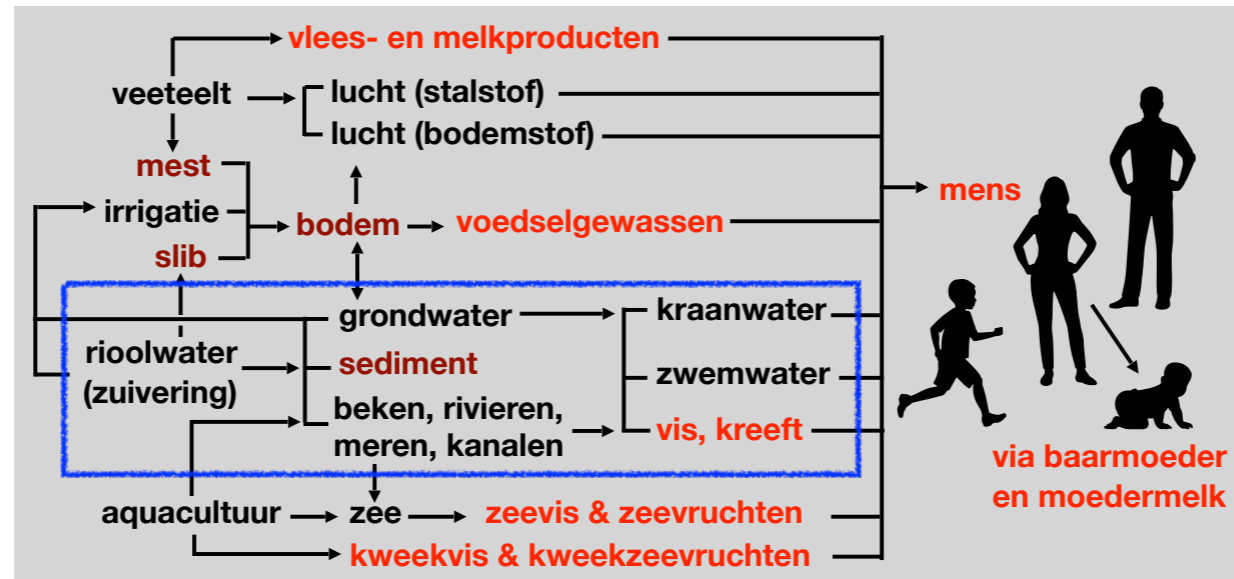
De Europese Commissie hangt het thema op aan SDG 6 (Schoon water en sanitatie) omdat waterkwaliteit daarin wordt genoemd. Toch raakt het onderwerp meerdere SDG's. Voor de oplossing van de medische milieukringloop bieden SDG 3 (Goede gezondheid en welzijn, met name de subdoelen rond misbruik van verslavende middelen en gevaarlijke chemicaliën; en tegengaan vervuiling en besmetting lucht, water en bodem), 9 (Industrie, innovatie en infrastructuur, met name subdoelen rond milieubewuste industrie, onderzoek en ontwikkeling), 11 (Duurzame steden en gemeenschappen, met name subdoel betreffende afvalbeheer), 12 (Verantwoorde consumptie en productie, en wel subdoelen Milieubewuste omgang met chemicaliën; Duurzame methodieken bij internationale ondernemingen; alsmede Informatie en bewustzijn) een geschikt kader. Omdat tegengaan van verontreiniging van lucht, bodem en water daarin expliciet wordt genoemd, en meerdere handelingsrichtingen worden gegeven, sluit de thematiek als geheel het beste aan bij doelen 3 en 12.

# maatschappelijke gevolgen medicinale milieukringloop



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.

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



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



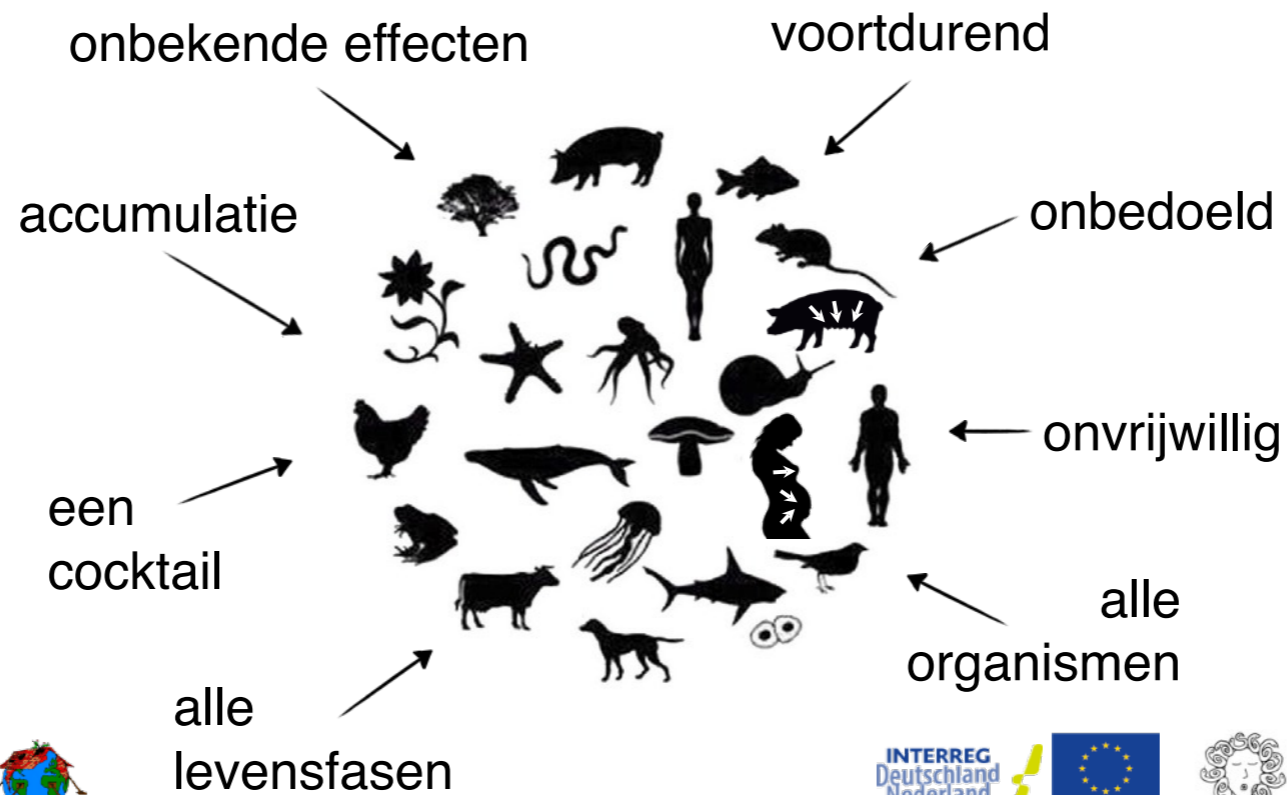
Blootstellingsroutes van de mens zijn er legio. De nadruk ligt tot op heden veelal op water (zie blauw vak). De bodem-voedsel-route is waarschijnlijk van grotere impact op de gezondheid. Blootstelling is soms tijdelijk (embryonale fase, zwemactiviteit), meestal voortdurend. In milieu en organisme vindt accumulatie plaats. Dit belangrijke aspect wordt in risico-beoordelingen nog zelden meegewogen. Totaal-blootstelling is in literatuur nog niet gekwantificeerd.

# gezondheidsrisico's

De kennis van de gezondheidseffecten van de medische milieukringloop is beperkt en verspreid. In deze presentatie leggen we de nadruk op twee doorslaggevende aspecten van de medische milieukringloop: hormoonverstoring en antimicrobiële resistentie.



# milieublootstelling $\neq$ therapeutische dosis



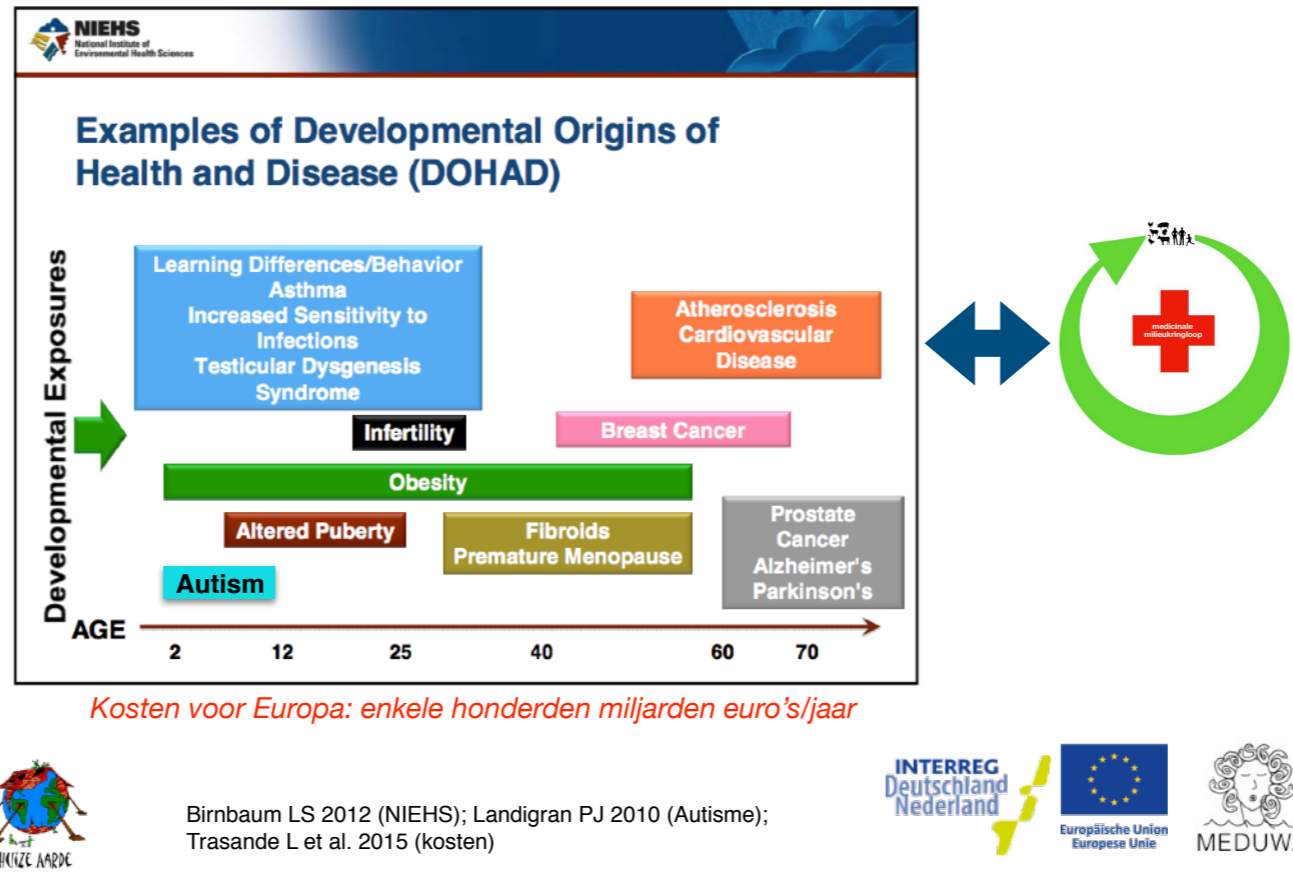
Lage concentraties zijn toxicologisch niet te vergelijken met een therapeutische dosis. Toch wordt regelmatig de blootstelling van de mens via het milieu vergeleken met een therapeutische dosis. Vervolgens wordt geconcludeerd dat de blootstelling wel meevalt. Een dergelijke vergelijking is (eco)toxicologisch discutabel. 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 die kunnen accumuleren, met tot op heden vooral onbekende effecten. Voor medicijnen met een hormoonverstorende kunnen de huidige lage milieuconcentraties reeds te hoog.

# EDC's



hormoonverstoorders,  
hackers van de biochemische communicatie

# maatschappelijke gevolgen van hormoonverstorende stoffen



Een grote verscheidenheid aan chronische ziekten en anomalieën vindt haar oorsprong in blootstelling aan hormoonverstorende stoffen tijdens de embryonale fase. Deze stoffen zijn verantwoordelijk voor een lagere levenskwaliteit vanaf jonge leeftijd. Voor Europa betekent de door hormoonverstoorders veroorzaakte ziektelast een kostenpost van enkele honderden miljarden euro's per jaar (Trasande L et al. 2015). Tevens intensiveren deze ziekten en kwalen medicijngebruik, en daarmee een hogere verontreiniging van voedsel en water met mogelijk hormoonverstorende stoffen (viciëuze cirkel).

