De milieukringloop van medicijnen en multiresistente bacteriën

– beter voorkomen dan genezen –

met voorbeeld: het EU INTERREG-VA MEDUWA-Vecht(e) project

Waterdag Provinciehuis Arnhem, 23 oktober 2018

Door Alfons Uijtewaal, projectontwikkelaar bij Stichting Huize Aarde
www.huizeaarde.nl, e-mail: post@huizeaarde.nl, tel.: 06 432 89 163

Verklaring potentiële belangenverstrengeling
door Stichting Huize Aarde

Relatie met bedrijven	Geen/bedrijfsnamen
• Sponsoring / onderzoeksfinanciering	• geen
• Honorarium of andere financiële compensatie	• geen
• Aandeelhouder	• geen
• Andere relatie, (a.u.b. specificeren)	• geen

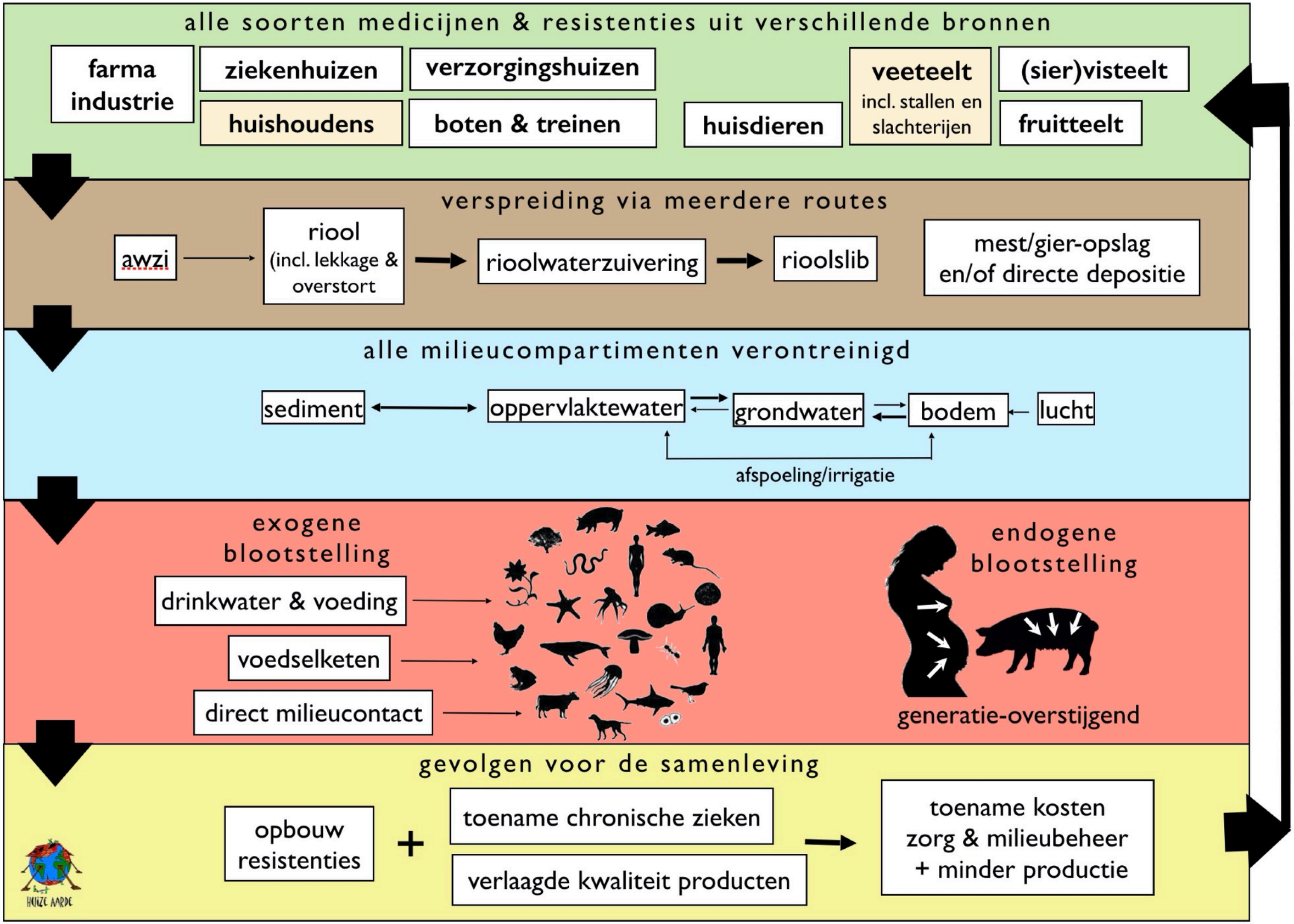
MEDUWA - Vecht(e) 2017-2020

MEDUWA

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

Europäische Union
Europese Unie

milieukringloop van medicijnen en multiresistente bacteriën

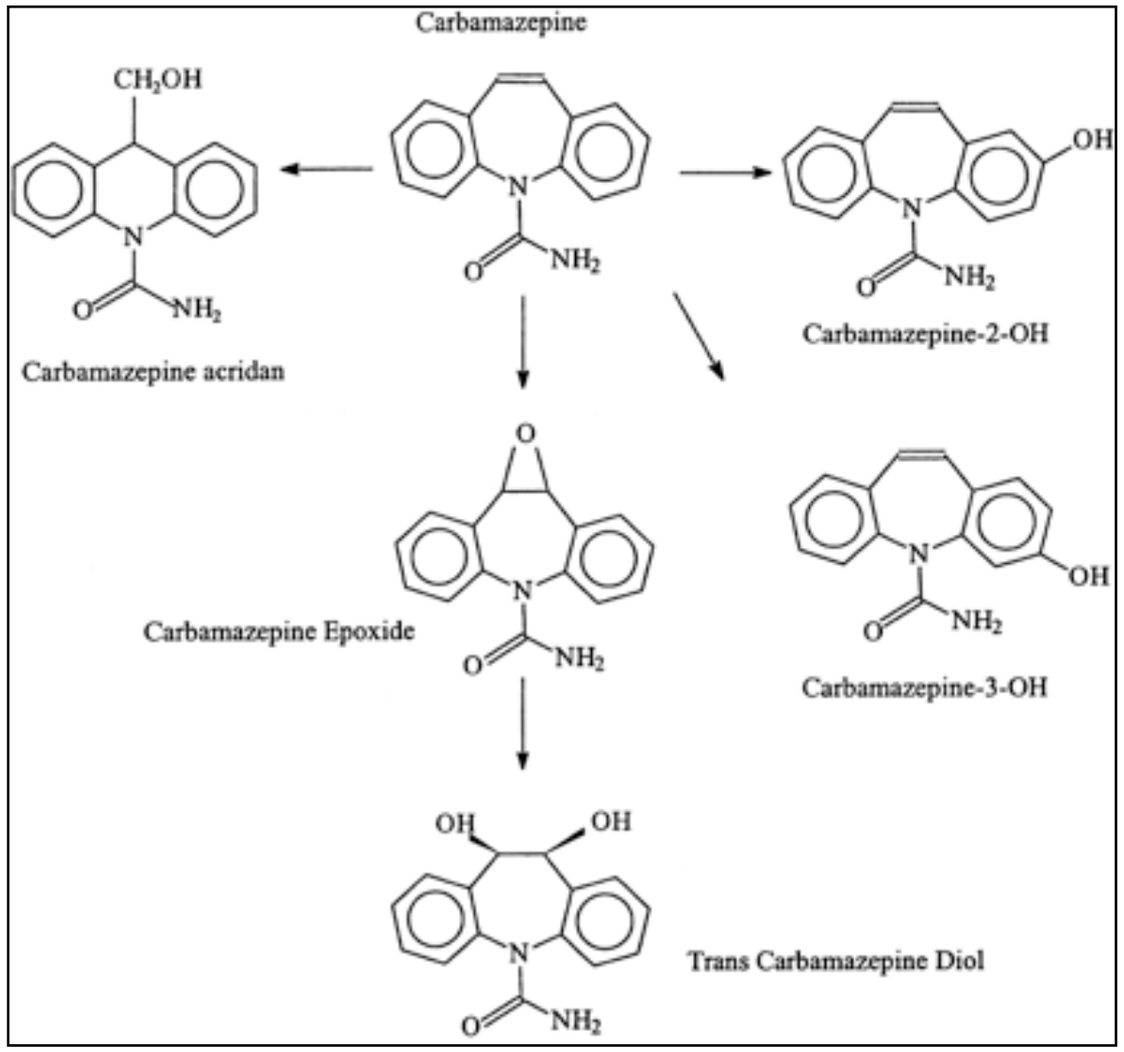


verspreiding van het probleem

HUIZE AARDE

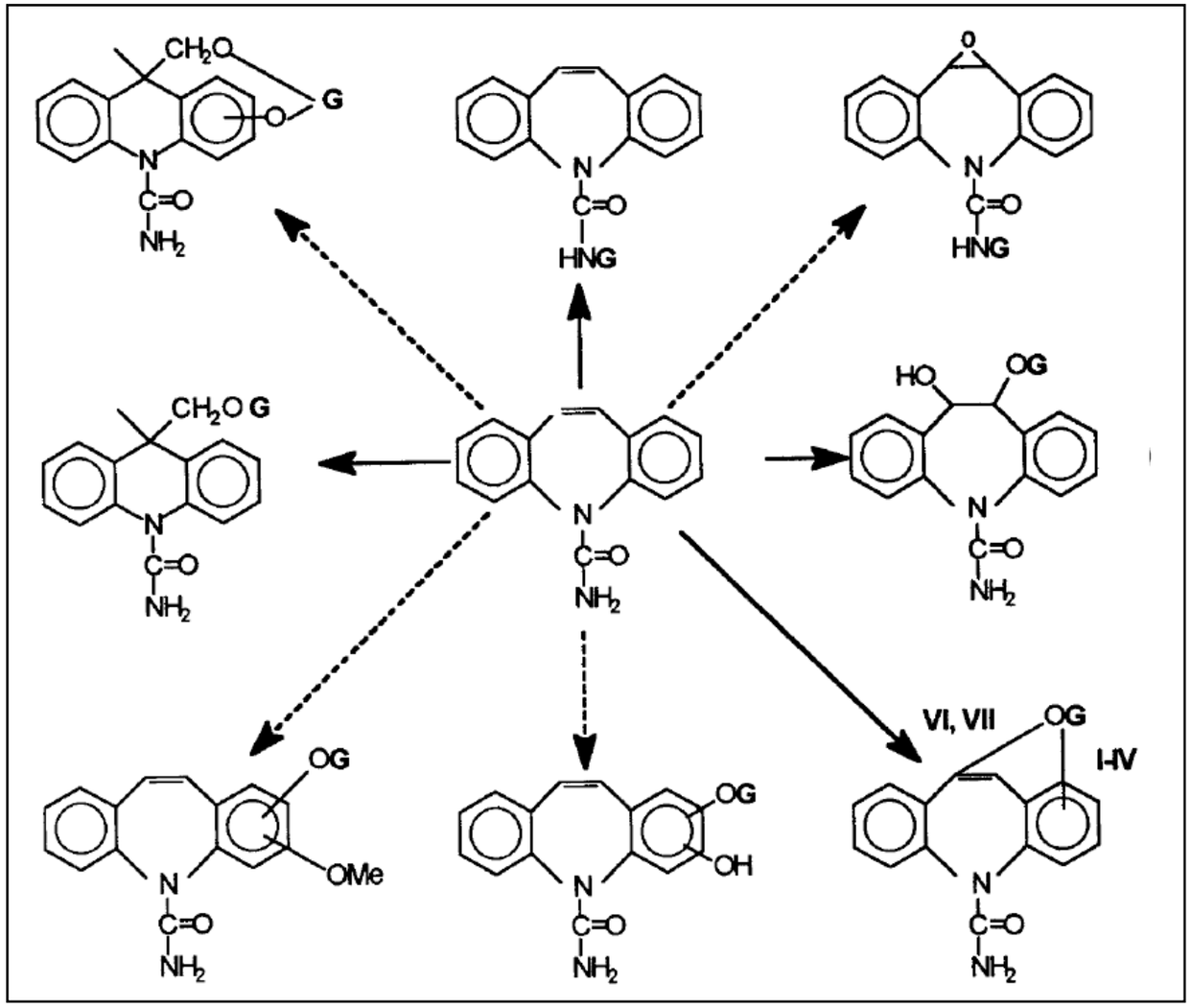
monitoring, toxicologie, risicobeoordeling, risicomanagement is een grote uitdaging

