



de medicinale milieukringloop

Global Goals Event, HAN 22 mei 2019

door Alfons Uijtewaal en Margarita Amador

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



Stichting Huize Aarde is in 2002 begonnen met een zoektocht naar het lot van antimicrobiële resistentie en medicijnen nadat ze door mens en dier worden geloosd.

inhoud

1. medicijnen en antimicrobiële resistenties in milieu

2. blootstelling

3. maatschappelijke gevolgen

ideeën voor handelingsopties verzamelen

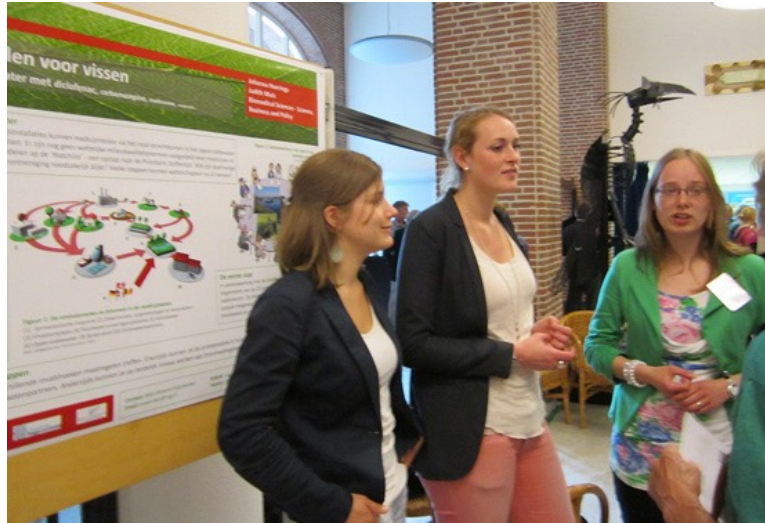
4. handelingsopties (incl. MEDUWA-project)

plaszakken-project Deventer ziekenhuis (No-Pills project)

afsluiting



studie medicinale milieukringloop 2003 - heden



met >100 Bachelor, Master en PhD studenten en postdocs



In 2003 zijn we samenwerking aangegaan met studenten van verschillende disciplines om dit fenomeen te onderzoeken. Meer dan honderd hebben aan deze zoektocht bijgedragen en op hun stageplekken strategische adviezen gegeven.

Soms werden met studenten en hun begeleiders artikelen in vakbladen geschreven. Ook publiceert SHA regelmatig over het thema.

conferenties, workshops, rapporten, publicaties



Groene Gezondheid - symposium 2006

casus: geneesmiddelen uit het milieu

Datum: woensdag 15 februari 2006

Locatie: Harry Bannink Theater, Saxion Hogescholen te Enschede

Inhoud

Een goede *test-case* en *uitdaging voor duurzaamheid* is hoe wij omgaan met de diffuse lozing van **duizenden** soorten humane en veterinaire medicijnrestanten in bodem en water. Hoe gaan alle betrokken instellingen en organisaties samenwerken om tot een duurzame oplossing van dit vraagstuk te komen? Wat betekent dit voor een duurzame oplossing? Wat zijn de drempels waar men over moet? Wat betekent dit voor de (toekomstige) professional? Verschillende inleiders uit instellingen voor gezondheid en wetenschap visie op dit complexe en uitdagende thema.

Programma - presentaties & posters zijn opvraagbaar bij Stg. Huize Aarde

Introductie door de dagvoorzitter: Dr. Ir. A. A. G. (Ton) Lemmens, medewerker Academie L Engineering & Design (LED), Saxion Hogescholen locatie Enschede.

Wat is duurzaamheid en wat zijn de bottlenecks
Dr. Maarten J. Arentsen, Associate Professor of Energy Policy, Managing Director Centrum voor Technologie en Milieu (CSTM), Universiteit Twente.

Diffuse milieuvervuiling en gezondheid
Prof. Dr. Lukas Reijnders, Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, Instituut voor Ecosysteem Dynamica, Universiteit van Amsterdam (UvA).

Geneesmiddelen in het milieu
Dr. Mark Montforts, Stofen Expertise Centrum, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu



Green Pharmacy



Program



Abstracts and résumés



Promotional Materials

Green Pharmacy Conference 2017

The environmental cycle of medicines - an incentive for innovation in the medicine chain

 Download the presentations (public)

 Download the posters (Participants only, login required. Difficulties logging in? Contact VOM)

Everywhere in the world we can find chemicals in our (drinking) water, the soil, our food crops, discarded and discharged medicines used for humans and animals, or to be more precise, live are also widely dispersed in the environment. To address the environmental cycle of pharmaceutical bacteria a change is necessary in the way we deal with these agents. Medicines, unlike pesticides, are not replaced. Therefore, the healthcare sector and universities are looking for solutions to this symposium concrete options for action will be presented to you. The University Medical Centre what they are doing in this area.

Behandelingsperspectieven voor

MEDICIJNVERVUILING

De tekst is gebaseerd op een uitnodiging van de Vereniging van Geneesmiddelen Onderzoekers en de Vereniging van Geneesmiddelen Producenten "Medicijnvervuiling van bodem en water", op 15 oktober 2006 in het provinciaal theater te Zutphen. Voor de lijst met deelnemers, zie bijlage 1.

Stichting Huize Aarde, 2009

Journals & Books



Sustainable Chemistry and Pharmacy

Latest issue

Special issues

All issues

Submit your article >

Search in this journal



Proceedings of the Green Pharmacy Conference Utrecht 2017

Edited by Alfons Uijterwaal
Last update 9 April 2019

Everywhere in the world we can find pharmaceutical chemicals in our (drinking) water, the soil, our food crops and in the air. Their source is discarded and discharged medicines used for humans and livestock. Multi-resistant bacteria that came from the same sources are also widely dispersed in t...
[Read more >](#)

Actions for selected articles

Select all / Deselect all

 Download PDFs

 Export citations

 Show all article previews

Receive an update when the latest issues in this journal are published

 Sign in to set up alerts

☐ Research article & Abstract only

Low sub-minimal inhibitory concentrations of antibiotics generate new types of resistance

Linus Sandegren

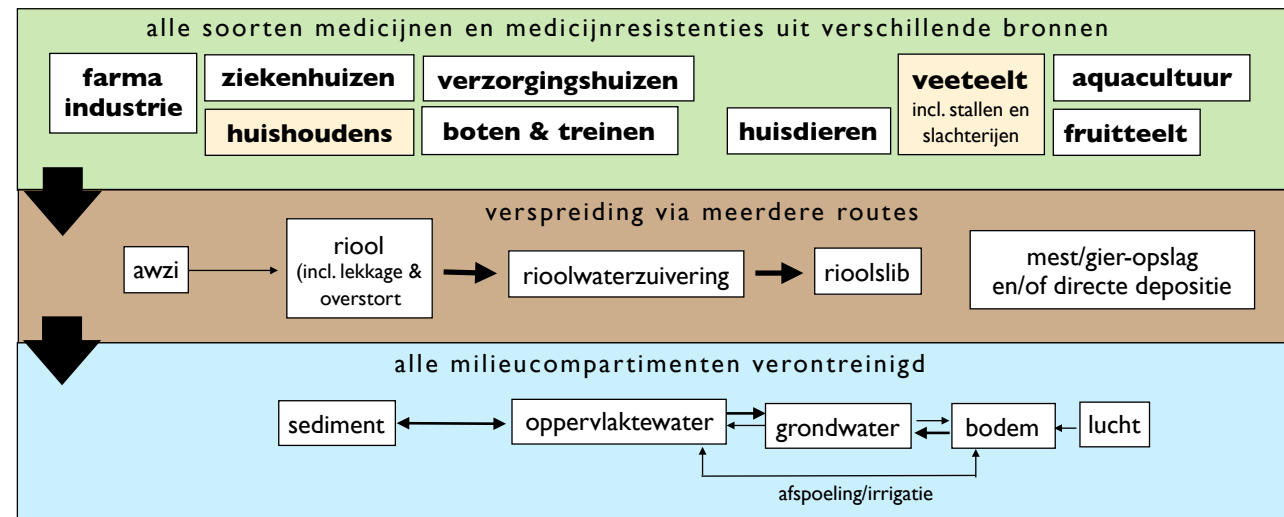
March 2019

Pages 46-48



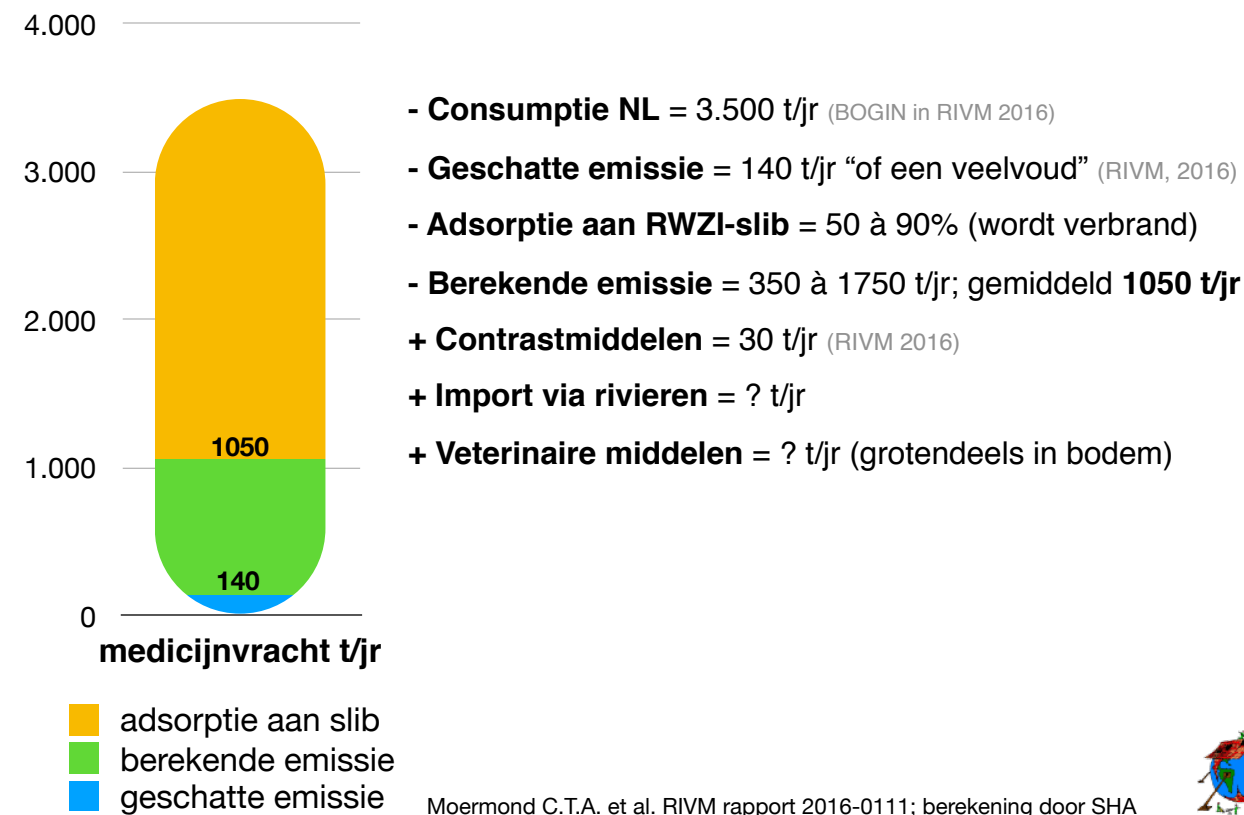
Dit werk resulteerde in meerdere rapporten, workshops, conferenties en papers.

1. medicijnen en antimicrobiële resistenties in milieu



Vastgesteld werd dat allerlei soorten geneesmiddelen en multi-resistente micro-organismen in grote hoeveelheden worden geloosd en via verschillende routes over alle milieucompartimenten worden verspreid. Over het lot en gedrag van deze moleculen bestaat nog veel onduidelijkheid.

hoeveel ton medicijnen wordt in oppervlaktewater geloosd?