# nultolerantie voor EDC's



EP, 13 maart 2013: "ED's should be regarded as 'non-threshold' substances"



<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2013-0091+0+DOC+XML+V0//EN>

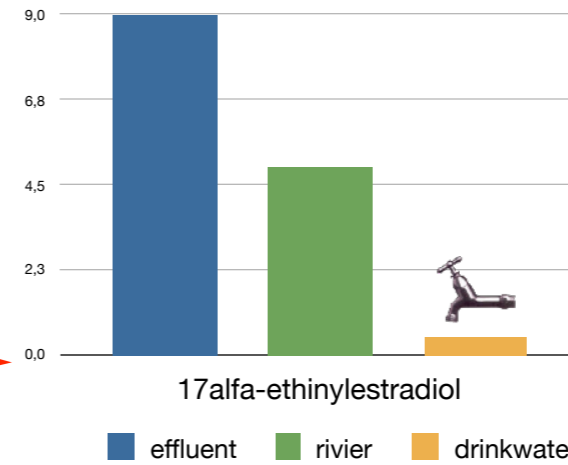


Het Europese Parlement heeft in maart 2013 hormoonverstorende stoffen hoog op de agenda gezet. Voor deze stoffen zal volgens het parlement geen milieudrempel moeten gelden.

# pilhormoon EE2 in kraanwater

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
<b>17alfa-ethinylestradiol</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>



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



Purdom CE et al 1994; Kuch HM and K Ballschmiter 2001

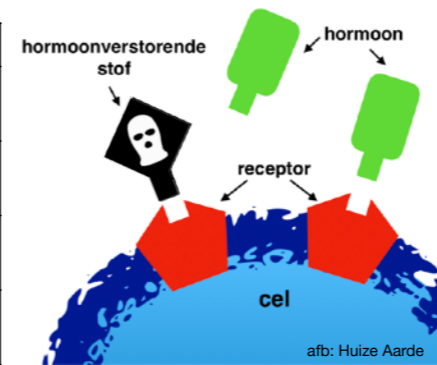


Met een bijzonder gevoelige techniek zijn door de Universiteit van Ulm enkele antropogene hormonen en hormoonachtige stoffen in effluent, rivierwater en drinkwater aangetoond. Het pilhormoon ethinylestradiol of EE2 werd in effluent, rivierwater en in kraanwater gevonden. De concentratie in kraanwater was nog steeds voldoende voor feminisatie van mannelijke vissen.

# 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 propranolol	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).

## van hormonale effecten verdachte medicijnen in Nederlandse drinkwater(bronnen)

medicijnen in kraanwater	medicijngroep	% (n=42)
fenazon	pijnstillers	19
sulfamethoxazol	antibioticum	10
carbamazepine	anti-epilepticum	10
clofibrinezuur	hart- en vaatmiddel	7
chloramfenicol (?)	antibioticum	5
metoprolol	hart- en vaatmiddel	5
bezafibraat	hart- en vaatmiddel	5
diclofenac	pijnstillers	5
fenofibraat	hart- en vaatmiddel	5
ibuprofen	pijnstillers	2
paracetamol	pijnstillers	2
fluoxetine	antidepressivum	2

*echter:*

*\* hoge detectielimieten*

*\* geen metabolieten*



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



Van hormoonverstoring verdachte medicijnen worden ook in Nederlands kraanwater aangetroffen. NB De percentages zullen aanzienlijk hoger komen te liggen wanneer de gehanteerde hoge detectielimieten naar beneden worden gebracht en wanneer ook meer metabolieten in de analyses worden meegenomen.

# 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 Salvetat	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 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 Salvetat	Source Royale
Conseillée pour les nourrissons	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Molécules trouvées	Buflomédil (médicament)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène Naftidrofuryl (médicaments)	Hydroxyatrazine (pesticide)	Atrazine (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Atrazine (pesticide)	Oxadixyl (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène (médicament)

Les marques sont classées par ordre alphabétique.

- 3 soorten medicijnen (tamoxifen, buflomedil, naftidrofuryl) in 10/37 merken gevonden
- in 5/10 merken anti(borst)kankermiddel tamoxifen
- identieke e.a. medicijnen en pesticiden in leidingwater (8/10 gemeenten verontreinigd)



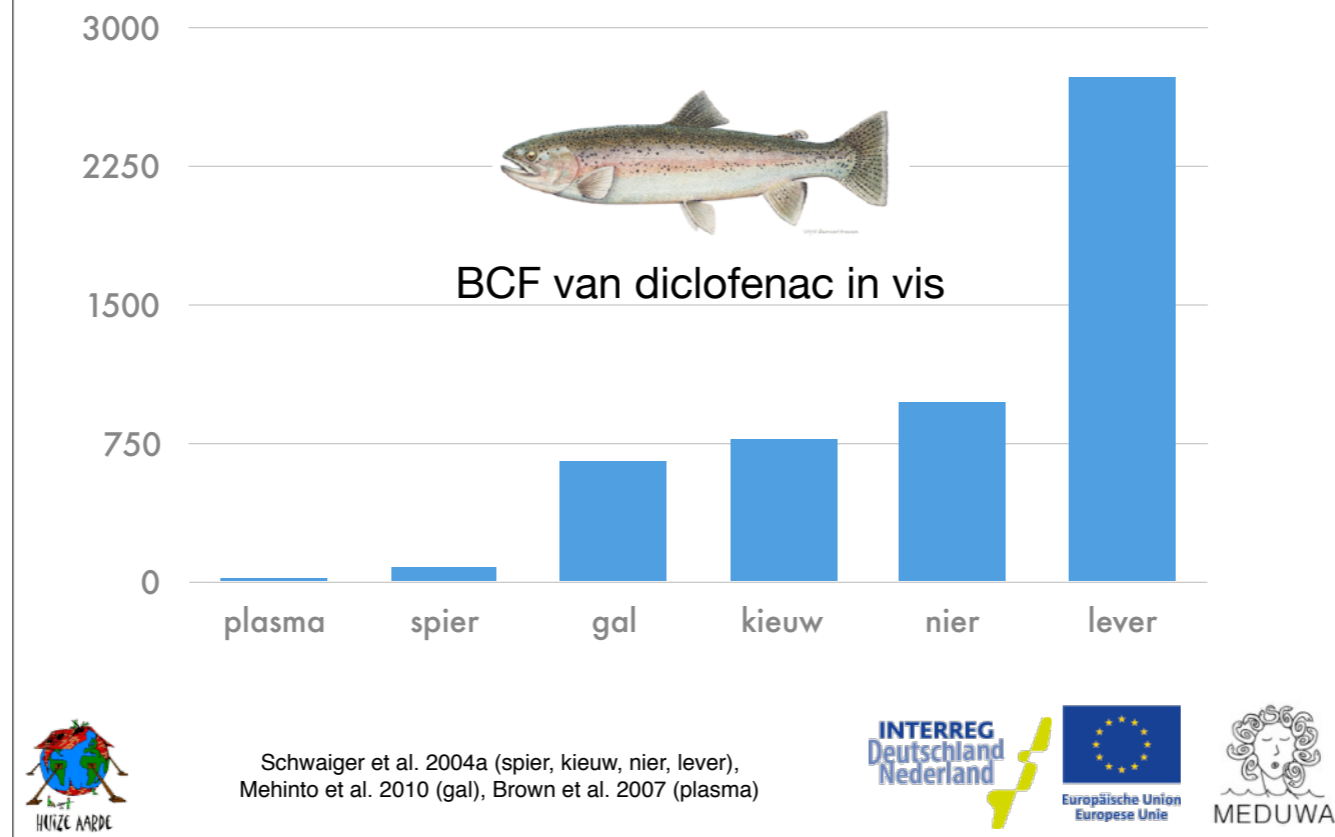
60 Millions de consommateurs no 481, 2013



In Frankrijk vond men bij 5/37 verschillende merken mineraalwater het, mogelijk hormoonversturende, anitborstkankermiddel tamoxifen. Ook in 8 van de 10 onderzochte gemeenten trof men deze en andere verontreinigingen in kraanwater aan.

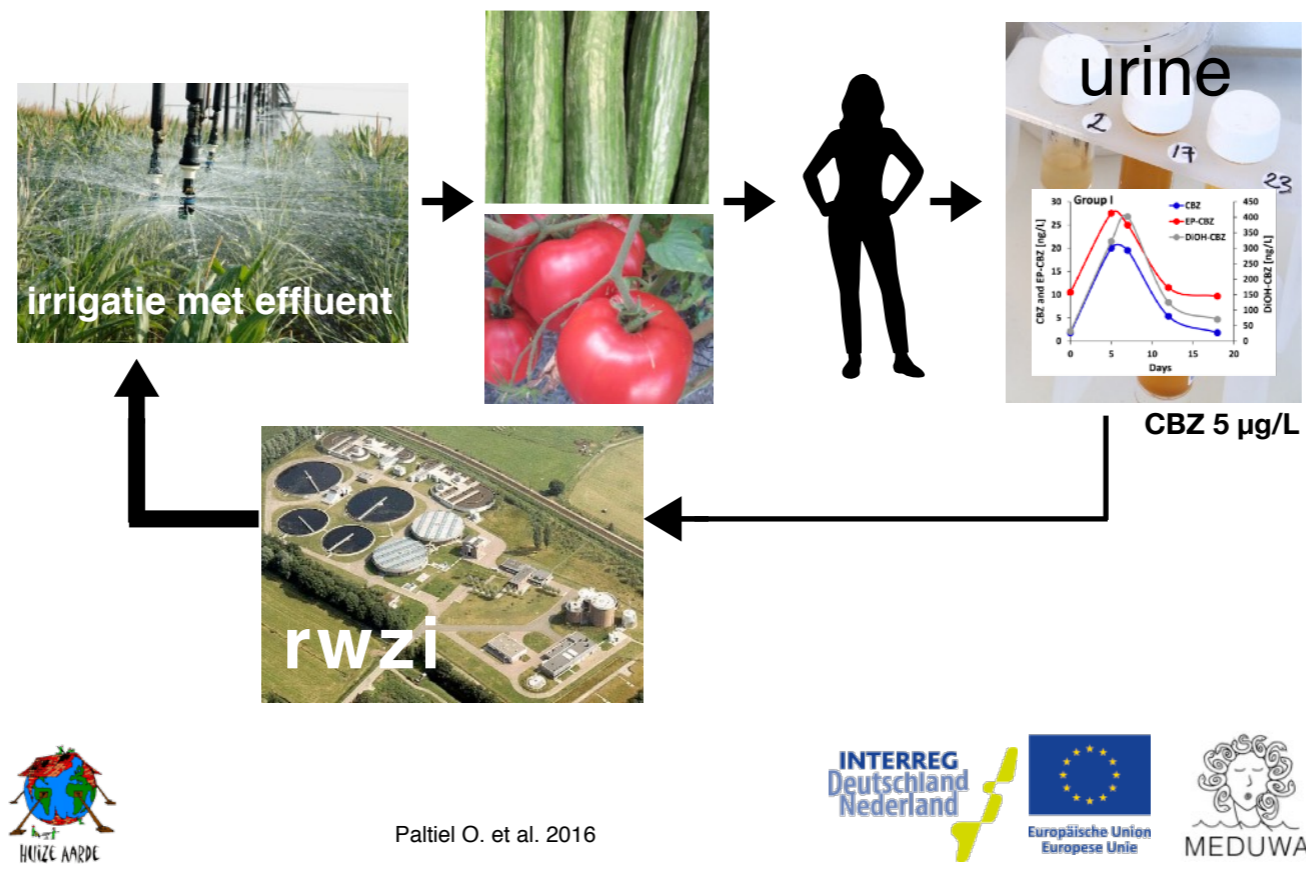


# weefselafhankelijke accumulatie in organisme



Opgenomen medicijnen worden niet evenredig over het organisme verspreid; ophoping verschilt per type weefsel. Blootstelling is hierdoor hoger dan de lage milieuconcentraties doen vermoeden. 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.