5 van de 33 fase-I-metabolieten van CBZ

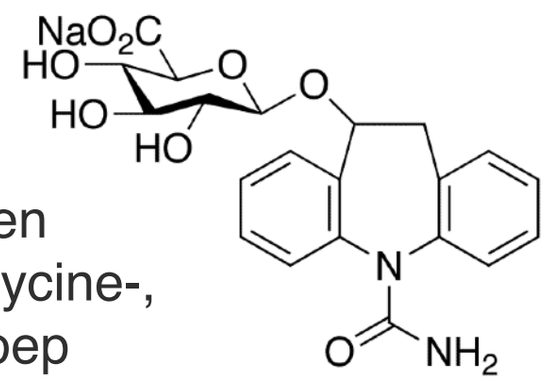


Reith and Cannel 2006

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



Maggs et al 1997



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

carbamazepine (CBZ)

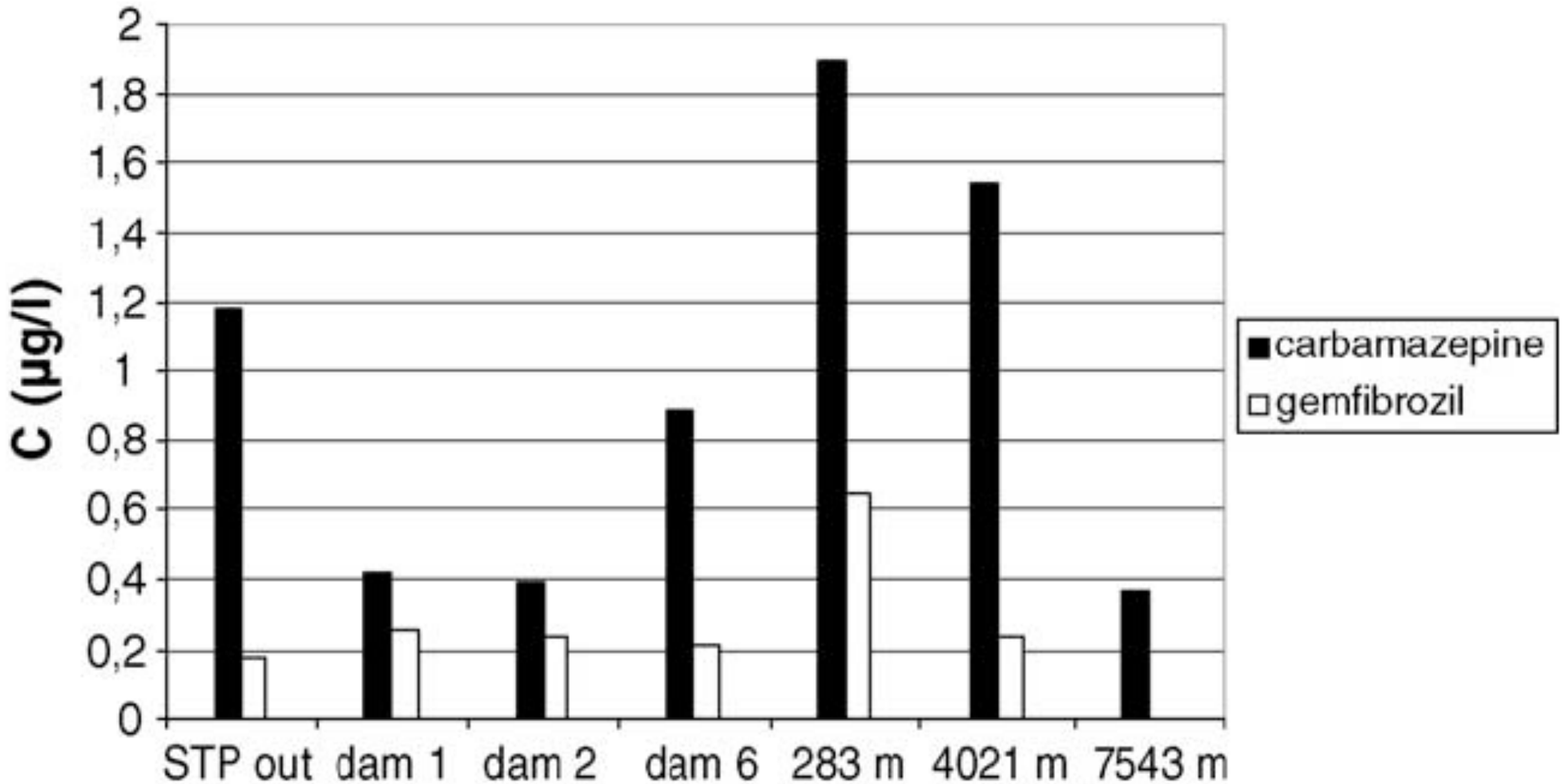
medicijnen: zeer persistente moleculen

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

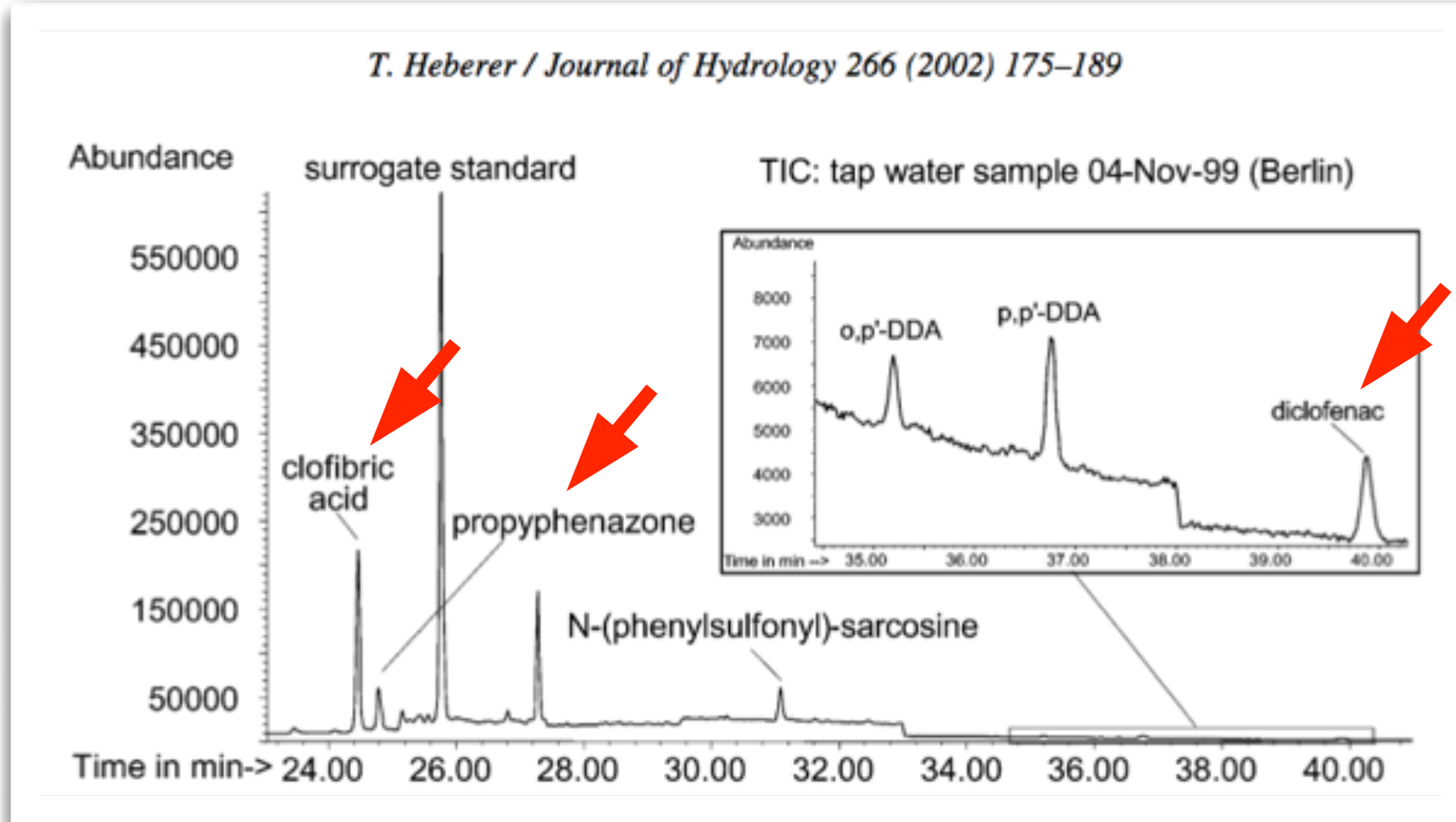
Miao et al 2003 Photo sewage by jlj4774 Flickr.com

deconjugatie medicijnen gaat door na emissie



Bendz et al 2005, corrected for dilution. Dam1,2,6 = reservoirs for effluent after treatment (total average residence time is three days). The data do not include metabolites and drugs bound to suspended matter.

ondanks hightech-zuivering massale bloot-stelling 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)

HUIZE AARDE

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 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 naturelle naturellement gazeuse	Eau de source avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle avec adjonction de gaz carbonique	Eau minérale naturelle naturellement gazeuse
Source	Hepar	Mont Roucous	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.

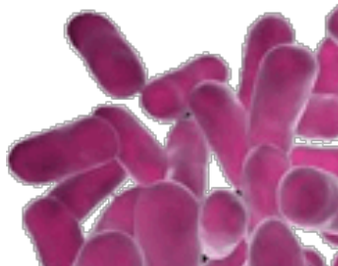
60 Millions de consommateurs no 481 avril 2013

- 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.