Moermond C.T.A. et al. RIVM rapport 2016-0111; berekening door SHA



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, en is een voorzichtige schatting gebaseerd op de beperkt beschikbare informatie. Een schatting van de totaal geloosde humane medicijnvracht, *inclusief hun omzettingsproducten*, kan berekend worden aan de hand de totale vracht die jaarlijks wordt geconsumeerd en de adsorptie van de geloosde medicijnen aan het slib in de rioolwaterzuivering. Er vanuit gaande dat medicijnen niet worden afgebroken noch geadsorbeerd in het lichaam, en van 50 tot 90% adsorptie aan organisch slib in de rioolwaterzuiveringsinstallaties, komt jaarlijks 350 tot 1750 ton in het oppervlaktewater terecht. Dit is gemiddeld 1050 ton per jaar, oftewel 7,5 keer meer dan de voorzichtige schatting. Daar komen nog bij: de contrastmiddelen (30 ton/jr), de geïmporteerde vracht via de rivieren (ook deze wordt in de cijfers sterk onderschat), en de veterinaire medicijnen (op antibiotica na onbekend - een groot deel daarvan wordt gebonden aan bodemdeeltjes).

verspreiding van het probleem



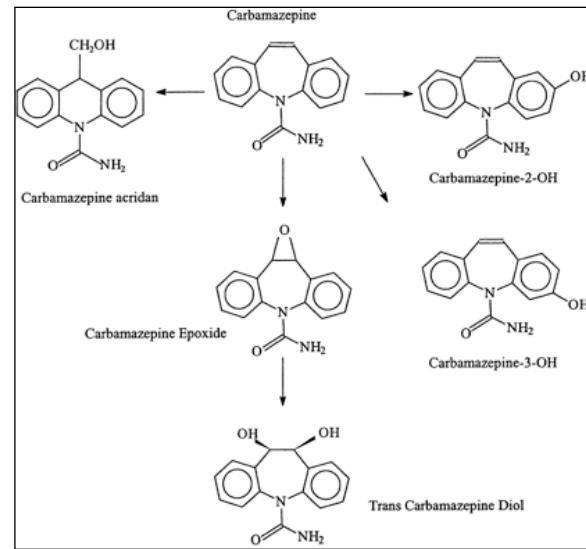
Rioolwaterzuivering is onvoldoende in staat om deze microverontreinigingen tegen te houden.

Zuivering:

- a) versterkt de milieugiftigheid van medicijnen door deconjugatie;
- b) vergroot de antibioticaresistentie door horizontale genoverdracht;
- c) genereert verontreinigde reststromen (effluent en slib) waarmee de verontreinigingen zich verspreiden:
 - wanneer effluentrijk oppervlaktewater wordt gebruikt voor irrigatie komen de verontreinigingen op het land terecht;
 - wanneer dit oppervlaktewater wordt gebruikt voor drinkwaterwinning, kunnen deze stoffen in het drinkwater terechtkomen;
 - wanneer 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.

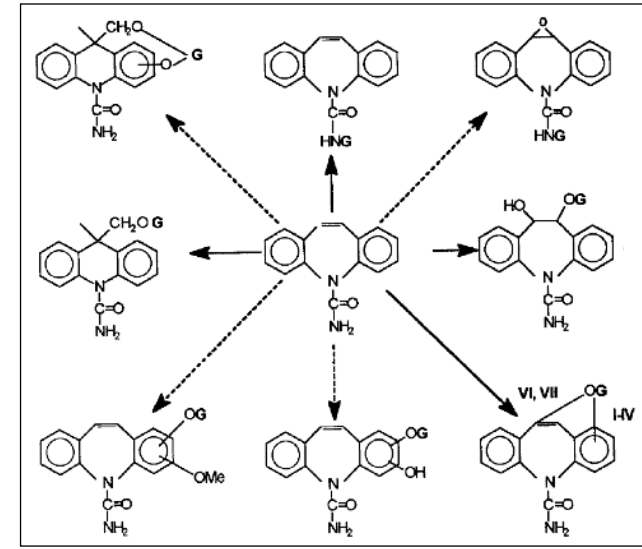
we zien enkel het topje van de ijsberg

5 van de 33 fase-I-metabolieten van CBZ



Reith and Cannel 2006

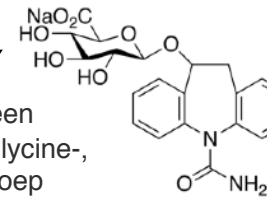
8 fase-II-metabolieten van CBZ (G= glucuron)



Maggs et al 1997



Conjugatie door een
glucuron-, glutation-, glycine-,
acetyl- of sulfaatgroep



carbamazepine (CBZ)

Alle medicijnen zijn giftig. Het lichaam wil ze zo snel mogelijk kwijt. In onze lever worden de lichaamsvreemde medicijnen gekoppeld (geconjugerd) aan lichaamseigen moleculen. Hierdoor zijn ze minder giftig en gemakkelijker door de nieren uit te scheiden.

Als voorbeeld, de biotransformatie van (het anti-epilepticum) carbamazepine. Van dit middel zijn in totaal 33 fase-I-metabolieten bekend. Er zijn $33 \times 8 = 264$ fase-II-glucuron-metabolieten. Ook zijn conjugaten met andere lichaamseigen stoffen mogelijk. Op enkele uitzonderingen na worden metabolieten in het milieu niet gemeten. Sommigen van deze metabolieten zijn nog steeds farmacologisch actief. Over hun ecotoxicologie is weinig bekend.

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 jij4774 Flickr.com

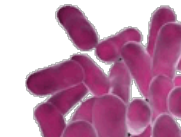
Carbamazepine (CBZ) weet riool- en drinkwaterzuivering te passeren en wordt regelmatig in drinkwater aangetroffen. Doordat conjugaten (nog) niet worden geanalyseerd, lijken rwzi's als gevolg van deconjugatiereacties meer CBZ en CBZ-metabolieten via het effluent uit te scheiden dan ze via het influent ontvangen.

antibioticaresistentie in hele waterketen

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



Overall werden bacteriesoorten gevonden met hetzelfde VanA* genpatroon.



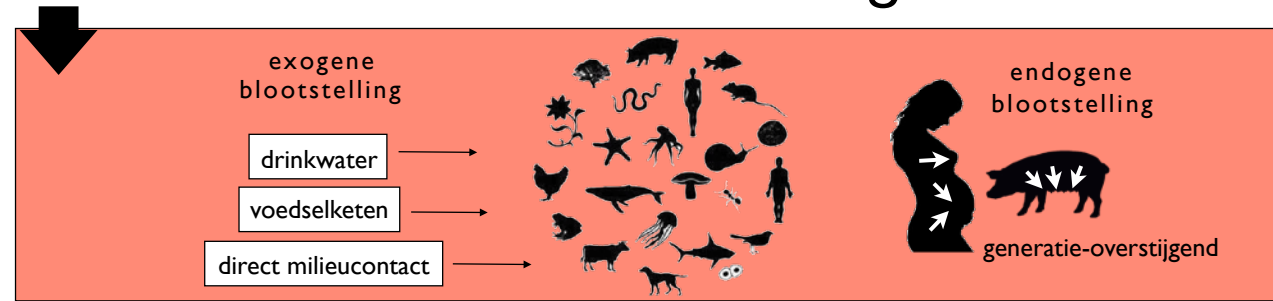
Schwartz T et al, 2003

Antibioticaresistentie kan o.a. uit huishoudens en ziekenhuizen afkomstig zijn. Onderzoek in de Duitse Rijn traceerde o.a. het identieke, tegen 7 antibiotica's resistente, VancomycineA resistentie-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 lokatie, het zelfde VanA-resistentiepatroon bleef overall traceerbaar. Verondersteld wordt dat resistentiegenen van soort op soort werden doorgegeven.

2. blootstelling



Aangezien alle milieucompartimenten vervuild zijn, wordt elk organisme zowel exogeen via water, voedsel en lucht, alsook endogeen aan deze verontreinigende stoffen blootgesteld.

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



Legenda:

donker rood = ophoping

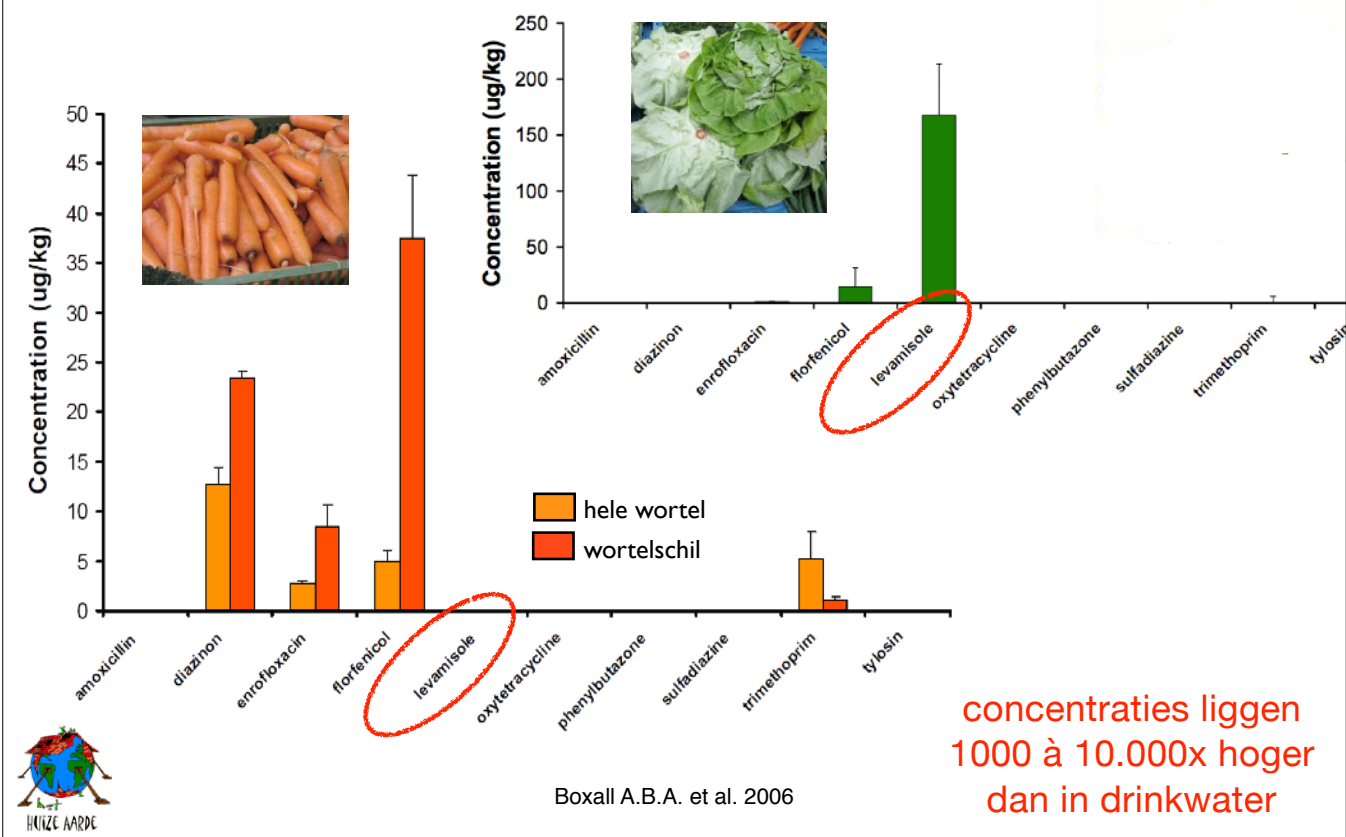
licht rood = bioaccumulatie en/of biomagnificatie

Blootstelling is een voortdurend proces van aanvoer, ophoping, omzetting en afvoer. Blootstelling via sommige routes is tijdelijk (embryonale & lactatie fase; zwemactiviteit), andere routes min of meer constant. Ophoping van medicijnen in het milieu is afhankelijk van het medium (pH, weefseltype) en soort medicijn/metaboliet. Bodem, sediment en organismen zijn reservoirs. Slib wordt niet in Nederland, maar wel in vele andere landen als bodemverbeteraar (biosolids) gebruikt. Ontbreekt in het schema dat vee ook via het milieu aan medicinale contaminanten wordt blootgesteld.