# carbamazepine in urine gezonde mensen

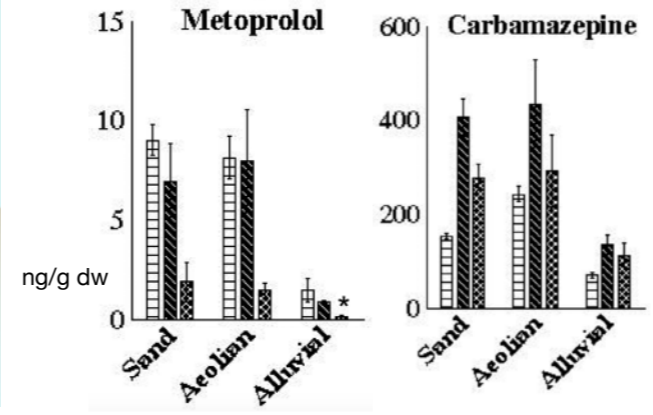
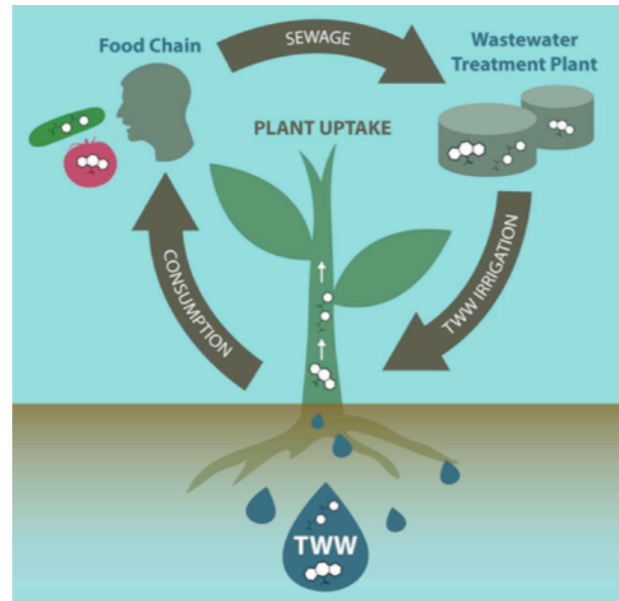


Paltiel O. et al. 2016



In een groente- en fruit-exporterend land bevatte het merendeel van de komkommers, wortelen en tomaten die in een supermarkt werden gekocht carbamazepine. In een controletest bleken gezonde personen, die met effluent geïrrigeerde groentes als komkommer, sla en tomaten consumeerden, rond de 0,5 µg/L carbamazepine, inclusief deels therapeutisch actieve metabolieten van dit middel, in de urine te hebben. Daarentegen werd het middel niet of nauwelijks aangetroffen in urine van testpersonen die met schoonwater geïrrigeerde groente consumeerden. Geconcludeerd werd dat de verontreinigingen in de groente werd veroorzaakt door irrigatie met effluent. NB na uitscheiding komen ook deze contaminanten weer in de rwzi terecht en beginnen ze aan een nieuwe cyclus.

# opname medicijnen door voedselgewassen verschilt per bodemtype

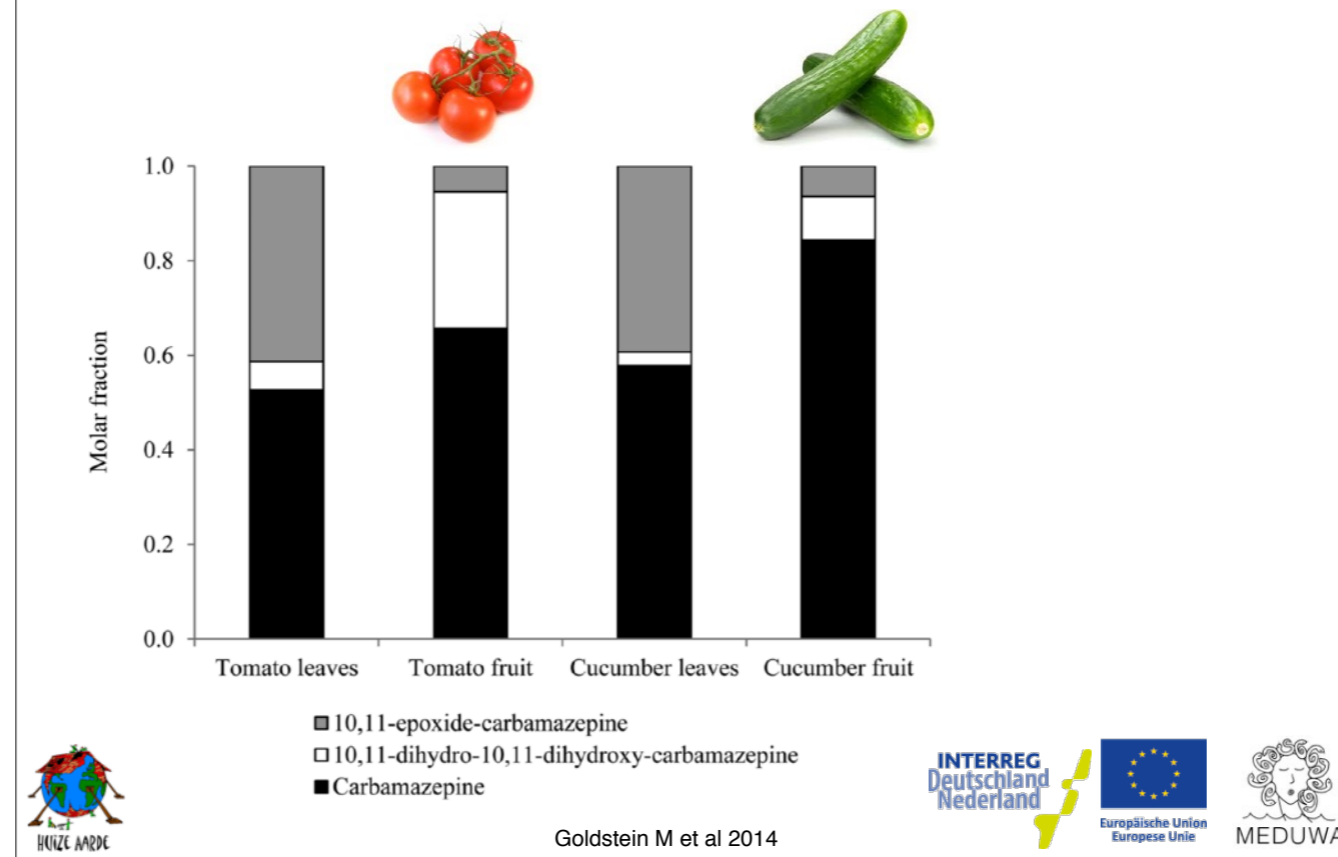


Goldstein M et al 2014: opname uit geïrrigeerd effluent (TWW= treated waste water) door komkommer



Opname en accumulatie van hormoonverstoring verdachte medicijnen als metoprolol en carbamazepine uit effluenthoudend irrigatiewater is afhankelijk van de bodem.

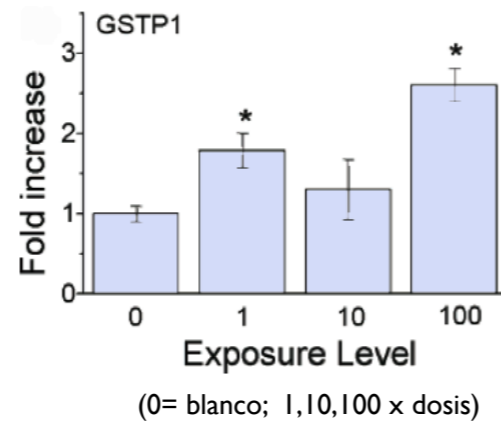
## verdeling CBZ-metabolieten verschilt tussen gewas en weefsels



In de planten worden medicijnen als CBZ voor een gedeelte gemetaboliseerd in andere persistente deels nog steeds therapeutisch actieve moleculen. De verdeling van deze metabolieten verschilt per weefsel.

# medicijnmengsel verstoort celdeling

expressie van genen gerelateerd aan  
verstoorde celdeling



in menselijke embryonale cellen

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



Pomati F. et al. 2006



Een cocktail van 13, grotendeels (8/13) van hormoonverstoring verdachte, medicijnen versterkt in lage milieurelevante individuele concentraties in menselijke embryonale cellen de expressie van genen die zijn gerelateerd aan een verstoorde celdeling. Een effect dat deze middelen in de gebruikte concentraties individueel niet vertoonden.

# medicijnmengsel gerelateerd aan neurologische schade



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

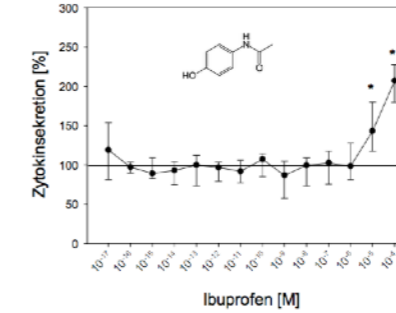
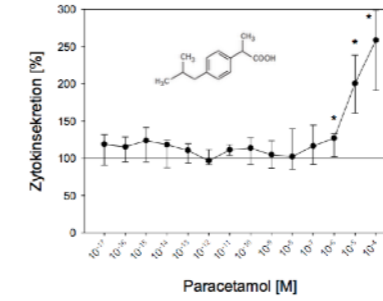
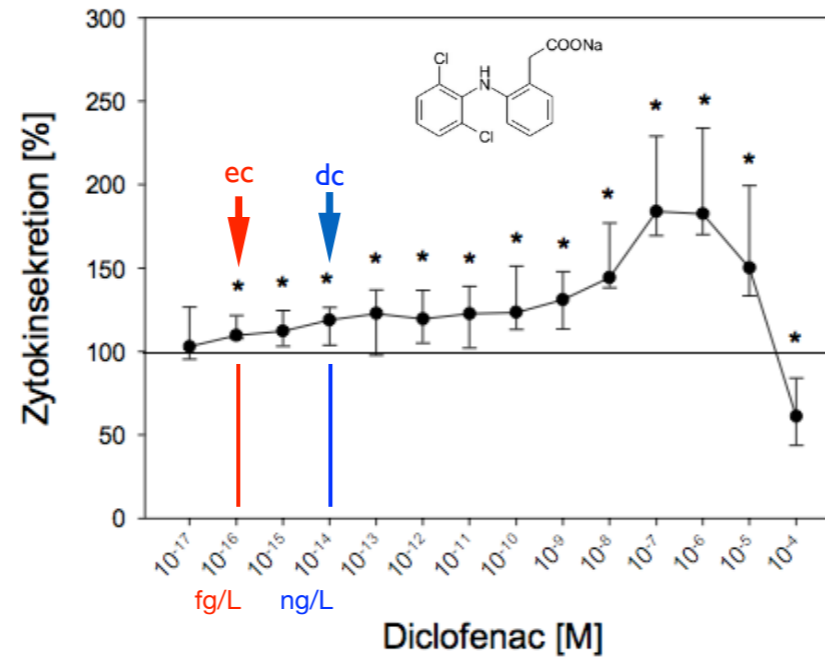


Thomas M.A. & R.D. Klapser 2012; Kaushik G. et al. 2016



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

# DFC immunreactie in bloedcellen



De effectconcentratie (ec) van DFC ligt 100x lager dan de DFC drinkwater-concentratie (dc)



Tammer B et al. 2006 (poster)



Diclofenac toont in concentraties vanaf enkele tientallen femtogrammen per liter, een immunreactie in bloedcellen van gezonde volwassen mensen. Bij paracetamol en ibuprofen wordt deze reactie pas bij hogere concentraties gezien. De effectconcentratie (ec) van diclofenac ligt 100 keer lager dan de concentraties die van dit middel in Nederlands drinkwater (dc) worden aangetroffen. Het is niet ondenkbaar dat chronische blootstelling aan milieumedicijnen tot verstoring van het immuunsysteem kan leiden.

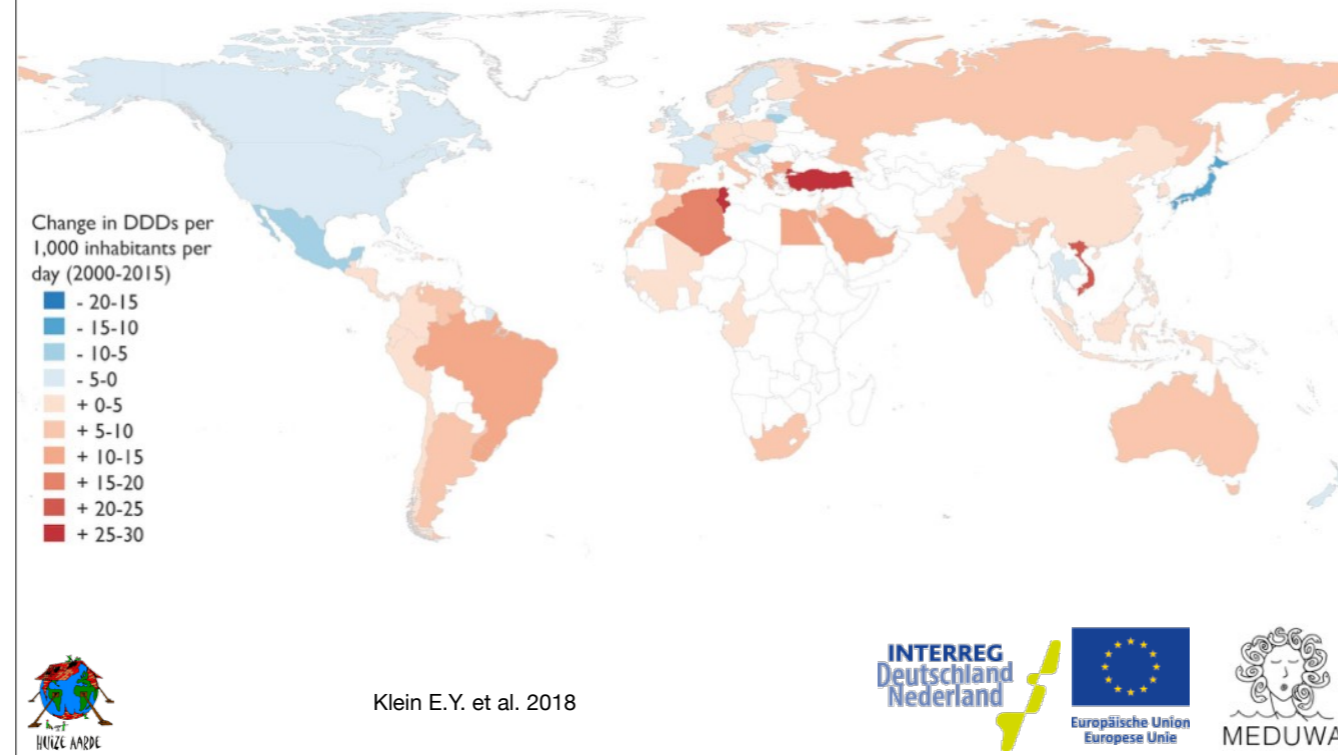
# AMR



Een andere kritische keerzijde van de medische milieukringloop is de kringloop van micro-organismen, zoals virussen, schimmels, bacteriën, die tijdens de behandeling van mens en dier multiresistentie hebben opgebouwd. Multi-resistente micro-organismen verspreiden zich snel over grote afstanden en bereiken mensen op meerdere manieren. Hierdoor neemt de werkzaamheid van antimicrobiële middelen wereldwijd af. Ze worden nutteloos. Ziekten zoals TBC, HIV, longontsteking zijn niet meer behandelbaar. Ingrepen met een hoog infectierisico zoals orgaantransplantaties, openhartoperaties en keizersneden; en antikanker- en HIV-behandelingen worden te riskant (AMR Review 2014 & 2016).