HUIZE AARDE

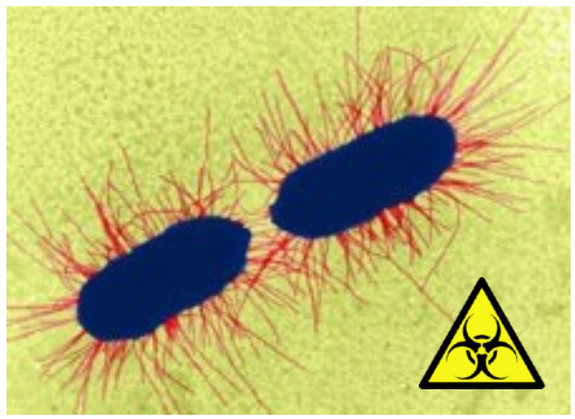
Verschillende soorten bacteriën in hele waterketen droegen identieke multi-resistente genpatronen afkomstig uit ziekenhuis

multiresistent VanA	
vancomycine	100%
tetracycline	100%
erythromycin	100%
ampicilline	62%
gentamycine	59%
imipenem	51%
amoxicilline	33%

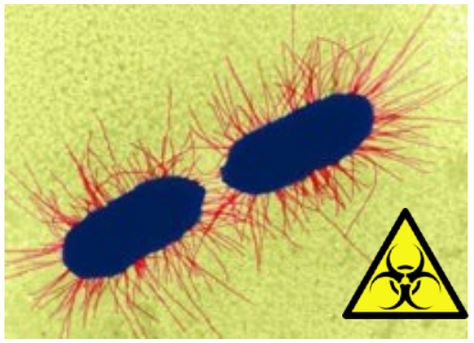


Schwartz T et al, 2003

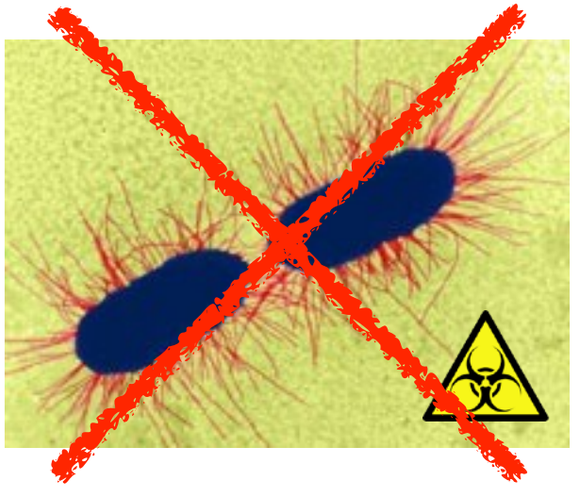
drinkwater mogelijke vector antibioticaresistentie