NB Kwantificatie van deze stromen ontbreekt vooralsnog, en is een enorme klus omdat het duizenden verschillende moleculen (incl. omzettingsproducten) betreft die bovendien additief, antagonistisch of synergistisch kunnen reageren.

Bioaccumulatie = directe en indirecte opname vanuit milieu; biomagnificatie = opname via de voedselketen.

accumulatie medicijnen in planten verschilt per middel, gewas en weefsel



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

medicijnen in NL drinkwater(bronnen)*



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

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

echter:

** hoge detectielimieten*

** geen metabolieten*



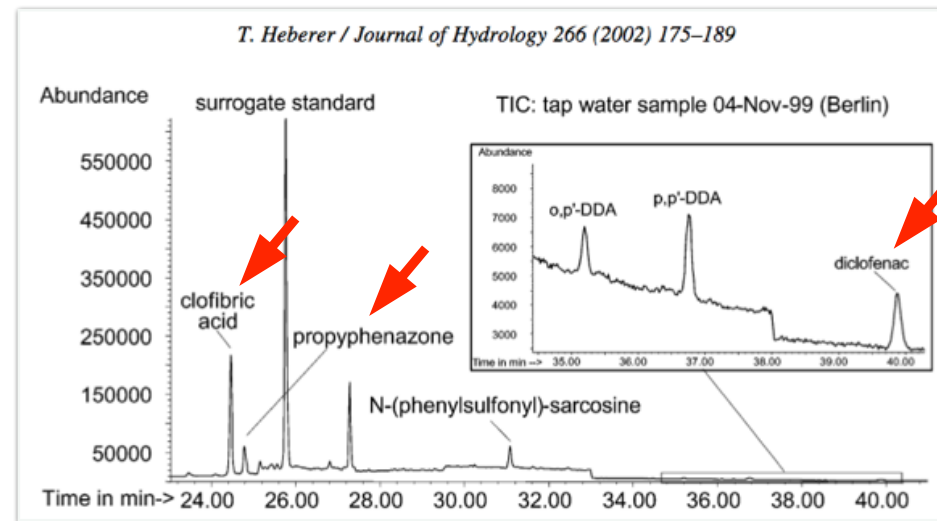
medicijnen in drinkwater	medicijngroep	% (n=42)
salicylzuur	pijnstillers	31
fenazon	pijnstillers	19
sulfamethoxazol	antibioticum	10
carbamazepine	anti-epilepticum	10
clofibrinezuur	hart- en vaatmiddel	7
chloramfenicol	antibioticum	5
iopromide	röntgencontrastmiddel	5
metoprolol	hart- en vaatmiddel	5
bezafibraat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

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

Wanneer in NL oppervlaktewater (direct of via oeverfiltratie) als grondstof wordt gebruikt, bevatten vrijwel alle drinkwaterbronnen en drinkwatermonsters medicijnen. 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.

massale blootstelling aan medicijnen via kraanwater

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



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



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

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

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 Roucous	Saint Amand	Vittel	Volvic	Carrefour Discount	Cora	Cristaline	La Salvétat	St Yorre
Type d'eau	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau minérale naturelle	Eau de source avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle naturellement gazeuse	Eau de source avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturellement gazeuse
Source	Hepar	Mont Roucous	Du Clos de l'abbaye	Grande source	Clairvic	Céline Cristaline	Saint-Pierre	Louise	La Salvétat	Source Royale
Conseillée pour les nourrissons	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Molécules trouvées	Bufloimédil (médicament)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène Nafidrofuryl (médicaments)	Hydroxyatrazine (pesticide)	Atrazine (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Atrazine (pesticide)	Oxadixyl (pesticide)	Tamoxifène (médicament)	Tamoxifène (médicament)

Les marques sont classées par ordre alphabétique.

60 Millions de consommateurs no 481 avril 2013

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



Omdat medicijnen langzaam door grondwater worden getransporteerd, ontsnapt ook mineraalwater niet aan deze verontreiniging. In een Frans onderzoek uit 2013 zocht men naar 85 stoffen en vond men, naast enkele pesticiden, drie soorten medicijnen: twee vaatverwijders en (bij 5 verschillende merken) het anitborstkankermiddel tamoxifen. In totaal waren 10 van de 37 merken mineraalwater verontreinigd. Ook in 8 v.d. 10 gemeenten trof men deze en andere verontreinigingen in kraanwater aan. Het betrof moleculen die soms al lange tijd niet meer gebruikt worden.

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)

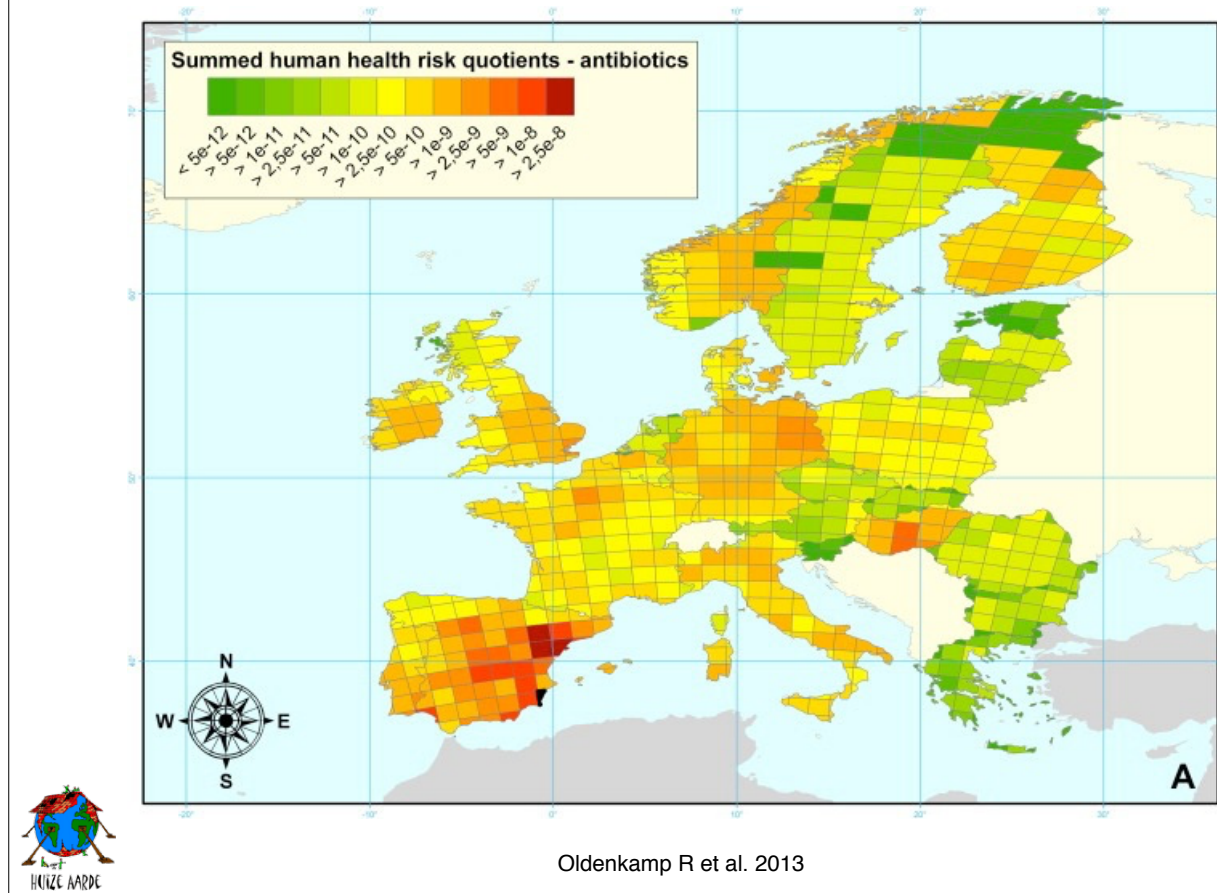
sulfamethoxazol (max 2,2 ng/L)
in 2 van 8 pijlbuizen tot op 10 m diepte

Schijndel van et al 2009



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

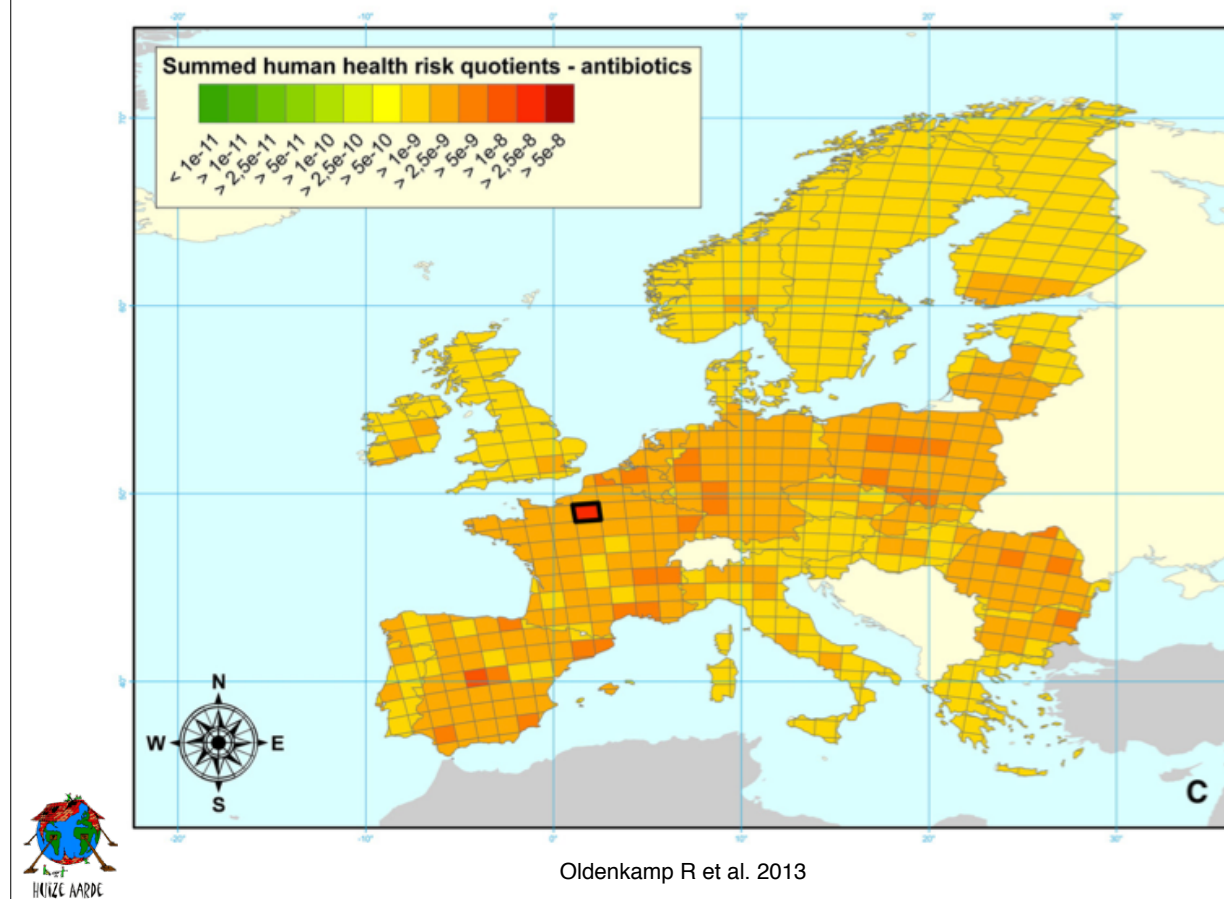
gezondheidsrisico antibiotica in lokaal voedsel EU



Blootstelling aan enkele humane antibiotica via lokaal verbouwd voedsel in Europa.