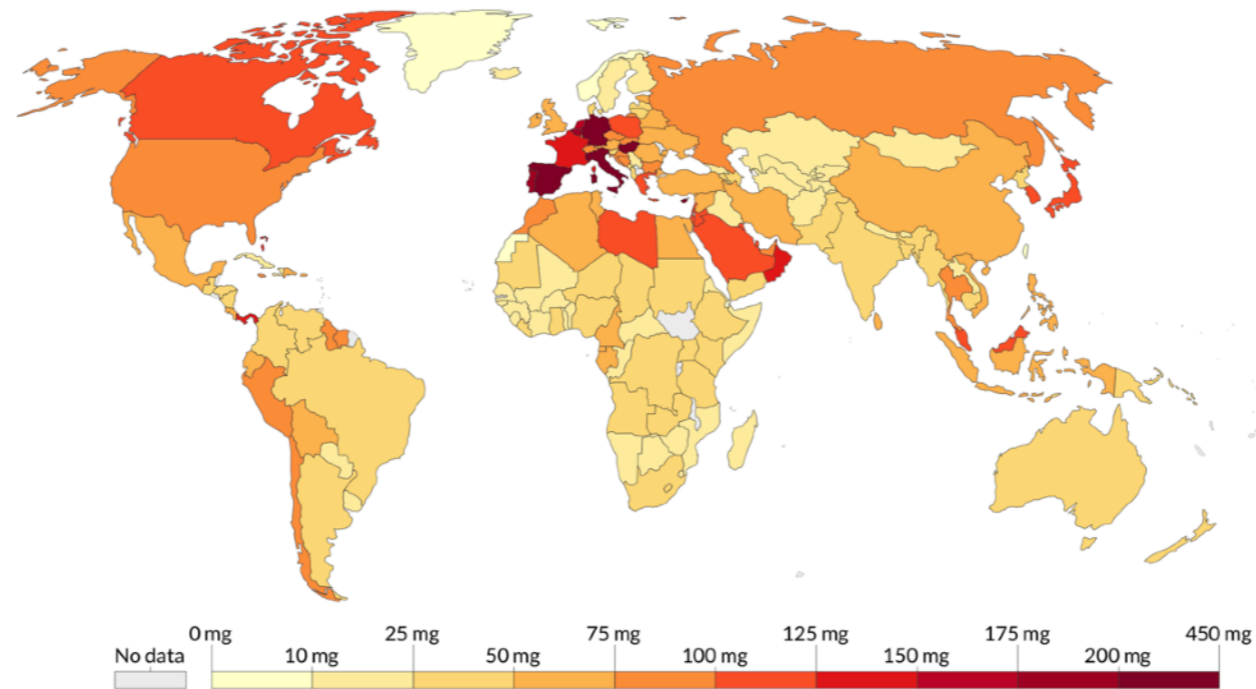


# toename mondiaal humaan antibioticagebruik 2000 - 2015



Humaan antibioticagebruik neemt sterk toe in lagelonenlanden door bevolkingsaanwas en hogere lonen, en zal blijven toenemen omdat lonen stijgen. Deze toename in medicijngebruik zal verstrekt worden door de toegenomen antibioticaresistentie (vicioze cirkel). Nieuwe resistenties, ontstaan in zogenaamde hotspots verspreiden zich snel over de wereld. De meeste antibiotica worden verkeerd gebruikt en verbeteren de gezondheid niet. Rationeel gebruik van deze levensreddende moleculen en vaccinaties kunnen het tij keren (Klein E.Y. et al. 2018).

# veterinair antibioticagebruik wereld



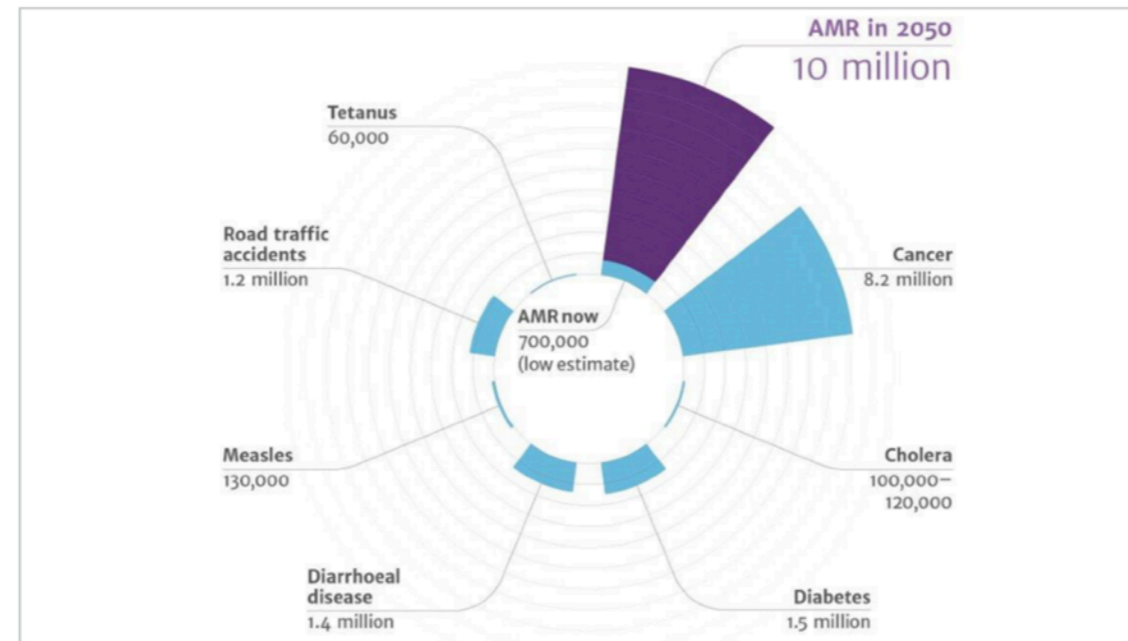
Boeckel van T. P. et al. 2015

Interactieve link met antibioticagebruik per Population Corrected Unit:  
<https://ourworldindata.org/antibiotic-resistance-from-livestock#global-use-of-antibiotics-for-livestock>



Veterinair antibioticagebruik zal naar schatting met 67% toenemen van ruim 63.000 in 2010 tot ruim 100.000 ton in 2030. In landen als Brazilië, Rusland, India, China en Zuid Afrika zal de toename gedurende deze periode zelfs 99% bedragen, wegens intensivering van de landbouw. Regulering is in deze en andere landen afwezig. Intensieve landbouw is geassocieerd met microbiële multi-resistentie, ontstaan en verspreiding van infectieuze ziekten (bij dier en mens), water- en bodemverontreiniging, afname van biodiversiteit, verminderde voedingswaarde, klimaatverandering, en excessief waterverbruik. Al deze keerzijden wegen niet op tegen voordelen van verhoogde productiviteit. NB deze studie is exclusief aquacultuur met extreem hoog antibioticagebruik: tot 1400 mg/PCU (Boeckel van T.P. et al. 2015).

## doden/jaar door microbiële resistentie is in 2050 gelijk aan alle andere doodsoorzaken tezamen



*cumulatieve kosten in 2050: \$ 100.000.000.000.000 (100 biljoen dollar)*

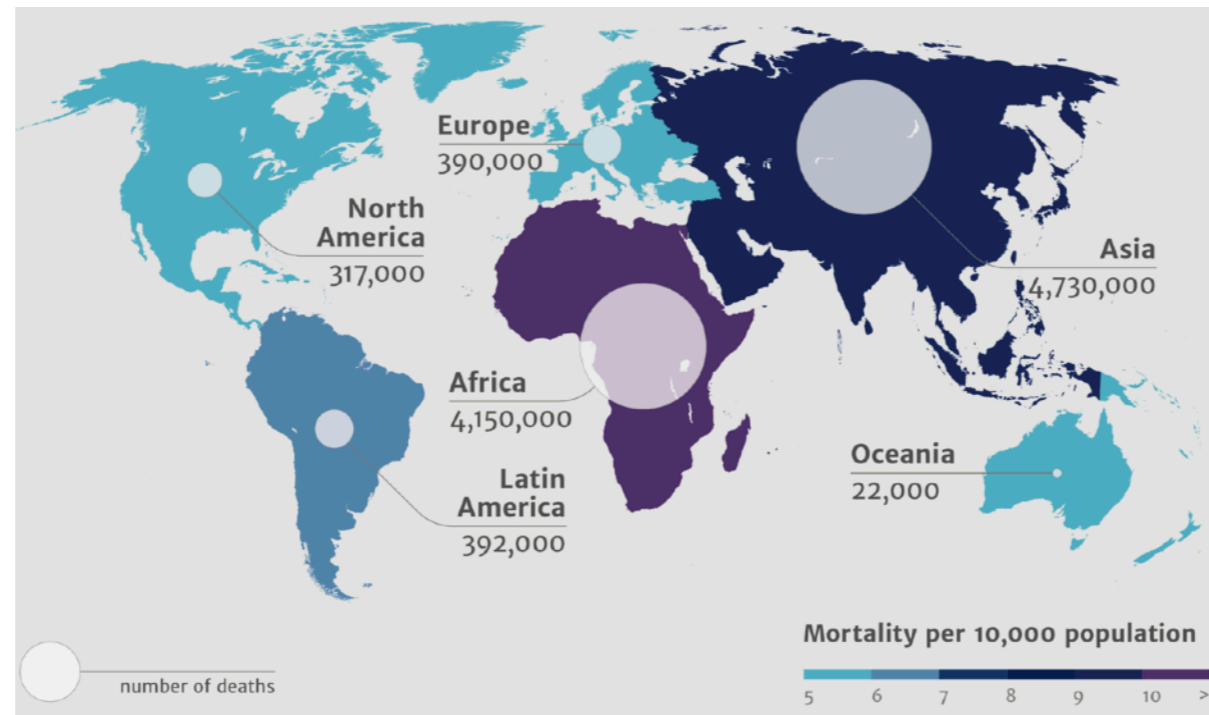


AMR Review, 2014; betreffende beginjaar 2010



Aan dit ongebreidelde gebruik van antimicrobiële middelen hangt een prijskaartje. In 2010 zijn meer dan 0,7 miljoen mensen overleden aan onbehandelbare infecties. Geschat wordt dat in 2050 het aantal doden 10 miljoen per jaar bedraagt; bijna evenveel als alle andere doodsoorzaken tezamen. De economische kosten van AMR zijn reeds enorm (alleen in VS 20 miljard dollar/jr) en zullen sterk toenemen. De kosten zullen in 2050 *cumulatief* 100 biljoen (biljoen = 10 met 11 nullen; in het Engels 100 trillion) dollar bedragen (AMR Review 2014 & 2016).