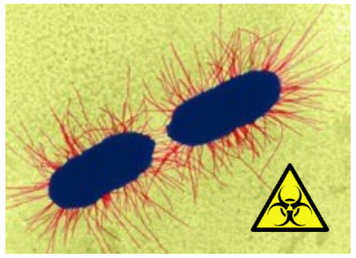


E.coli



41%

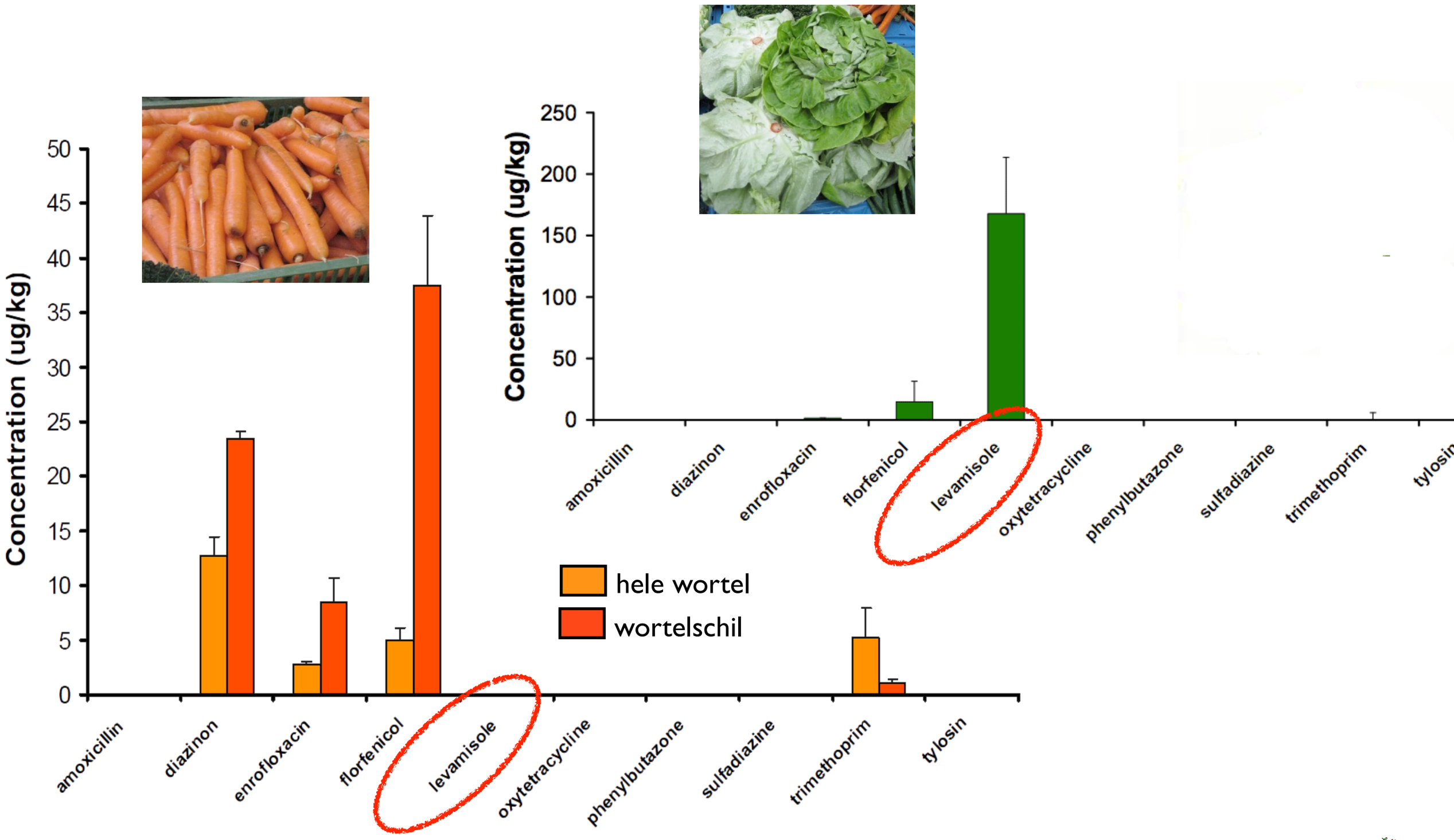




25%

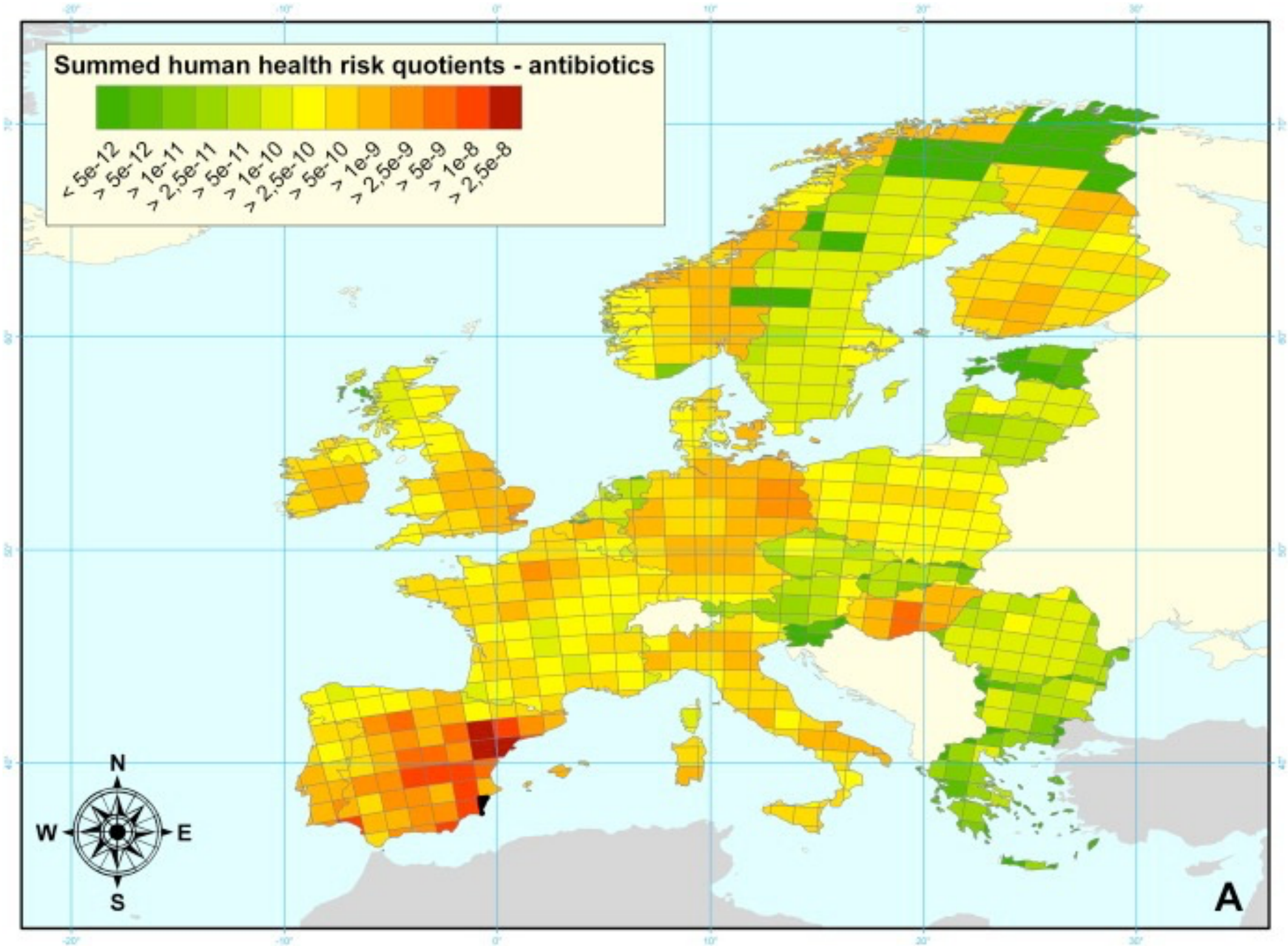