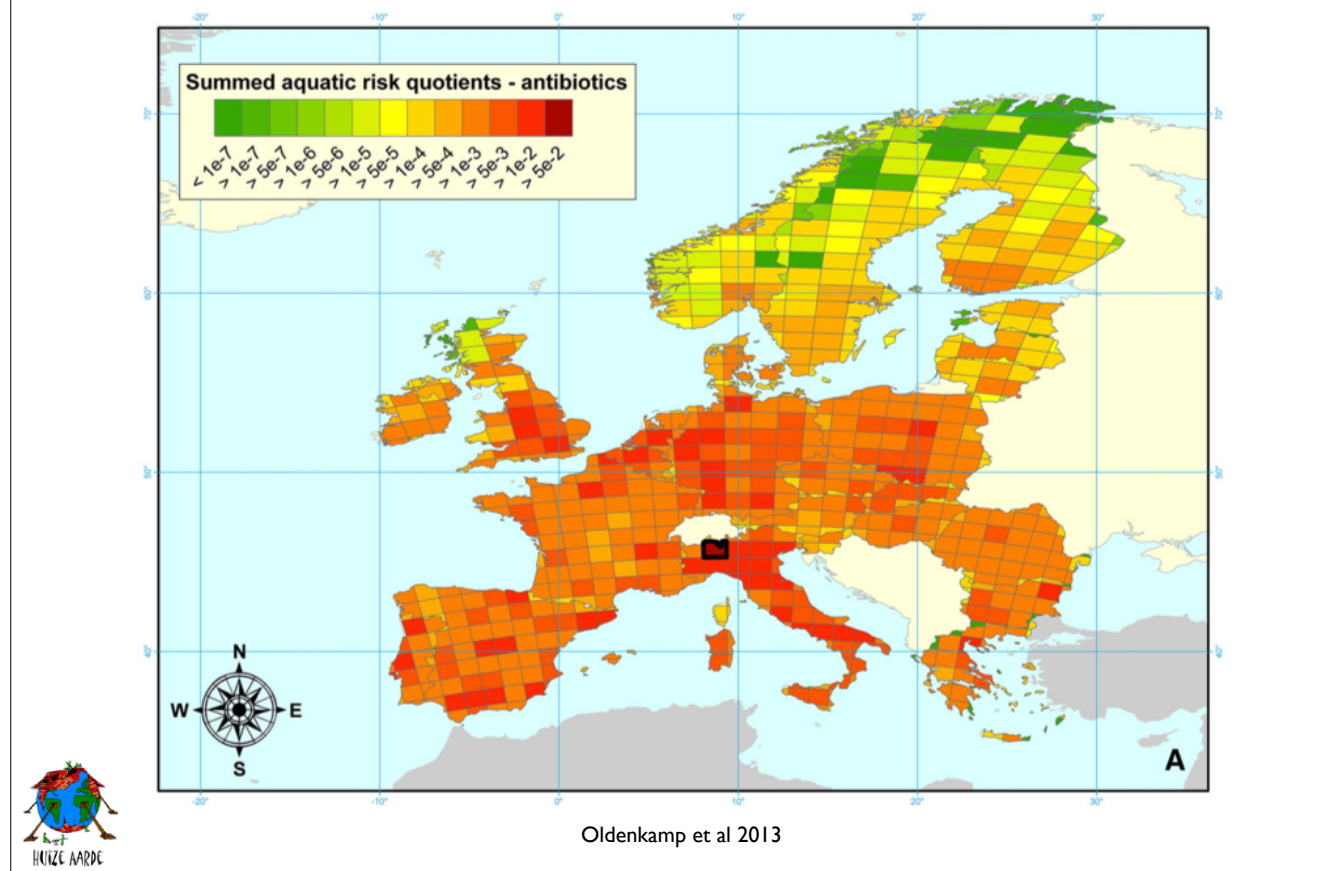
Ten gevolge van de ophoping van antibiotica in landbouwgewassen worden via de lokale en internationale voedselketen honderden miljoenen mensen blootgesteld aan medicinale antibiotica. De (relatieve!) gezondheidsrisico's verschillen echter per regio. Vergelijk bijvoorbeeld Nederland, waar rioolslib wordt verbrand, en oost-Spanje, waar rioolslib als bodemverbeteraar wordt gebruikt en irrigatie met effluentrijk water plaatsvindt.

gezondheidsrisico antibiotica in geïmporteerd voedsel EU



Blootstelling van kinderen aan enkele humane antibiotica via uit de rest van de EU geïmporteerd voedsel. De risico's in Europa geven in dit geval een meer diffuus beeld. Plaatselijk kunnen de risico's hoger zijn.

gezondheidsrisico antibiotica in kraanwater



Het risico van blootstelling aan enkele humane antibiotica via drinkwater is in heel EU vergelijkbaar. Alleen in Noord-Europa minder, omdat men daar drinkwater uit schoon grondwater produceert.

multiresistentie in mineraalwater



55% van de
bacterie-soorten
was multiresistent,
vooral tegen:

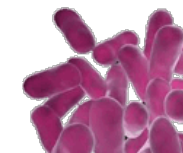
- chloramfenicol
- ampicilline
- colistine
- sulfamethizol

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% was resistent

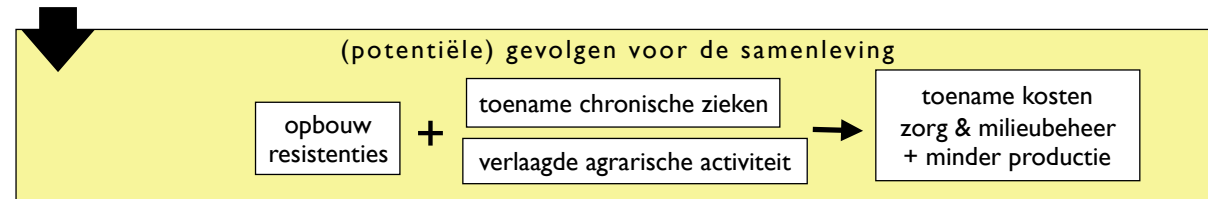


Mezzi P. et al. 2005



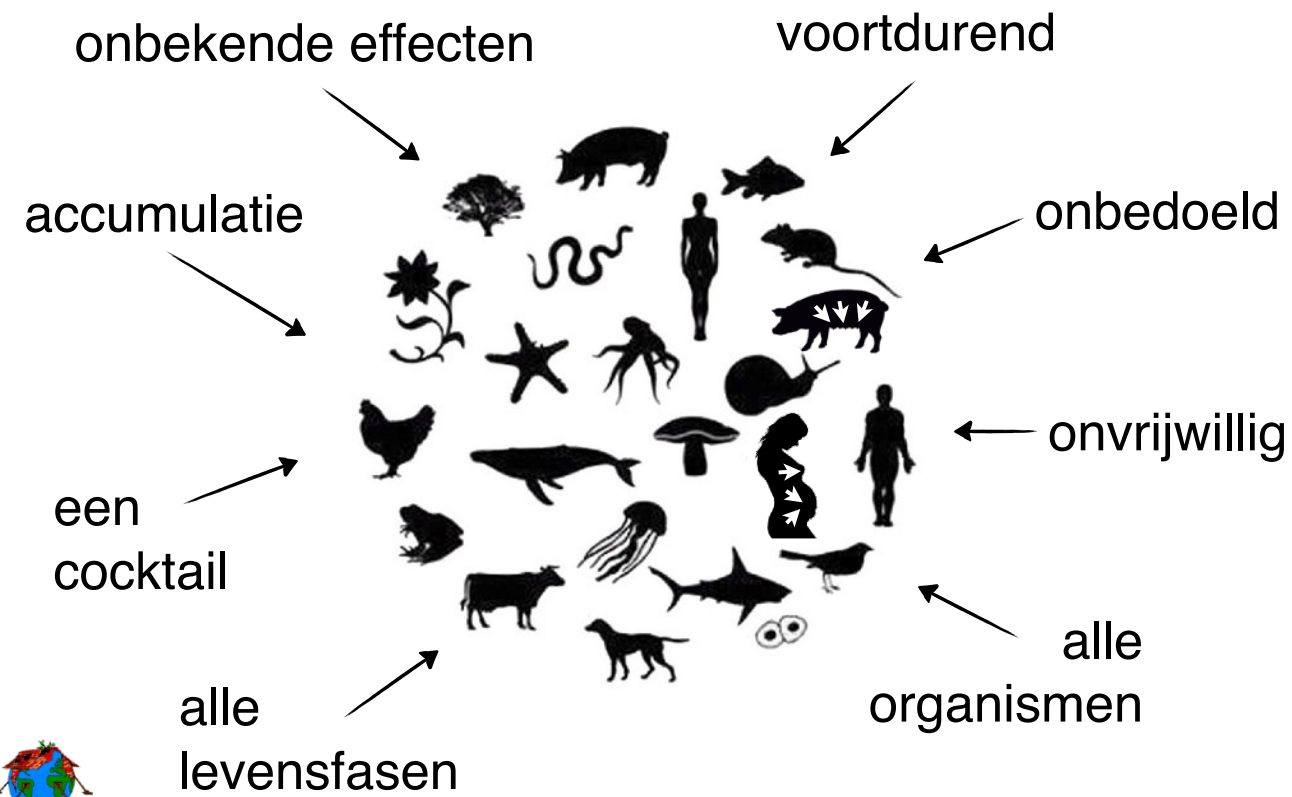
Mineraalwater ontsnapt ook niet aan verontreiniging met multiresistente bacteriën. 92% van de pseudomonas spp. was resistent tegen meerdere antibiotica.

3. maatschappelijke gevolgen



Het is lastig om directe effecten van de medicijnen en multiresistente micro-organismen op de humane gezondheid vast te stellen, omdat ze zich in een cocktail van verontreinigingen bevinden. De medicinale verontreiniging draagt bij aan de totale blootstelling aan chemische en biologische verontreinigingen waaraan we dagelijks worden blootgesteld. Sociaal-economische kosten zullen naar verwachting hoog zijn, en stijgen al naar gelang het medicijngebruik toeneemt.