## doden/jr door microbiële multi-resistentie in 2050

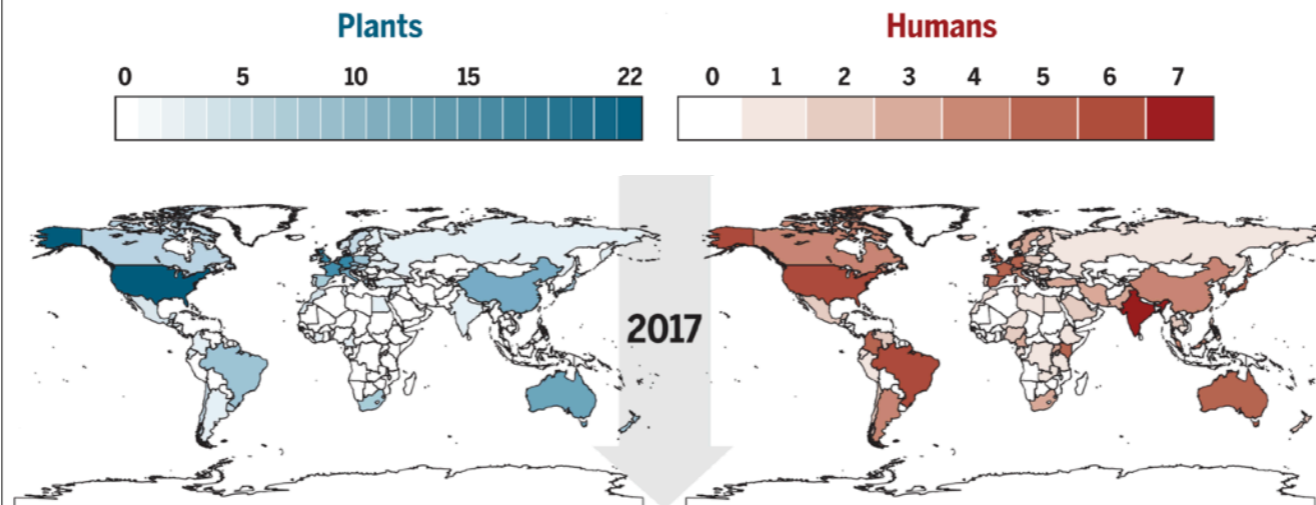


AMR Review, 2014



De meeste slachtoffers zullen vallen in Azië en Afrika, omdat beleid en regelgeving rond antibioticagebruik daar alsnog ontbreekt (AMR Review, 2014).

## toename azol-resistente schimmels bij planten en mens



### Gevolgen:

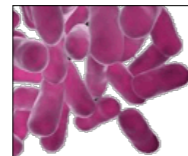
- Dodelijke slachtoffers van onbehandelbare schimmelinfecties wereldwijd vergelijkbaar met HIV of TBC; meer dan malaria of borstkanker.
- 1/3-deel van voedselproductie gaat aan resistente schimmels verloren.



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



De snelle toename en wereldwijde verspreiding van multi-resistentie tegen, van hormoonverstoring verdachte, azol-fungiciden bij schimmels is een bedreiging voor voedselveiligheid en gezondheid. Het aantal dodelijke slachtoffers van onbehandelbare schimmelinfecties wereldwijd is vergelijkbaar met HIV of TBC en bedraagt meer dan malaria of borstkanker. De economische kosten zijn enorm. Zo gaat eenderde van de wereldwijde voedselproductie aan resistente schimmels verloren. Maatregelen zijn: profylactisch/preventief gebruik stoppen, met name in houtbeschermings-, verf- matrassen, voedsel-, siliconen-, behang-, shampoo-, cosmetica-, bio-, en tuinbouwindustrie, w.o. bloembollenteelt; toepassing van niet-chemische schimmelwerende methoden zoals ontwikkeling en toepassing van resistente rassen; en kortere behandelingen met mengsels van schimmelwerende middelen. Het mengen van schimmelwerende middelen alsook ontwikkeling van nieuwe middelen, stelt het ontstaan van antimicrobiële resistentie alleen maar uit (Fisher M. C. et al. 2018).



# antibioticaresistentie in hele waterketen



Verschillende soorten bacteriën met identieke VanA\* en AmpC genpatronen.



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



Schwartz T et al, 2003



Onderzoek in de Duitse Rijn traceerde identieke multiresistentiepatronen, w.o. het tegen 7 antibiotica's resistente, vancomycine-A-gen: 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 VanA-resistentiepatroon bleef traceerbaar in alle compartimenten. Verondersteld wordt dat resistentiegenen van soort op soort werden doorgegeven (Schwartz T et al, 2003).

# antibiotica in NL drinkwater(bronnen)



## 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



## 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



Het mobiele antibioticum sulfamethoxazol werd in Nederland tot op 10 meter diep in grondwater onder landbouwgebied en natuurgebied en in gereinigd drinkwater aangetroffen.

## risico's van recreatiezwemmen in effluentvoerende watergangen



▲ Beeld van het Beekparkfestival afgelopen zaterdag © Christian van der Meij

### **Paniek in Borsche Maten: tientallen kinderen tegelijk ziek**

**UPDATE** | BORNE – Tientallen kinderen uit de nieuwbouwwijk De Borsche Maten zijn ziek geworden na een duik in de Borschebeek tijdens het Beekparkfestival, afgelopen zaterdag. Ze hebben hoofdpijn, zijn misselijk, moeten overgeven, hebben diarree en/of koorts.

Maaiké Thüss 17-06-19, 19:05 Laatste update: 19:43

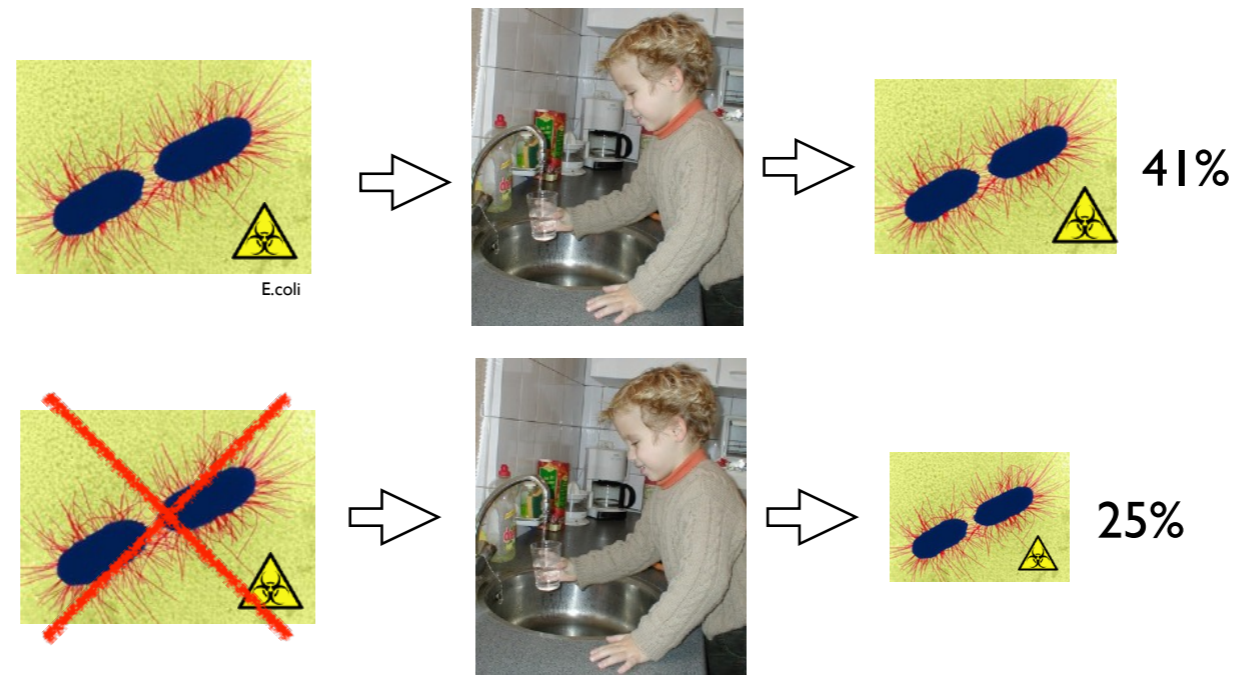
Tubantia, 18 juni 2019



Recent werd een 30-tal kinderen tegelijk ziek nadat zij tijdens een droge en warme periode (dus niet direct na een overstort) in een vrijwel 100% effluentvoerende beek hadden gespeeld. Verondersteld wordt dat *E. coli*-bacteriën de oorzaak zijn. Mochten bacteriën uit het water inderdaad de klachten hebben veroorzaakt, dan geeft dit aan dat óók multi-resistente bacteriën op deze manier spoedig de populatie weer kunnen bereiken.



# resistentie-overdracht via kraanwater



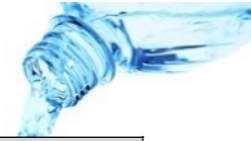
Coleman B.L. et al. 2012



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



# antimicrobiële resistentie 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

92% resistent

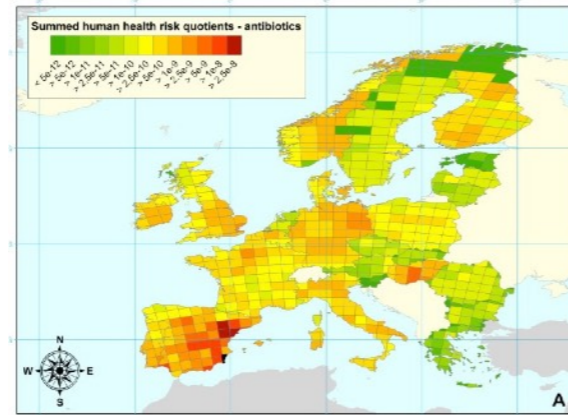


Mezzi P. et al. 2005

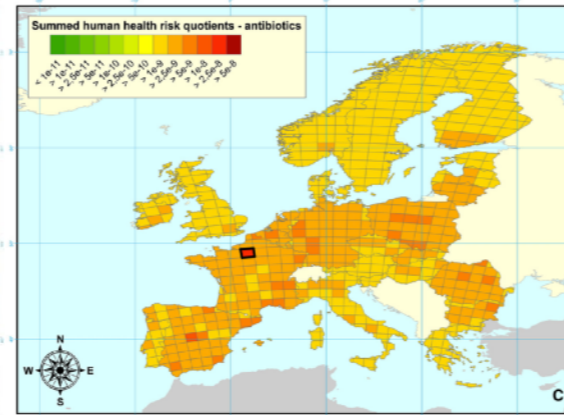


Mineraalwater ontsnapt ook niet aan verontreiniging met multiresistente bacteriën. In Italië bleek 92% van de pseudomonas spp. in mineraalwater resistent tegen meerdere antibiotica.

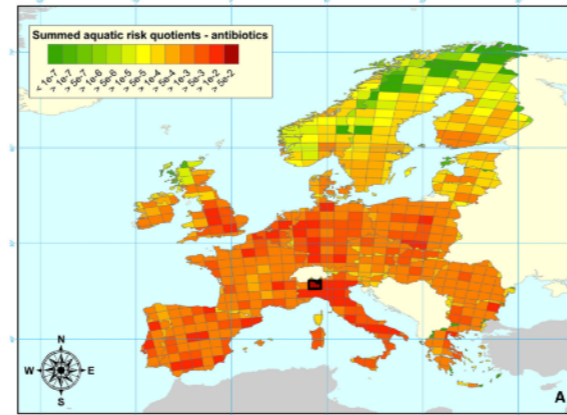
# risico van antibiotica in voedsel en drinkwater



in lokaal voedsel



in geïmporteerd voedsel



in drinkwater



Oldenkamp et al 2013



Via voedsel en water bereiken ons antibiotica. Hier zijn alleen de relatieve risico's te zien; de ware risico's zijn niet bekend (Oldenkamp, 2013). Antibiotica kunnen, naast een mogelijk hormoonverstorend effect, in lage concentraties nieuwe resistenties vormen. Bacteriën worden in lage concentraties niet gedood, maar wel tot resistentievorming gestimuleerd (Gullberg E et al. 2014).



drinkwaternorm 0,1  $\mu\text{g/L}$  per stof; 0,5  $\mu\text{g/L}$  per stofgroep?

milieu-normering onmogelijk, omdat:

1. hormonale effecten bij lage (niet meetbare) concentraties optreden;
2. hormonale effecten van metabolieten onbekend zijn;
3. resistenties al ontstaan bij lage concentraties;
4. effecten per organisme, levensfase, milieuomstandigheid verschillen;
5. cocktail-effecten met andere stofgroepen optreden;
6. levenslange blootstelling plaatsvindt via meerdere blootstellingsroutes



Amador M en A Uijtewaal 2017, Milieu 6, 20-21; Gullberg E et al. 2014



Een voor de hand liggende reactie is dat voor deze chemische en biologische verontreinigingen milieunormen nodig zijn. Is een drinkwaternorm van 0,1 microgram per middel en voor stofgroep 0,5 microgram per liter ( $\mu\text{g/L}$ ) realistisch? Voor hormonale effecten ligt deze grens trouwens veel te hoog. Het is ook de vraag of normen mogelijk en wenselijk zijn. Het kan een schijnveiligheid creëren, dat tevens verdere actie door de probleemveroorzakers belemmert.

## nultolerantie voor medicijnen en multi-resistente bacteriën in milieukringloop



rationeel medicijngebruik ethisch mogelijk  
of ethisch noodzakelijk?



Wanneer we besluiten dat medicijnen niet meer in de milieukringloop terecht mogen komen, zal het een grote inspanning van de hele samenleving vereisen om de omgang met deze essentiële moleculen op een meer rationele leest te schoeien. Wereldwijd zal iedere burger zal van de noodzaak doordrongen moeten worden. Deze bewustwording is op zich al een enorme uitdaging.

oplossing



# VN Agenda voor 21e eeuw

## Hoofdstuk 19 Milieuverantwoord beheer van gevaarlijke stoffen

Doel D. Verminderen van risico's

Artikel 19.44.