Coleman B.L. et al. 2012

blootstelling aan medicijnen via voedsel



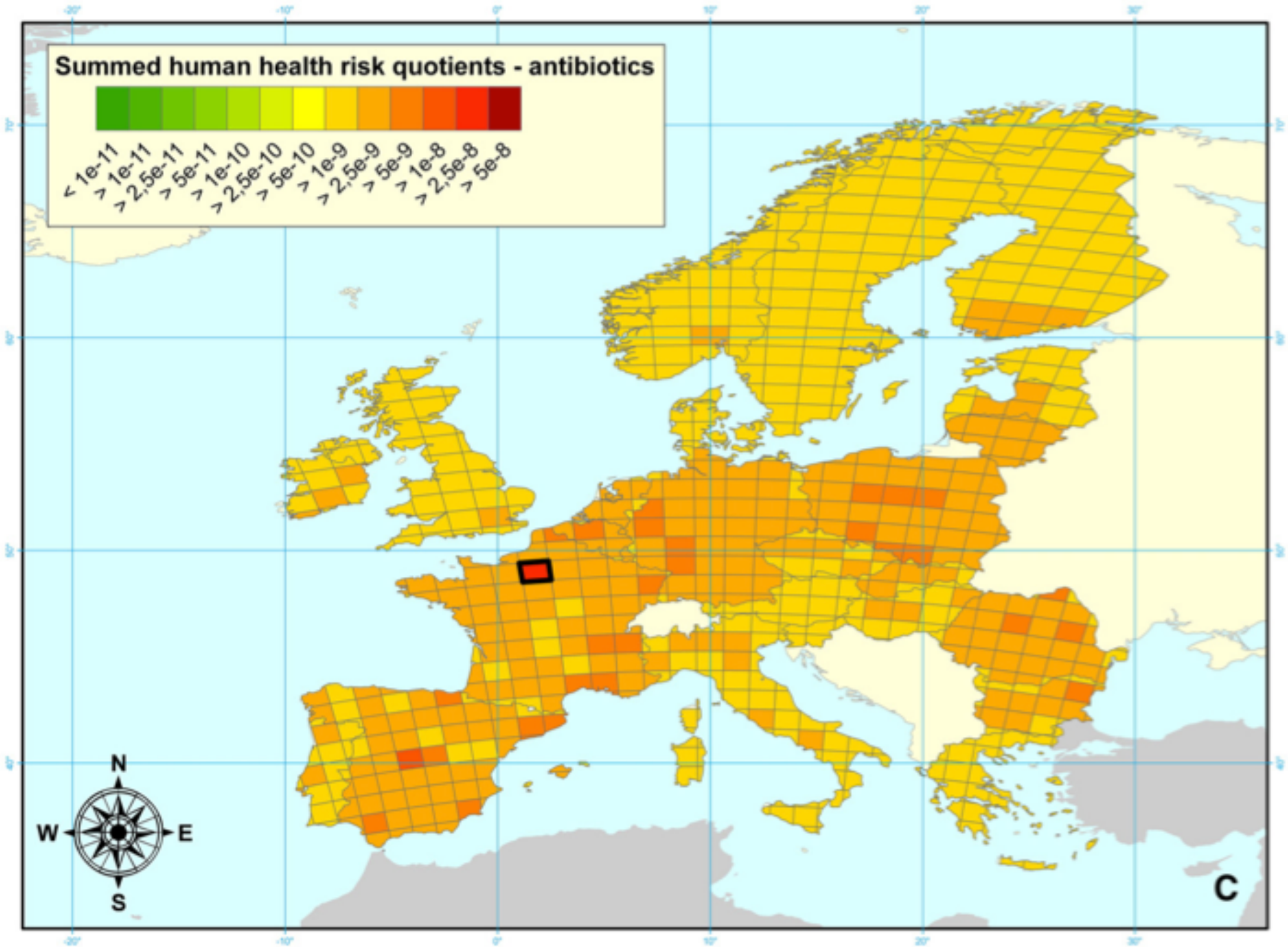
Boxall A.B.A. et al. 2006

gezondheidsrisico antibiotica