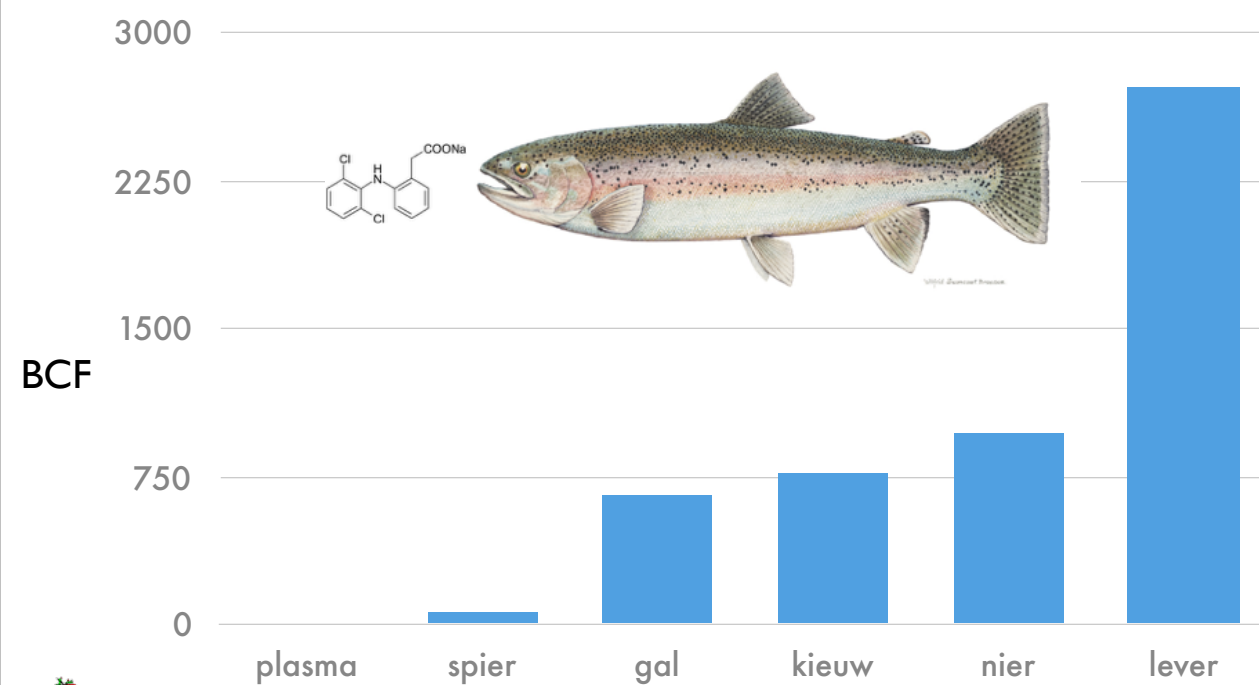
milieublootstelling $\neq$ therapeutische dosis



Regelmatig wordt de blootstelling v.d. mens via het milieu vergeleken met een therapeutische dosis. Vervolgens wordt geconcludeerd dat de blootstelling wel meevalt. Maar, 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.

weefselafhankelijke accumulatie in organisme

casus: diclofenac in vissen

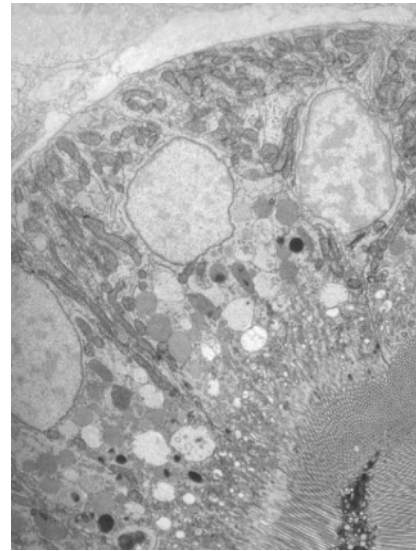


Schwaiger et al. 2004a (spier, kieuw, nier, lever), Mehinto et al. 2010 (gal), Brown et al. 2007 (plasma)

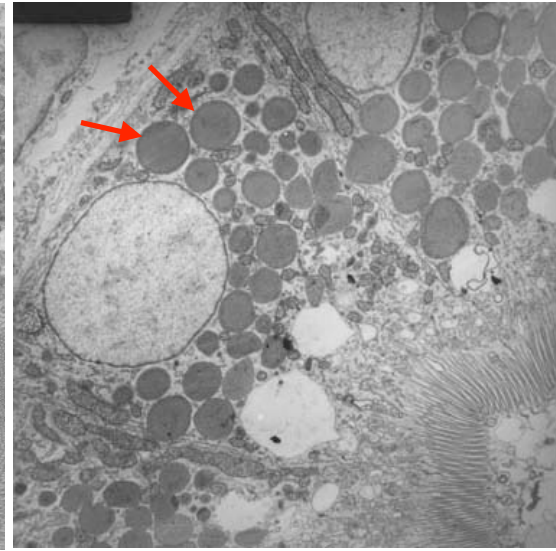
Opgenomen medicijnen worden niet evenredig over het organisme verspreid. Ophoping verschilt per type weefsel. Bijvoorbeeld, blootstelling van forellen gedurende een maand aan een lage concentratie diclofenac laat duidelijke verschillen in ophoping tussen verschillende weefsels zien. De sterke ophoping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

effect diclofenac: nierschade bij vissen

doorsneden niercellen regenboogforel (3700x)



drie gezonde niercellen



twee niercellen met vochtophoping na blootstelling aan 0,5 microgram DFC/L gedurende 21 dagen

hyaline-druppels

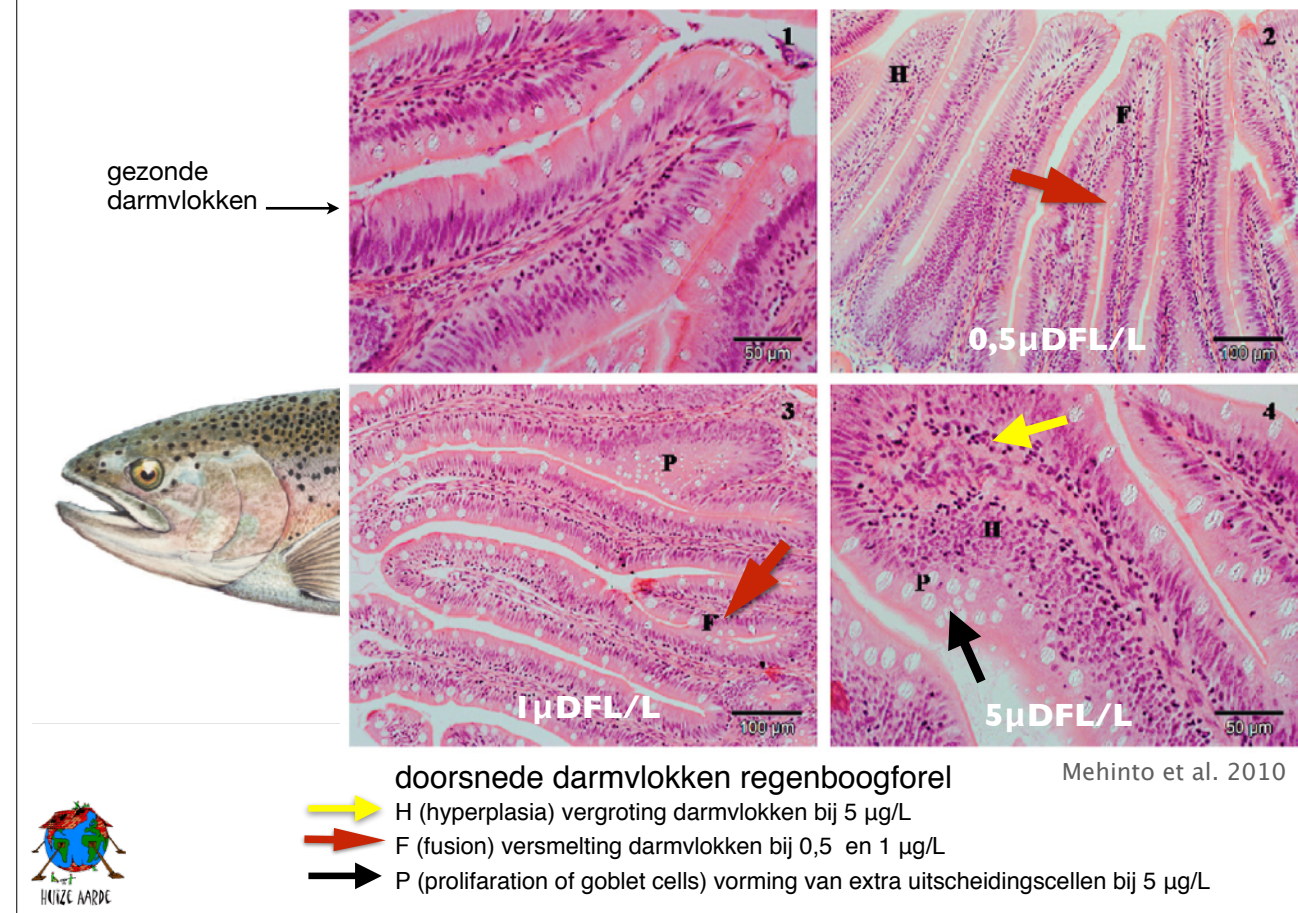


Triebskorn et al. 2004; Hoeger et al. 2005; Mehinto et al. 2010

Foto's: Rita Triebskorn, Steinbeis-Transferzentrum für Ökotoxikologie und Ökophysiologie, Duitsland

Effecten op de nieren van vissen zijn na 21 dagen zichtbaar bij concentraties vanaf 0,5 microgram diclofenac per liter, al werd niet met lagere concentraties getest (Triebskorn et al, 2004; Hoeger et al 2005, Mehinto et al 2010). In de (drie) gezonde cellen zijn rond de grote lichtgekleurde kern vele donkergekleurde mitochondriën (voor energieleverantie) zichtbaar. In de (twee) aangetaste cellen zijn in plaats van mitochondriën vele donkergrijs gekleurde hyalinedruppels zichtbaar (zie pijlen). Hyalinedruppels zijn gevuld met eiwitten en ze belemmeren de filterfunctie van de nier. De eco-toxicologische bijdrage van DFC-metabolieten is niet bekend.

effect diclofenac: darmschade bij vissen



Ook is bij de forellen darmschade waarneembaar.

Fig. 2 rechtsboven: versmelting van darmvlokken bij blootstelling aan 0,5 microgram DFC/L.

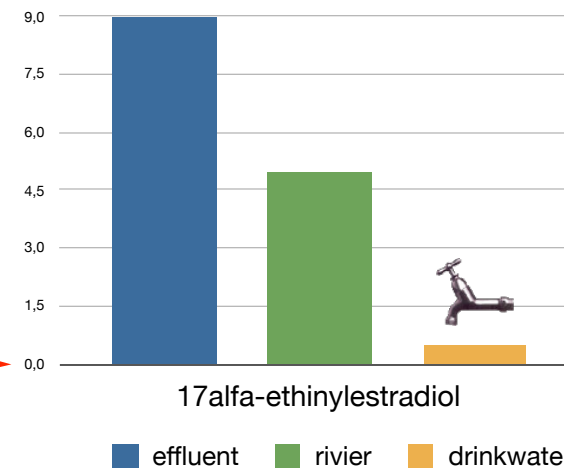
Fig. 3 linksonder: versmelting van darmvlokken bij 1 microgram DFC/L.

Fig. 4 rechtsonder: vorming van extra uitscheidingscellen (Goblet cells: scheiden slijm uit) en darmvlokvergroting bij 5 microgram/L DFC.

EE2 in waterkringloop

maximale concentraties (in ng/L)

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



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

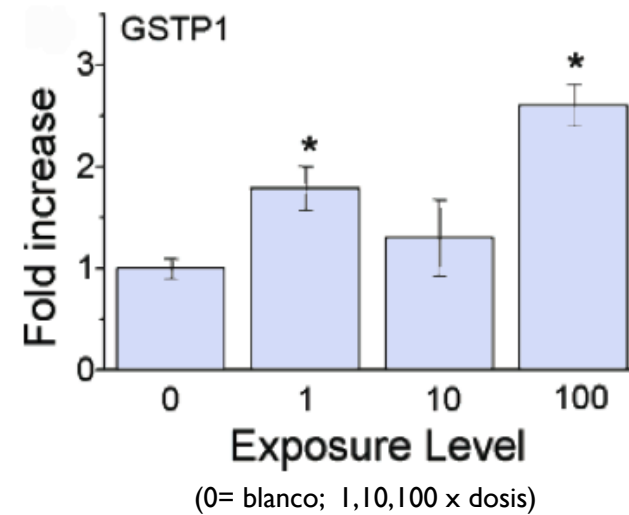


Purdom CE et al 1994; Kuch HM and K Ballschmiter 2001

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

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, ofloxacin, ranitidine, salbutamol, en sulfamethoxazol - *elk middel in lage milieu-relevante concentratie*



Pomati F. et al. 2006

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

milieumedicijnen hormoonverstoorders?