- Vermindering van risico's van gevaarlijke stoffen, **rekening houdend met de volledige levenscyclus** van de chemische stoffen;
- **Toepassing van alternatieven voor de gevaarlijke stoffen;**
- **Gebruiken van niet-chemische technologieën;**
- **Vervangen van schadelijke stoffen door onschadelijke stoffen;**
- **Voorkomen van verontreiniging** en normering van chemische stoffen voor elke compartiment van het milieu, met inbegrip van voedsel en water en voor consumptiegoederen.



<http://www.ddh.nl/agenda21/rioverklaring/>



Sinds 1992 pleit de VN Agenda voor de 21e eeuw voor een life cycle benadering en noemt als acties: toepassing van alternatieven voor gevaarlijke stoffen; gebruiken van niet-chemische technologieën; vervangen van schadelijke stoffen door onschadelijke of minder schadelijke stoffen etc.

## Strategic approach to pharmaceuticals in the environment

### 6 actie-groepen:

1. bewustwording & rationeel gebruik
2. ontwikkeling van biologisch afbreekbare medicijnen
3. risicobeoordeling
4. afvalbeheer
5. milieu-monitoring
6. kennisvorming



ec.europa.eu, 11 maart 2019

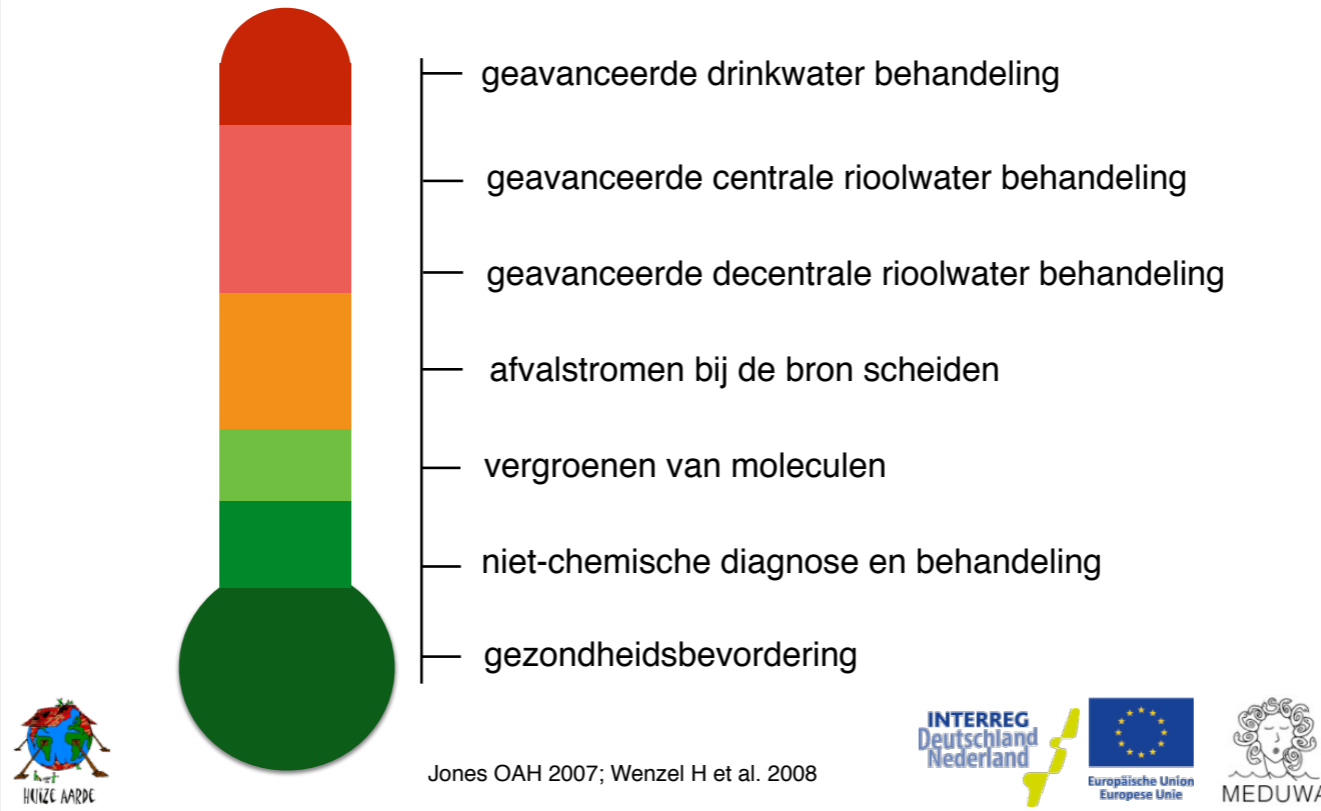


De Europese Commissie staat voor een aanpak waarbij alle schakels van de humane en veterinaire medicijnketen hun verantwoordelijkheid nemen. Op meerdere manieren wil men de problematiek zoveel mogelijk bij de bron aanpakken: via bewustwording bij medische professionals (in opleiding), in medicijnreclame, tijdens het voorschrijven, tijdens de ontwikkeling van beter afbreekbare middelen, en tijdens de productiefase. Men wil de verantwoordelijkheid van producenten vergroten, met name tijdens de ontwikkelings- en afvalfase.



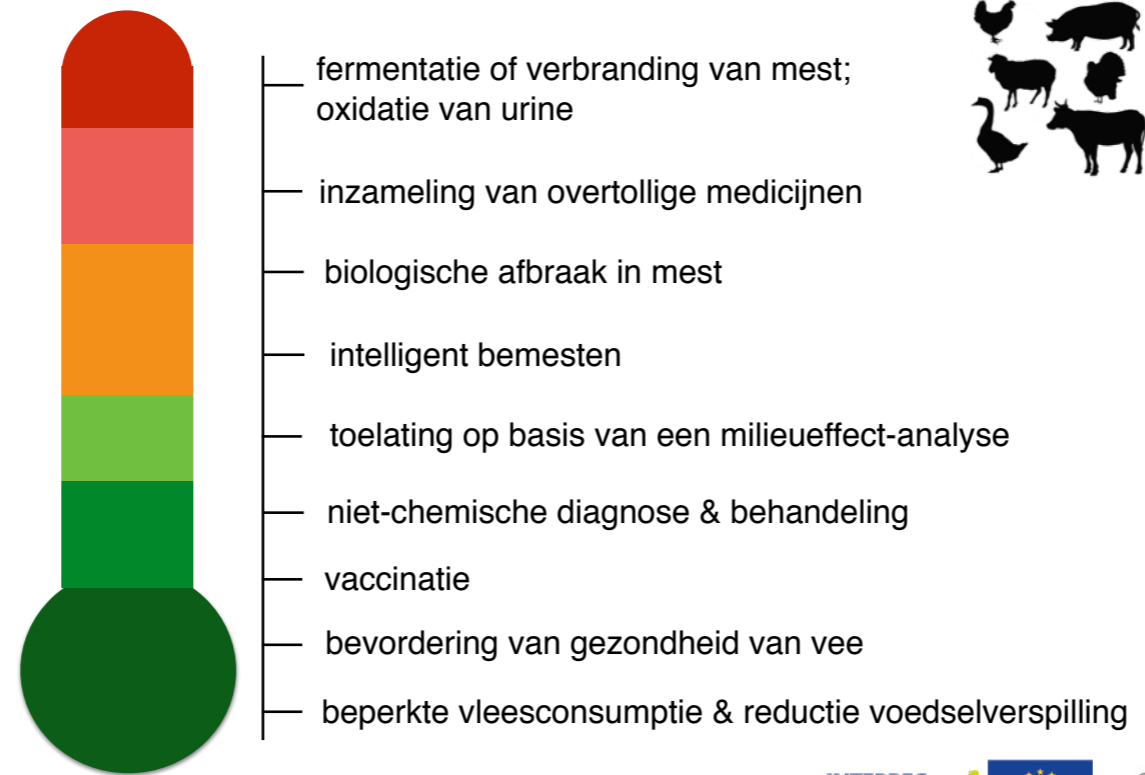


## duurzaamheid van maatregelen in de humane medicijnketen



Centraal staat welke maatregelen in de humane en veterinaire gezondheidssectoren het meest gewenst, c.q. duurzaam zijn. Hoe lager mogelijke maatregelen in deze zgn. duurzaamheidsthermometer terechtkomen, hoe effectiever, hoe lager de kosten, en geen nieuwe afvalstromen. Bijvoorbeeld, high-tech filters creëren schijnveiligheid; zij 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 zijn dus weinig duurzaam. Toch zijn meerdere, zo niet alle, maatregelen op meerdere plekken in de product life-cycle of productketen nodig om de problematiek binnen afzienbare tijd aan te kunnen pakken. NB groene moleculen betekent nog geen verantwoord medicijngebruik.

## duurzaamheid van maatregelen in de veterinaire medicijnketen



Jibichibi B et al. 2007; Eikelenboom D et al. 2012



Duurzaamheid van mogelijke maatregelen in de veterinaire medicijnketen. Zie verder vorige dia.



Proefprojecten zijn nodig waarin de ketenbenadering kan worden uitgetest en waarin sector-, discipline- en grensoverstijgend wordt samengewerkt aan een pakket van sociale en technische maatregelen, en door intensieve communicatie aan een breed maatschappelijk draagvlak wordt bijgedragen. Een voorbeeld van zo'n proeftuin is het Europese MEDUWA-Vecht(e)- project.

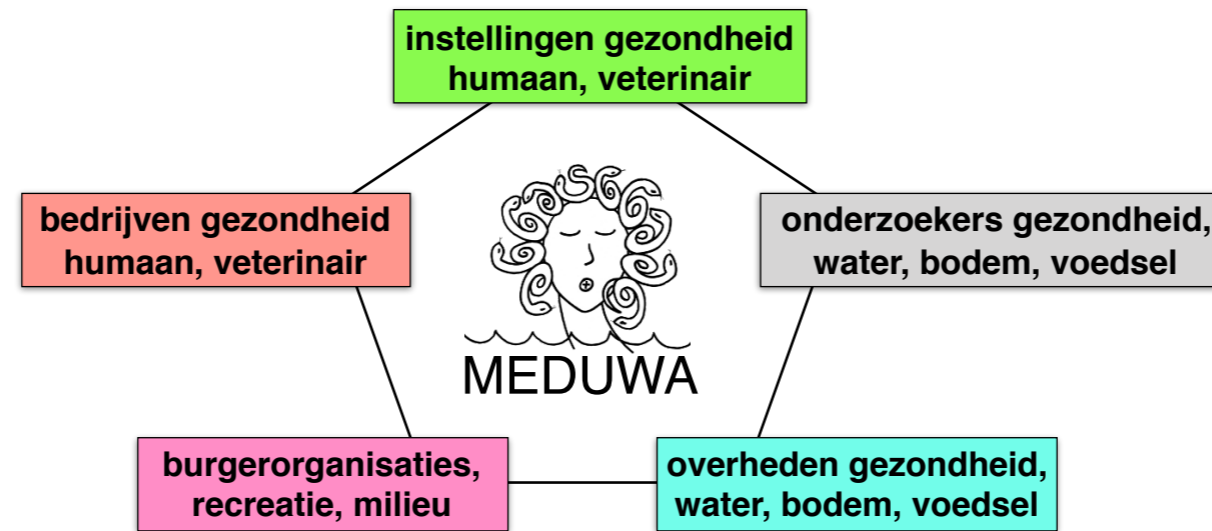
# MEDUWA - Vecht(e) 2017-2020



MEDizin Unerwünscht im WASSer  
MEDicines Unwanted in WAter  
MEDicijnen Uit het WAter

Het Europese grensoverschrijdende Duits-Nederlandse samenwerkingsproject MEDUWA-Vecht(e) loopt van 2017 t/m 2020 en is een initiatief van stichting Huize Aarde.

# sectoroverstijgende samenwerking



MEDUWA is zo opgezet dat vanuit meerdere schakels van de levenscyclus van het humane en veterinaire medicijn samen wordt gewerkt. Partners en stakeholders leren over hun vak- en sector- en landsgrenzen heen te kijken. Doel van MEDUWA is het ontwikkelen van een pakket van maatschappelijk verantwoorde maatregelen ter vermijding van de milieukringloop van humane en veterinaire medicijnen en multi-resistente micro-organismen.



inter-sectoral cross-border coalition for action & change



Een Duits-Nederlandse grensoverschrijdende coalitie is opgezet van 27 partners: 16 bedrijven, 5 onderzoeksinstituten, 2 academische ziekenhuizen, 1 overheid, en 2 NGO's. Met 7 promovendi, postdocs en een aantal Masterstudenten biedt het project een nieuwe generatie onderzoekers kansen zich in dit kennisgebied te bekwamen, en wordt samenwerking tussen disciplines en sectoren bevorderd.