in lokaal voedsel EU



Oldenkamp R et al. 2013

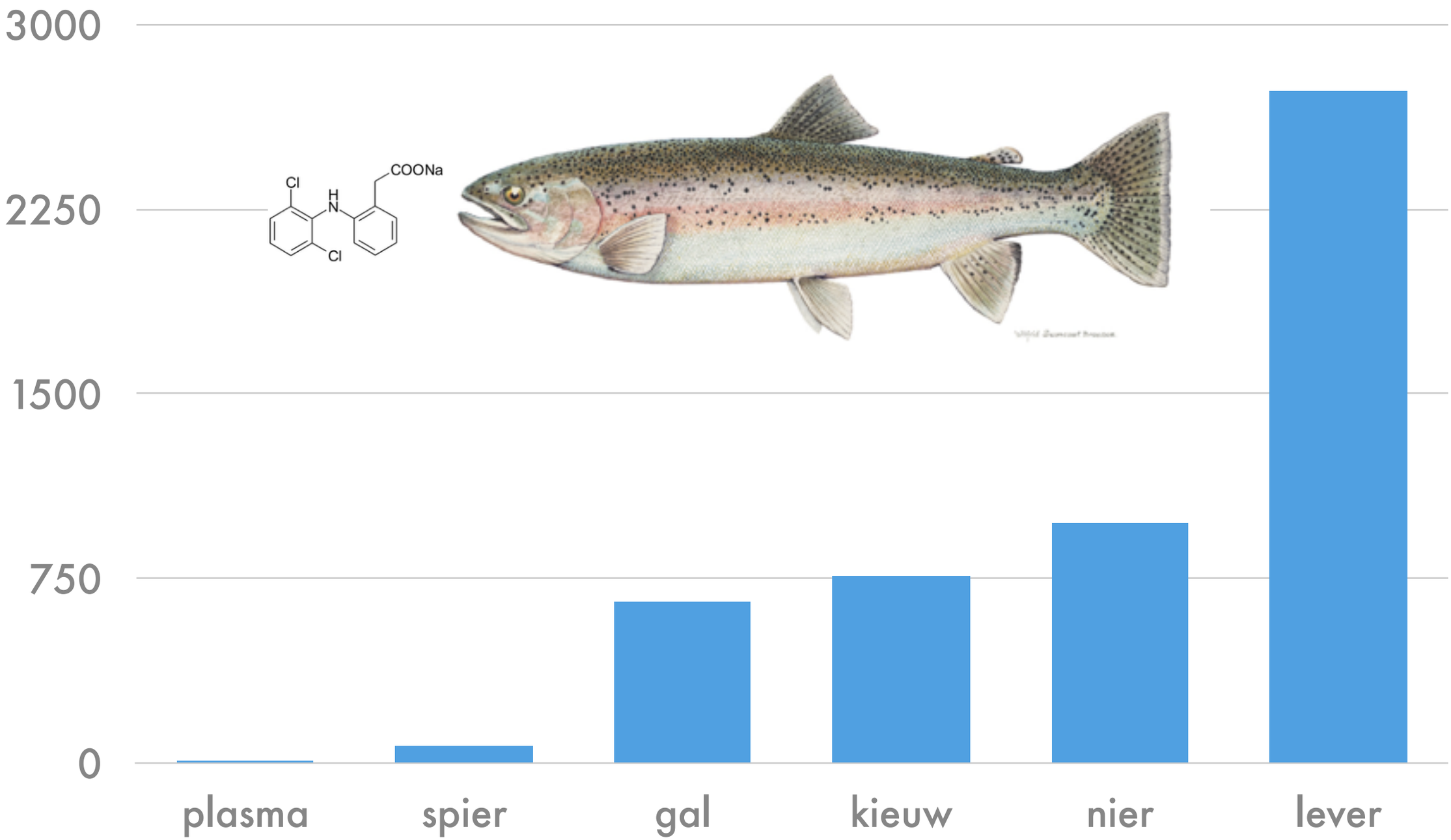
gezondheidsrisico antibiotica in geïmporteerd voedsel EU