niet-hormonale medicijnen met ED-effect

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

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

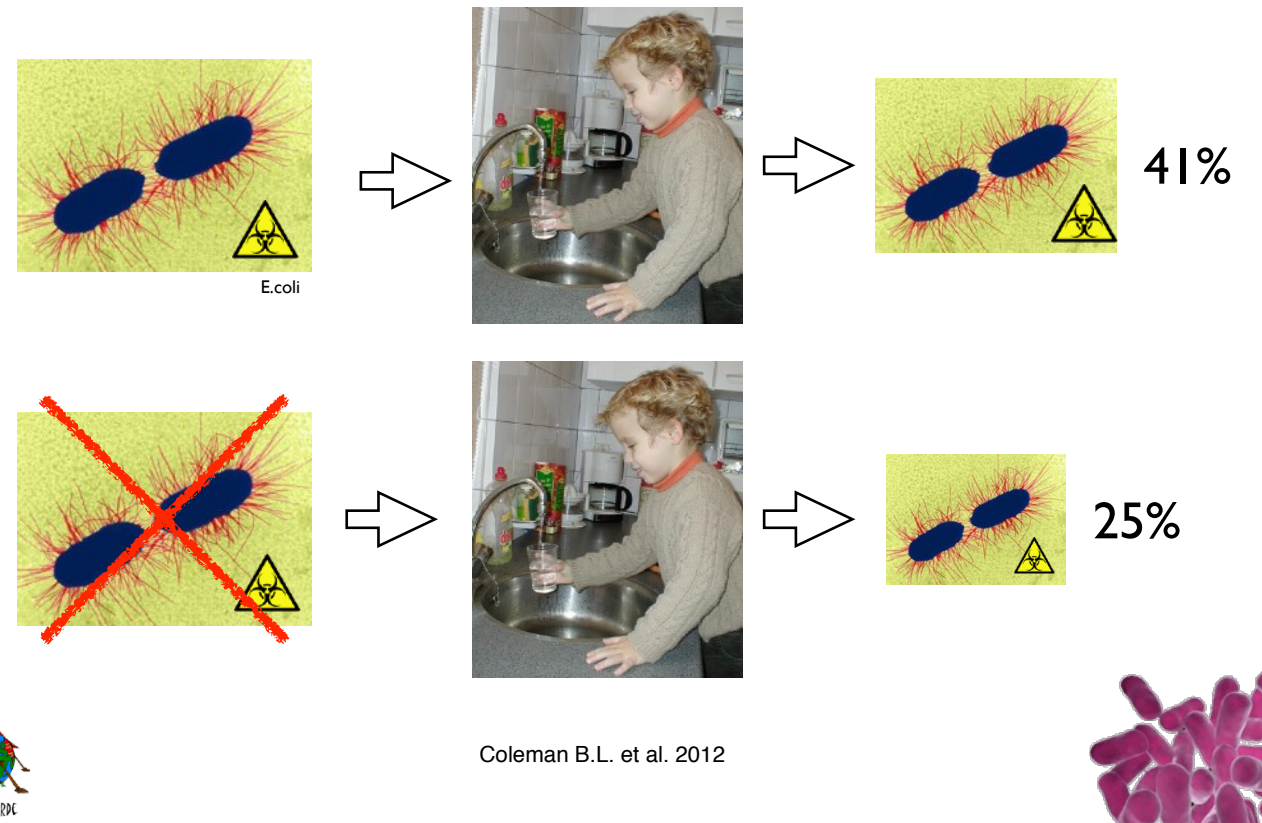


13 maart 2013



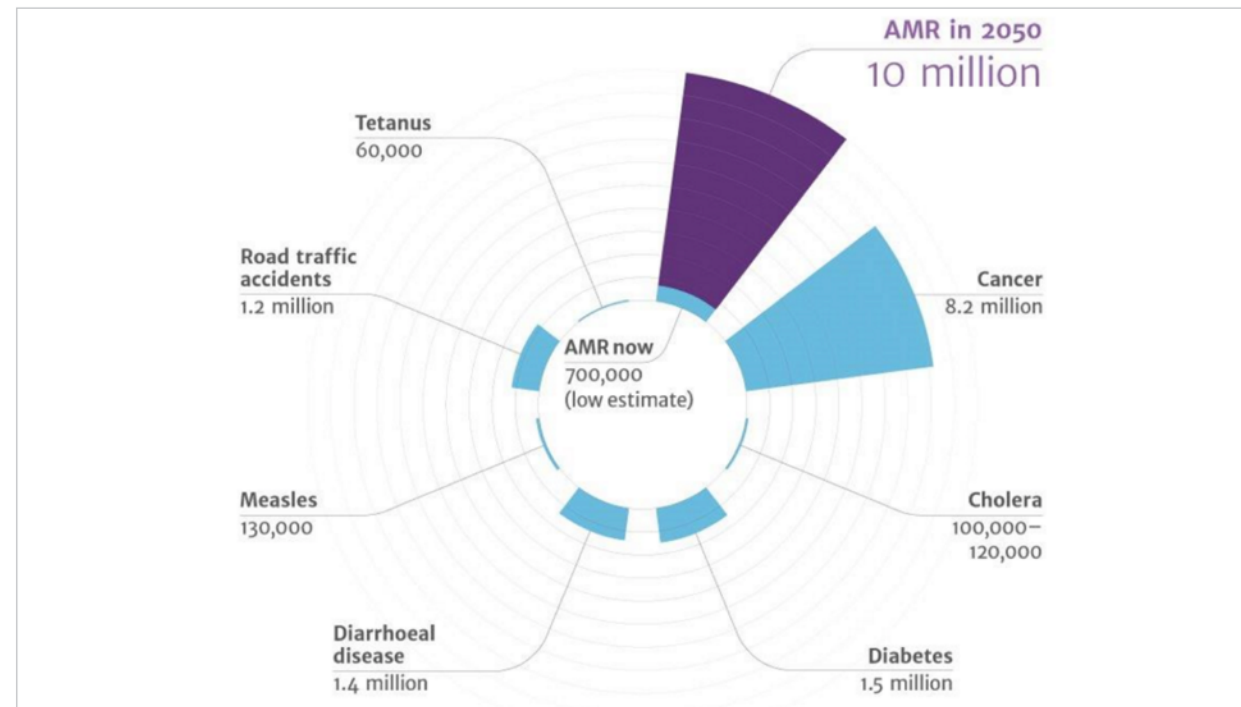
De WHO en de UNEP beschouwen medicijnen in het milieu als stoffen die mogelijk een hormooneffect bezitten. In het rapport worden slechts enkele medicijnen genoemd, vooral hormonale middelen. In de tabel, die is gebaseerd op 30 studies gepubliceerd tot januari 2014, is echter te zien dat ook niet-hormonale geneesmiddelen, waaronder pijnstillers en antidepressiva een hormoonverstorende werking vertonen (Huize Aarde, 2014). Sindsdien zijn meerdere studies verschenen die dit beeld ondersteunen. NB Het Europese Parlement heeft in maart 2013 hormoonverstorende stoffen hoog op de agenda gezet. Voor deze stoffen zal volgens het parlement geen milieudrempel moeten gelden.

resistentie-overdracht via drinkwater



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 kraanwater filterde).

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

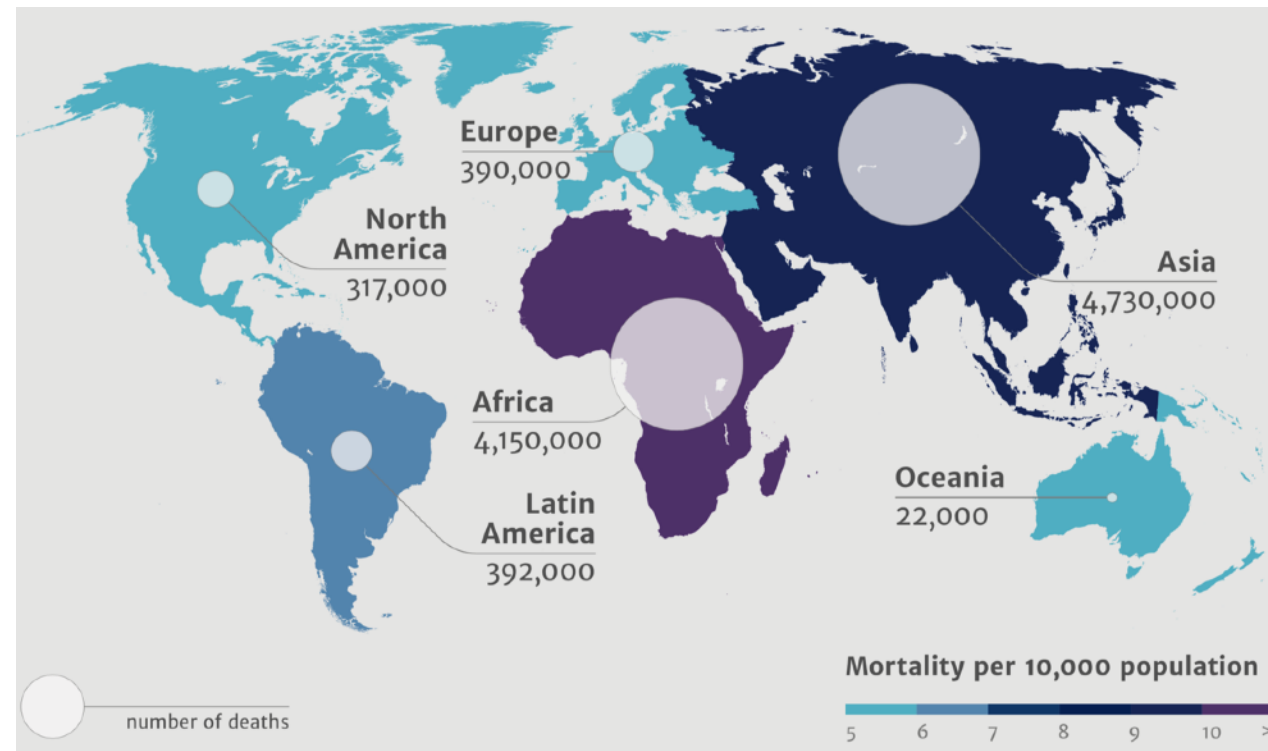


cumulatieve kosten in 2050: \$ 100.000.000.000.000 (100 biljoen dollar)

AMR Review, 2014; betreffende beginjaar 2010

In 2010 sterven jaarlijks meer dan 0,7 miljoen mensen 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/jaar) 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).

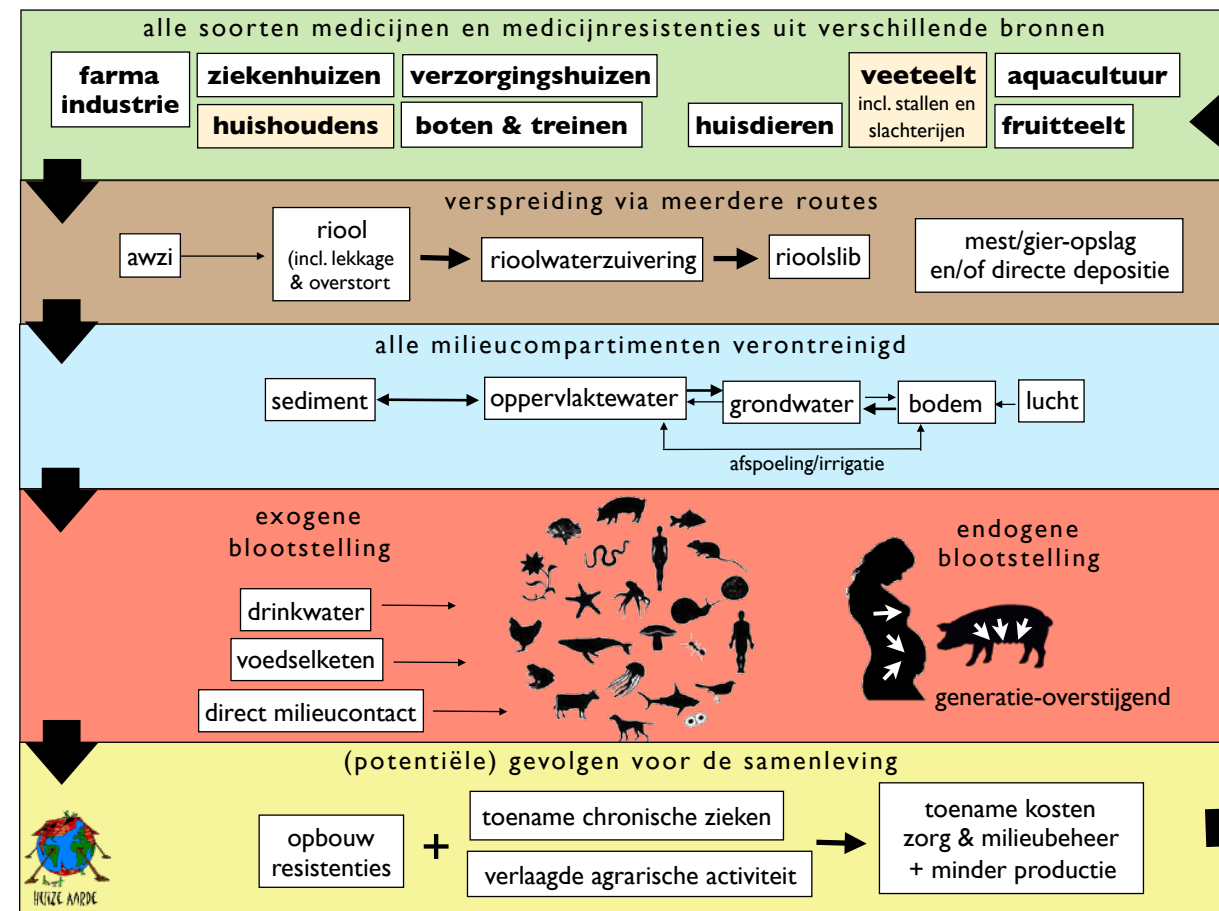
doden/jaar door antimicrobiële multi-resistentie in 2050