Partners en stakeholders komen jaarlijks bijeen om de voortgang te bespreken, adviezen uit te wisselen en draagvlak te verbreden. Leden van de Stakeholder Board zijn o.a. RIVM, Umweltbundesamt (UBA), NRW Kompetenzzentrum Mikroschadstoffe, Niedersächsischer Landesbetrieb für Wasserwirtschaft, Küsten- und Naturschutz (NLWKN), Sportvisserij Oost Nederland, Anglervverband Niedersachsen, International Society of Drug Bulletins ISDB, Landwirtschaftskammer NRW, RIKILT (WUR), Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU).

## sponsors



EUROPEAN UNION  
European Regional Development Fund

  
provincie  
Gelderland



Niedersächsische  
Staatskanzlei

provincie  Overijssel



Ministerie van Economische Zaken  
en Klimaat

 PROVINCIE FLEVOLAND

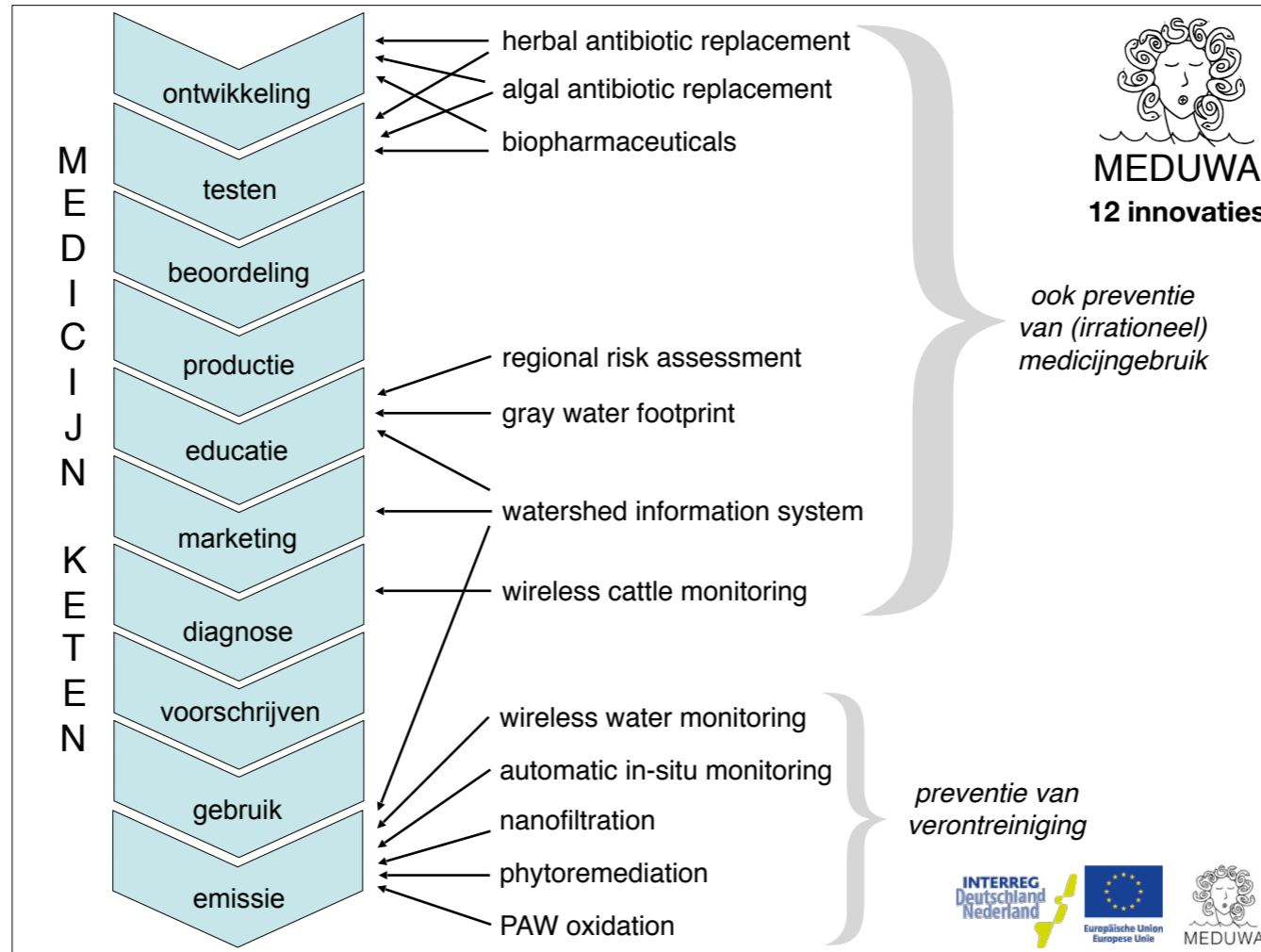
Ministerium für Wirtschaft, Innovation,  
Digitalisierung und Energie  
des Landes Nordrhein-Westfalen



provinsje fryslân  
provincie fryslân 

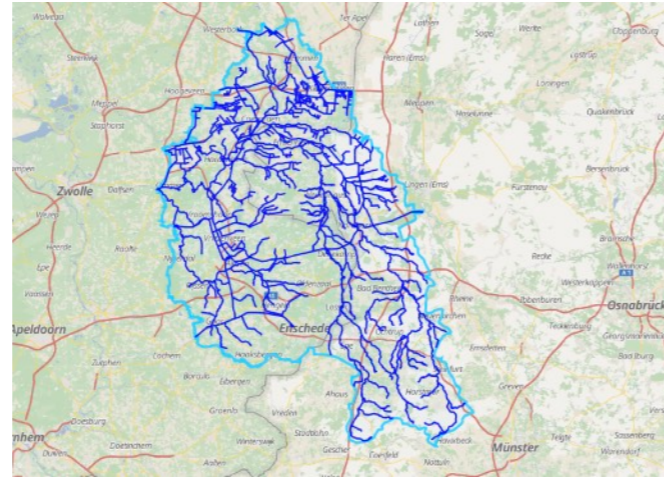
Het totale budget is € 8,5 M. MEDUWA wordt grotendeels gesubsidieerd door het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO) en de betreffende INTERREG Programma Partners.





12 teams van onderzoekers en bedrijven werken grensoverschrijdend aan de ontwikkeling van praktische maatregelen op vlak van bewustwording, meten, voorspellen, simulatie, visualisatie, communicatie, preventie en mitigatie. Een aantal gereedschappen hebben als doel maatschappelijk verantwoord medicijngebruik te bevorderen; anderen richten zich meer op preventie van verontreiniging.

## Watershed Information System (WIS)

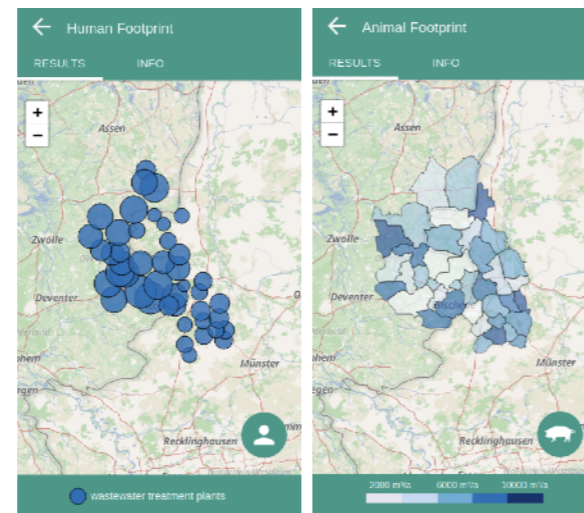


- Visualiseren van chemische en biologische verontreinigingen.
- In een heel stroomgebied.
- Simulaties van maatregelen.
- Onder verschillende klimaatscenario's.
- Instrument voor communicatie, bewustwording en beleid.



Voorbeeld van een deelproject van MEDUWA: het WIS (VIS) is voornamelijk bedoeld als een gereedschap voor communicatie, bewustwording en beleid rond chemische en biologische waterkwaliteit in een heel stroomgebied. Ook kunnen er maatregelen mee doorgerekend worden; wat is de effectiviteit van een maatregel wanneer deze in het hele stroomgebied wordt uitgevoerd onder verschillende klimaatscenario's? Een uitdaging is de verspreiding van multiresistentie over het gebied te kunnen voorspellen.

# Grey water footprint



- Visualisatie van waterverontreiniging door veterinair en humaan 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



Voorbeeld van een deelproject van MEDUWA: op basis van realistische gegevens over het medicijngebruik door de diverse deelsectoren van de humane zorg en veterinaire zorg (varkens, kalf, rundvee, vleeskuikens, leghennen), kan de grijswatervoetafdruk vastgesteld worden. Deze voetafdruk staat voor de hoeveelheid water die verontreinigd wordt door medicijngebruik. De communicatie en marketingtool kan gebruikt worden om de milieuprestatie van een sector, gemeente, provincie, bedrijf, instelling e.d. in beeld te brengen.



## toekomstige handelingsopties

Naast de concrete handelingsopties zijn ook systemische veranderingen noodzakelijk om microverontreinigingen en antimicrobiële resistentie in bodem, voedsel, water, lucht en organismen te voorkomen. Denk hierbij aan preventie, groene farmacie & chemie.

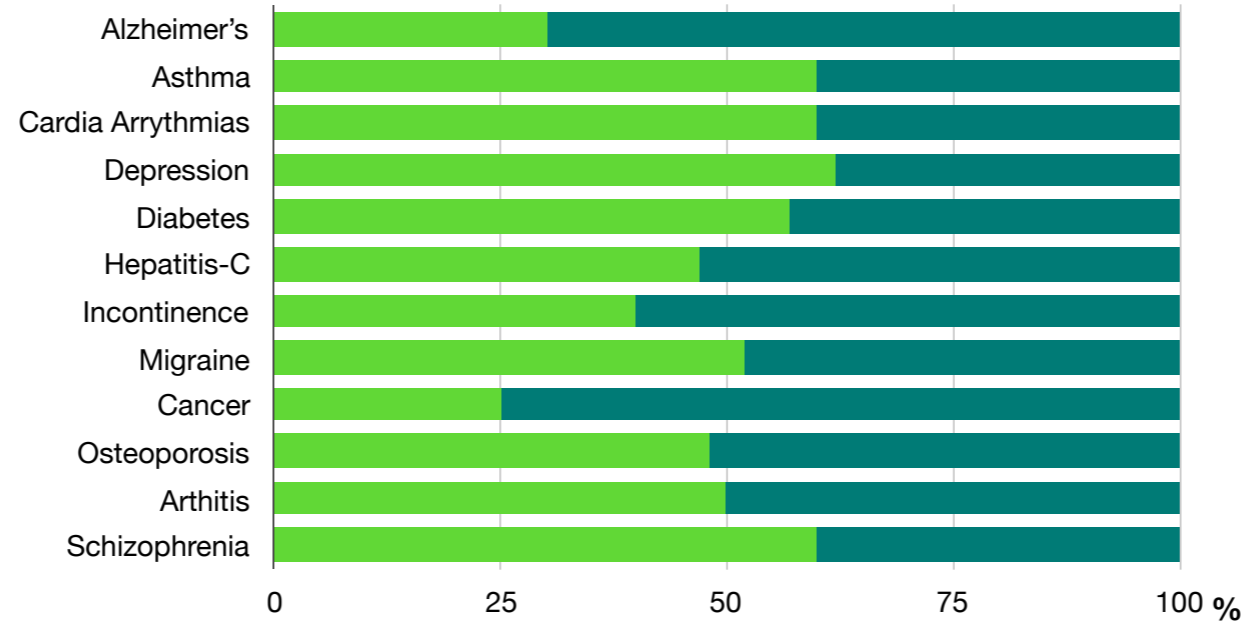
## meest gebruikte medicines in milieu leefstijl-gerelateerd

substance top ten	indication*	emission (kg/yr)	"elimination" in STP (in %)	maximal concentration STP-effluent (µg/L)
metformin	diabetes type 2	10.896	98	> 1 (guanylurea 40 - 56)
furosemide	asthma	1.181	?	?
mesalazin	colitis ulcerosa	824	?	?
valsartan	hypertension	697	95	0,1 - 1,0
hydrochlorothiazide	hypertension	301	± 38	> 1
losartan	hypertension	183	± 90	0,1 - 1,0
metoprolol	hypertension	154	± 43	> 1
atenolol	hypertension	149	± 70	0,1 - 1,0
omeprazole	dyspepsia	111	?	?
rosuvastatin	high cholesterol	67	?	?
diclofenac	arthritis	47	± 0	0,1 - 1,0
irbesartan	hypertension	10	± 0	> 1

\* first indication in an official and independent source, [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)

Meer aandacht dient gegeven te worden aan gezondheidsbevordering. Zo blijkt, bijvoorbeeld, in het proefgebied van MEDUWA, het merendeel van de medicijnen dat in het water wordt aangetroffen, gebruikt te worden voor leefstijl-gerelateerde niet-overdraagbare ziekten en kwalen.

# doeltreffendheid van medicijnen



=> rationeel medicijngebruik



Spear BB et al., 2001



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

# industrie innovator of marktvolger?



NRC, juni 2019



De industrie kan medicijnen minder als een commodity beschouwen, maar als een essentieel middel voor gezondheid en welzijn. Men zou meer met de zorgsector samen moeten werken om medicalisering van de samenleving tegen te gaan.

# zorg-coalitie: nieuw zorgmodel nodig

## met nadruk op leefstijl:

- lichamelijke activiteit
- gezonde voeding
- niet roken en het minimaliseren van tweedehands blootstelling
- handhaving van een passend lichaamsgewicht

Ross A et al. 2015 Am. J. of Lifestyle Medicine; Ross A et al. 2015 European Heart Journal, mede namens American Heart Association; European Society of Cardiology; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; en American College of Preventive Medicine



Het is vooral aan de zorgsector zelf, om in samenwerking met de patiënten, innovaties op de werkvloer te realiseren om tot een betere, op voorzorg gebaseerde, gezondheidsbevordering te komen. Bijvoorbeeld, een internationale coalitie van hartspecialisten en anderen pleit voor een systeemverandering in de gezondheidszorg. Men wil niet langer afwachten tot de problemen zich aandienen.



# effectieve leefstijl-interventies: diabetes

“Levensstijl-veranderingen en behandeling met **metformine** verminderden beide de incidentie van **type 2 diabetes** bij personen met een hoog risico. De leefstijl-interventie was **effectiever** dan metformine”.

Diabetes Prevention Program Research Group 2002 (3234 persons)

“Levensstijl en farmacologische interventies verminderen de progressie naar **type 2 diabetes** bij mensen met een verminderde glucosetolerantie. Levensstijl-interventies lijken **minstens zo effectief** te zijn als medicamenteuze behandeling”.

Gillies CL et al. 2007 (review 21 selected trials)

“Levensstijl-interventies (dieet, lichaamsbeweging) gedurende 6 jaar kunnen **type 2 diabetes** tot 14 jaar na de actieve interventie voorkomen of vertragen”.

Li G. et al. 2008 (577 adults)

“Intensieve leefstijl-interventies verminderen **effectief** de incidentie van **type 2 diabetes** bij hoogrisico-patiënten tot 10 jaar”.

Sumamo Schellenberg E et al. 2013 (review 20 trials)



Een aantal voorbeelden grote studies naar de effectiviteit van leefstijlinterventies in het geval van diabetes 2.

# effectieve leefstijl-interventies: obesitas

“Leefstijl-interventies (dieet met lichaamsbeweging en/of gedragstherapie) gaven een **aanzienlijke verbetering** van het **gewicht, vermindering van de hypertensie, vermindering van het risico op type 2 diabetes, en het metabool syndroom**, in vergelijking met het ontbreken van behandeling gedurende ten minste 2 jaar”.

Brown T et al. 2009 (40 trials)

“Levensstijl-interventies bij **jongeren met overgewicht kunnen effectief zijn**. De betrokkenheid van de ouders geeft aanzienlijk betere resultaten”.

Kitzmann KM et al. 2010 (review 125 trials)

“Leefstijl-interventies bij **kinderobesitas** leverden een **aanzienlijk gewichtsverlies** op in vergelijking met het niet behandelen. Interventies leidden tot minimaal 1 jaar na behandeling aanzienlijke verbeteringen in cholesterol, triglyceriden, insuline en bloeddruk”.

Ho M et al. 2012 (33 selected trials)



Hier een aantal overzichts-studies naar de effectiviteit van leefstijlinterventies gericht op obesitas.

Dit toont aan dat chronische kwalen en ziekten, die meerdere aandoeningen (comorbiditeiten), hoog medicijngebruik en -vervuiling, en hoge maatschappelijke kosten met zich meebrengen, bij de bron zijn aan te pakken.



# het groene medicijn: utopie of optie

voorbeelden van biologische afbreekbaarheid  
van medicijnen (volgens OECD-tests)

isosorbidendinitraat	> 90%
mesalazine	> 90%
penicilline V	> 90%
piracetam	> 90%
citarabine	> 90%
acetylsalicylzuur	81%
valproïnezuur	78%
glufosfamide	72%

=> stabiliteit sluit biologische  
afbreekbaarheid niet uit

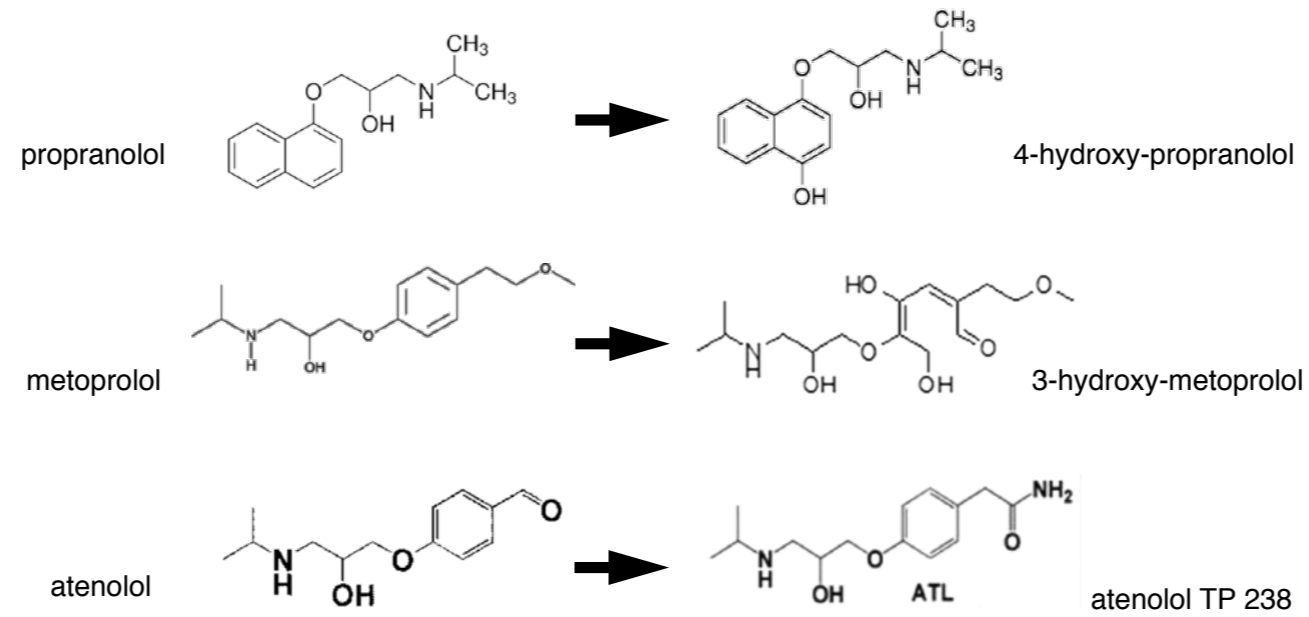


Kümmerer K. in Kümmerer K. and M. Hempel (Eds.),  
2010, Green and Sustainable Pharmacy, Springer.



In sommige gevallen zijn medicijnen onontkomelijk. Om deze reden dient de ontwikkeling en gebruik van *biologisch afbreekbare* medicijnen gestimuleerd te worden. Ongeveer 1/3e deel van de medicijnen is reeds biologisch afbreekbaar. Volgens de pionier Prof. Klaus Kümmerer van de Leuphana universiteit in Lüneburg toont dit aan dat stabiliteit van het middel samen kan gaan met biologische afbreekbaarheid. Stabiliteit namelijk een harde voorwaarde van de farmaceutische industrie.

# het benign-by-design-medicijn



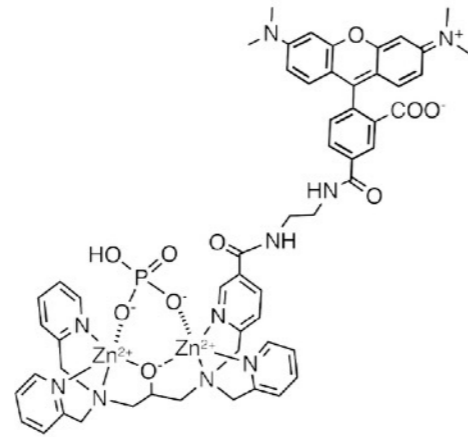
metoprolol: Rastogi T et al. 2014 Chemosphere  
propranolol: Rastogi T et al. 2015 Env Sc Techn  
atenolol: Rastogi T et al. 2015 RCS Advances



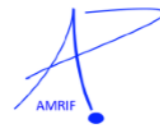
Biologische afbreekbaarheid kan doelbewust in moleculen aangebracht worden.

Klaus Kümmerer c.s, hebben onder meer een aantal bètablokkers ontwikkeld die therapeutisch vergelijkbaar of beter werkbaar lijken te zijn (minder bijwerkingen) dan de uitgangsstof, maar waarvan de biologische afbreekbaarheid sterk is verbeterd.

 biofarmaceutisch middel: alkaliene fosfatase (AP)



- Productie en toepassing van AP 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 wordt een bijdrage geleverd aan deze transitie naar een groen formularium. Deze start-ups werken aan medicijnen op basis van eiwitten gewerkt (biologicals). Met het lichaamseigen enzym alkaliene fosfatase wordt een natuurlijk humaan en veterinair medicijn ontwikkeld dat na gebruik geen sporen in het milieu achterlaat.



# 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<sup>1</sup>, Markus Gastpar<sup>2</sup>, Walter E Müller<sup>3</sup>, Hans-Peter Volz<sup>4</sup>, Hans-Jürgen Möller<sup>5</sup>, Sandra Schläfke<sup>6</sup> and Angelika Dienel<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria

<sup>2</sup> Fliedner Klinik Berlin, Charlottenstraße 65, 10117 Berlin, Germany

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Biocenter Goethe-University, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt, Germany

<sup>4</sup> Hospital for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, Germany

<sup>5</sup> Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilians University, Nußbaumstraße 7, Munich, Germany

<sup>6</sup> Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Straße 4, 76227 Karlsruhe, Germany

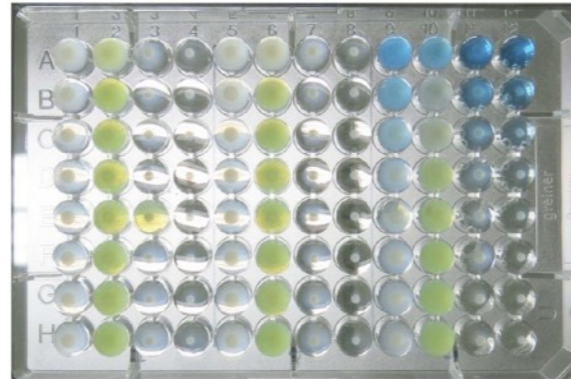


INTERREG  
Deutschland  
Nederland



Een andere onderzoeksrichting betreft de inzet van fytotherapeutische middelen. Bijvoorbeeld, dubbel blind gerandomiseerd onderzoek door een groep universiteiten, ziekenhuizen en een producent bij een grote groep, liet zien dat het antidepressivum Silexan even effectief was en minder bijwerkingen vertoonde dan paroxetine.

 planten- en algenmengsels i.p.v. antibiotica



Om:

- antibiotica bij dier en mens te vervangen;
- gezondheid en groei te bevorderen;
- verontreiniging van bodem-, lucht en water met medicijnen tegen te gaan;
- ontstaan van resistenties te voorkomen;
- verontreinigd water en bodem te saneren (fytoremediatie).



Ook binnen MEDUWA wordt onderzoek gedaan naar de toepasbaarheid van fytotherapeutische middelen. Deze bedrijven en universiteit onderzoeken of met planten- en algenmengsels bij dier en mens antibiotica vervangen; bodem en water gereinigd; en gezondheid en groei bevordert kunnen worden.

# conclusies en aanbevelingen

- medische milieukringloop belemmerende factor 7 SDG's
- medicijnen in milieu mogelijk hormoonverstorend
- medische milieukringloop verhoogt mogelijk risico AMR
- blootstelling via voeding belangrijker dan waterroute
- risicobeoordeling van totaalblootstelling ontbreekt
- de potentie van leefstijlinterventies is groter dan veelal gedacht
- meer onderzoek naar biologische afbreekbare medicijnen
- burgerinitiatieven mogelijk leiderschap in oplossing
- (financiering van) sectoroverstijgende proeftuinen nodig



Ter afronding, na bijna 20 jaar inzet door stichting Huize Aarde voor een beter begrip van de complexiteit, schaal, en gevolgen van de medische milieukringloop (inclusief antimicrobiële resistentie), alsmede de noodzaak voor een sector-, discipline- en grensoverschrijdende aanpak, wordt het volgende geconcludeerd en aanbevolen.



# dank voor uw aandacht

meer informatie: [MEDUWA.eu](https://www.MEDUWA.eu)

contact: [post@huizearde.nl](mailto:post@huizearde.nl)