AMR Review, 2014

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

milieukringloop medicijnen en resistenties



Met toenemend medicijngebruik zal de kringloop van medicijnen en resistente micro-organismen zich versterken (vicious circle). De vraag is hoe deze kringloop tegen te gaan.

Er is géén one-size-fits-all oplossing om deze
medicinale milieukringloop te doorbreken.

De complexiteiten en omvang van deze verontreiniging
is een maatschappelijke uitdaging, die meegenomen
kan worden bij de uitwerking van meerdere duurzame
ontwikkelingsdoelen (SDG's):



welke handelingsopties stelt u voor?

Als mogelijke handelingsopties werden genoemd:

Technisch

- Beter filteren in rwzi
- Scheikundige oplossing zoeken: medicijnen beter biologisch afbreekbaar maken
- Bij bron scheiden, zoals zuivering bij ziekenhuis
- Betere diagnose
- Hergebruik medicijnen
- Inleveren medicijnen

Sociaal

- Minder medicijnen gebruiken; overmatig gebruik tegengaan
- Betere zorg en welzijn
- Leren omgaan met chronische ziekte/kwaal
- Niet te snelle oplossing willen zoeken

Economisch

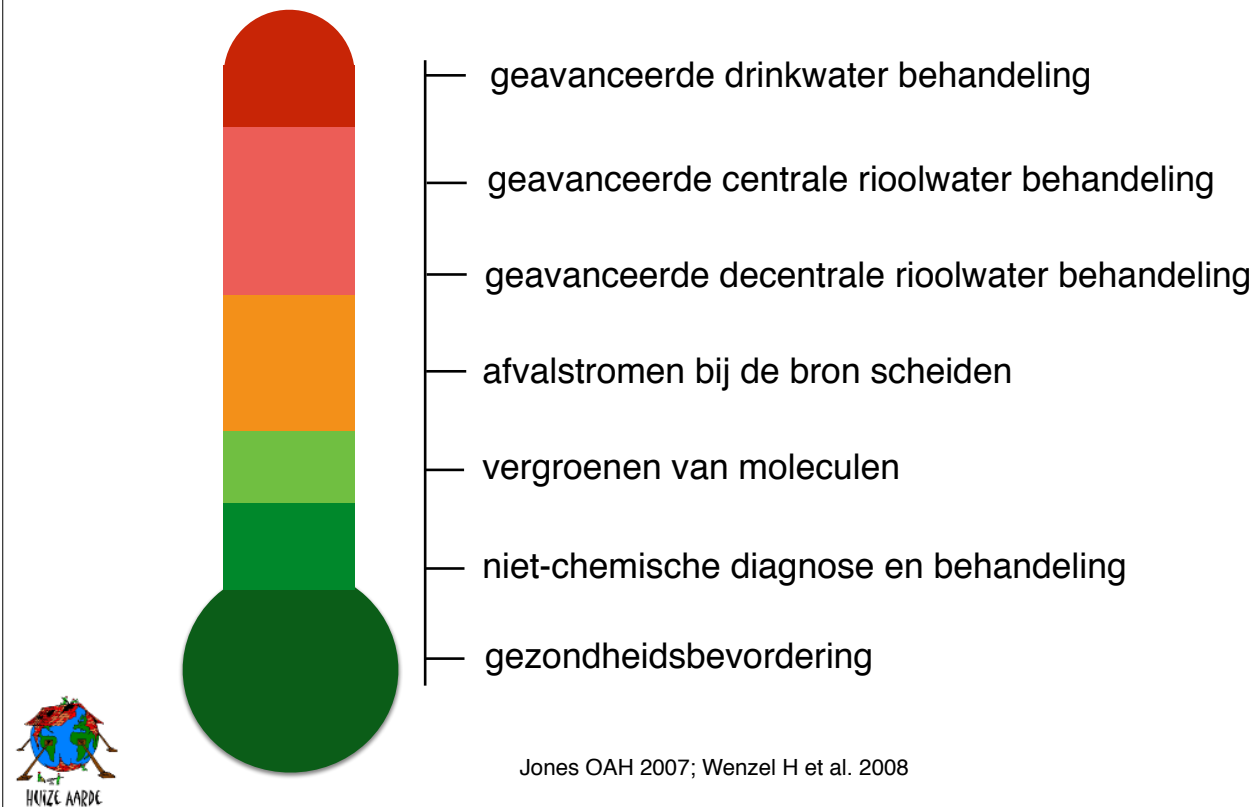
- Vrije verkoop beperken
- Maatschappelijke acceptatie (m.n. bij werknemers) van noodzaak tot uitzielen

4. handelingsopties



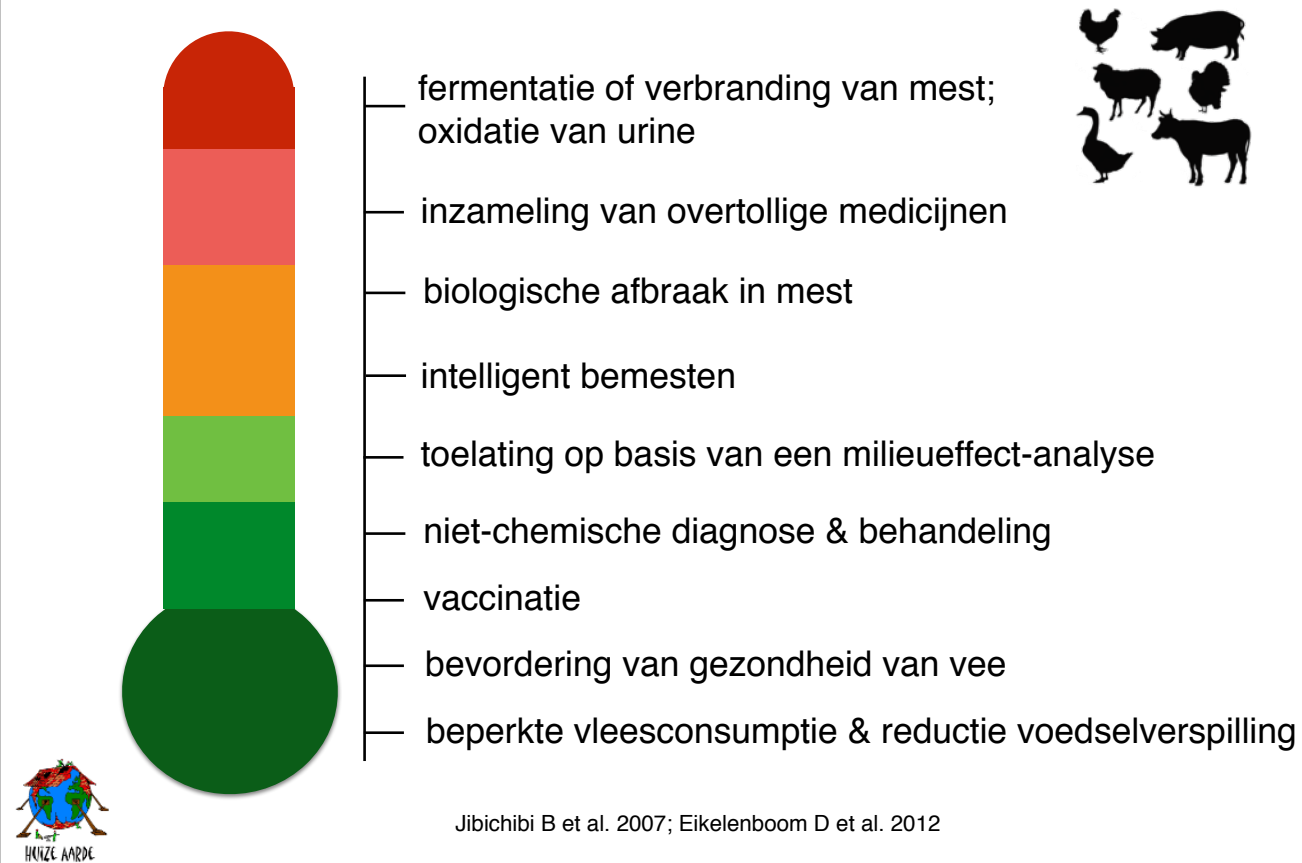


duurzaamheid van maatregelen in de humane medicijnketen

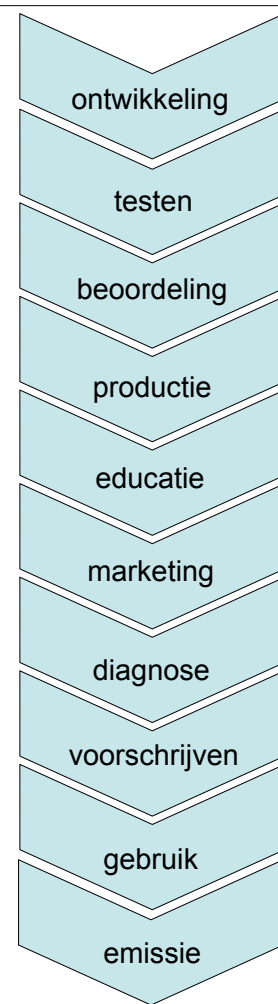


Hier is een duurzaamheids-thermometer te zien voor de verlaging van medicijnvervuiling; hoe lager de mogelijke maatregelen in de duurzaamheidsthermometer terechtkomen, hoe duurzamer (effectiever, minder kostbaar, geen nieuwe afvalstromen). Bijv high-tech filters creëren schijnveiligheid (werken niet 100%; betreffen deelroutes; hoog energiegebruik, hoge aanschaf- en onderhoudskosten, creëren nieuwe afvalstromen, snel verouderd ivm nieuwe verontreinigingen). NB groene moleculen betekent nog geen verantwoord medicijngebruik. Deeloplossingen bijv enkel aan het eind v.d. pijp zijn weinig duurzaam. Toch zijn meerdere, zo niet alle, maatregelen op meerdere plekken in de product life-cycle of productketen nodig om de problematiek aan te kunnen pakken.

duurzaamheid van maatregelen in de veterinaire medicijnketen



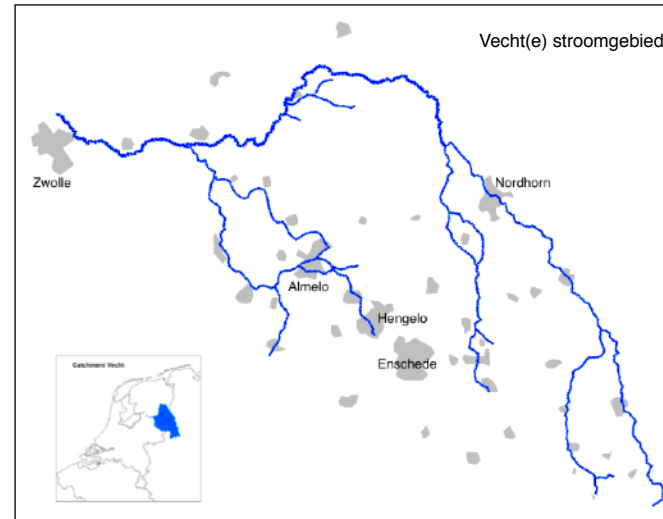
Duurzaamheid van mogelijke maatregelen in de veterinaire medicijnketen.



medicijnketen-benadering

Vraagt om een:

- breed maatschappelijk draagvlak
- pakket van sociale en technische maatregelen
- sector- en discipline-overstijgende samenwerking



Sociale en ecologische schade dient in de hele medicijnketen voorkomen te worden. Proeftuinen zijn nodig om de effectiviteit, haalbaarheid en betaalbaarheid van de verschillende handelingsopties vast te kunnen stellen. Voorbeeld van zo'n proeftuin is het Europese MEDUWA-project.

MEDUWA - Vecht(e) 2017-2020



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



Doel van MEDUWA is het ontwikkelen van een pakket van innovatieve 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



MEDUWA is een Duits-Nederlandse grensoverschrijdende 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.



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

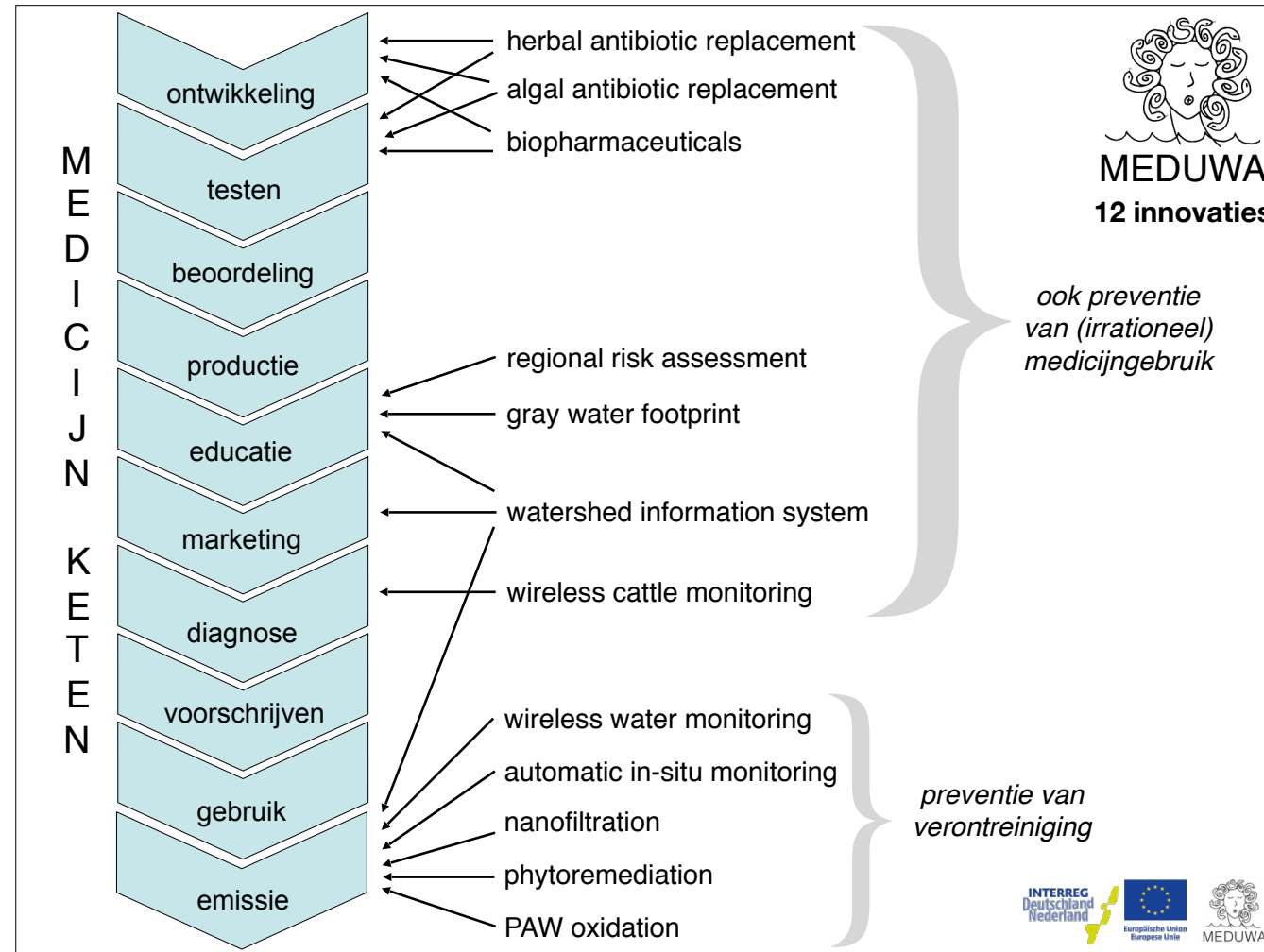


provinsje fryslân
provincie fryslân

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

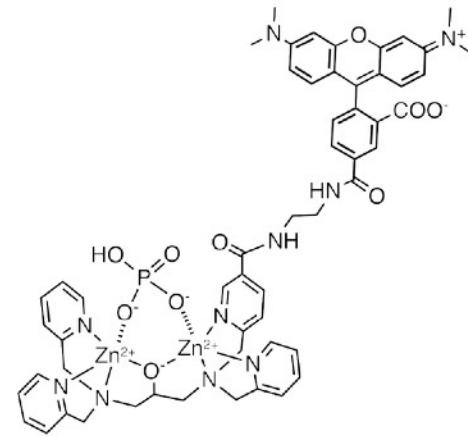


MEDUWA Stakeholder and partner meeting, University of Osnabrück, March 2018

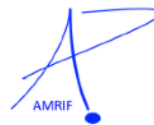


In meerdere schakels van de productketen worden innovatieve producten ontwikkeld. 12 teams van onderzoekers en bedrijven werken aan de ontwikkeling van praktische maatregelen. Met 8 PhD's en postdocs biedt het project een nieuwe generatie onderzoekers kansen en wordt samenwerking tussen disciplines bevorderd. Gereedschappen als Watershed Information System, Gray Water Footprint en Regional Risk Assessment, hebben als doel maatschappelijk verantwoord medicijngebruik te bevorderen binnen de humane en veterinaire sectoren.

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.



Alloksys
Life Sciences bv

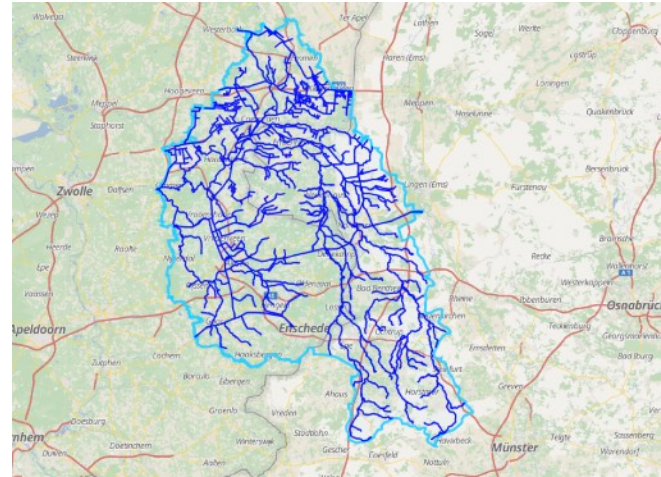
T D I
tours dynamic innovations bv



Dr. Eike G. Fischer
Aix Scientifics®
Contract Research Organisation

Met het lichaamseigen enzym alkaliene fosfatase wordt een natuurlijk medicijn ontwikkeld dat na gebruik geen sporen in het milieu achter laat.

Watershed Information System (WIS)

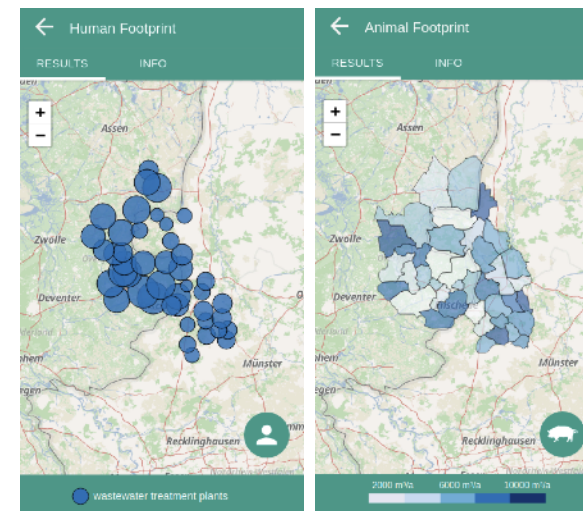


- Visualiseren van chemische en biologische verontreinigingen.
- In een heel stroomgebied.
- Simulaties van maatregelen.
- Onder verschillende klimaatscenario's.
- Instrument voor communicatie, bewustwording en beleid.



Het WIS is voornamelijk bedoeld als een gereedschap voor communicatie, bewustwording en beleid rond waterkwaliteit in een stroomgebied. Ook kan de effectiviteit van een maatregel, wanneer deze in het hele stroomgebied wordt uitgevoerd, onder verschillende klimaatscenario's bepaald worden. Om de voorspellingen realistisch te maken zijn gegevens nodig over het humane en veterinaire medicijngebruik in de regio. Ook worden metingen verricht naar medicijnen en antibioticaresistentie in het water.

Grey water footprint app



- 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

Op basis van realistische gegevens over het medicijngebruik door de diverse deelsectoren van de humane zorg en en veterinaire zorg (varkens, kalf, rundvee, vleeskuikens, leghennen), kan de grijswatervoetafdruk vastgesteld worden. Deze voetafdruk staat voor de hoeveelheid water dat verontreinigd wordt door medicijngebruik. Deze communicatie en marketingtool kan gebruikt worden om te tonen hoe een sector, gemeente, provincie, bedrijf, instelling e.d. presteert op het gebied van maatschappelijk verantwoord medicijngebruik of op het gebied van duurzaamheid.



DANK U!

voor meer info, zie meduwa.eu





overwegingen ter afsluiting

1. Welke rol heeft de humane en veterinaire gezondheidssector in de zoektocht naar oplossingen?

Gegeven antwoorden:

- Meer preventie;
- Bewustwording belangrijk maar lastig, m.n. bij lage lonen groepen. In hele keten uitleggen wat voor schade met maatregelen voorkomen kan worden.
- Participatie
- Protocollen aanpassen





overwegingen ter afsluiting

2. Hoe kan communicatie en samenwerking tussen de betrokken sectoren vormgegeven worden?

Gegeven antwoorden:

- Nieuwe coalities nodig
- Socratische gesprekken (zelfonderzoek) voeren om belangen in beeld te brengen
- Proefprojecten samen doen - om elkaars culturen te leren kennen
- Betrokkenheid stimuleren door participatie in de zoektocht naar oplossingen
- Aansluiten bij bestaande duurzaamheidsinspanningen





overwegingen ter afsluiting

3. Hoe kunnen wij op persoonlijk en professioneel vlak aan de oplossing bijdragen?

Gegeven antwoorden:

- Er een studie van maken
- Het thema in de eigen omgeving ter discussie stellen
- Minder medicijnen w.o. diclofenac gebruiken
- Bij medicijngebruik plaszakken gebruiken/vragen bij apotheker
- Gastcolleges over thematiek promoten