Oldenkamp R et al. 2013

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)

HUIZE AARDE

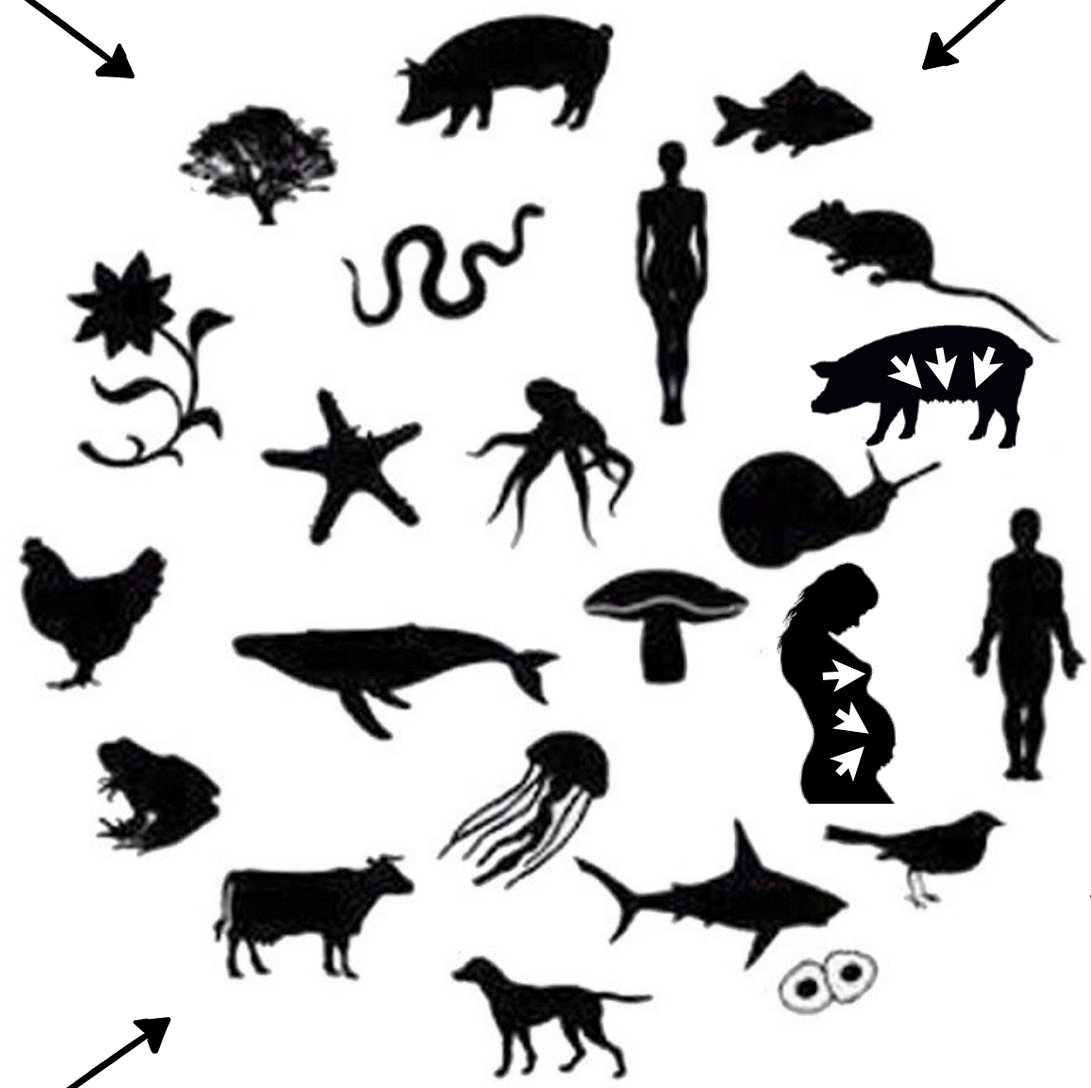
blootstelling onvergelijkbaar met therapeutische dosis

onbekende effecten

voortdurend

lage concentraties

onbedoeld



onvrijwillig

een cocktail

alle organismen

alle levensfasen

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

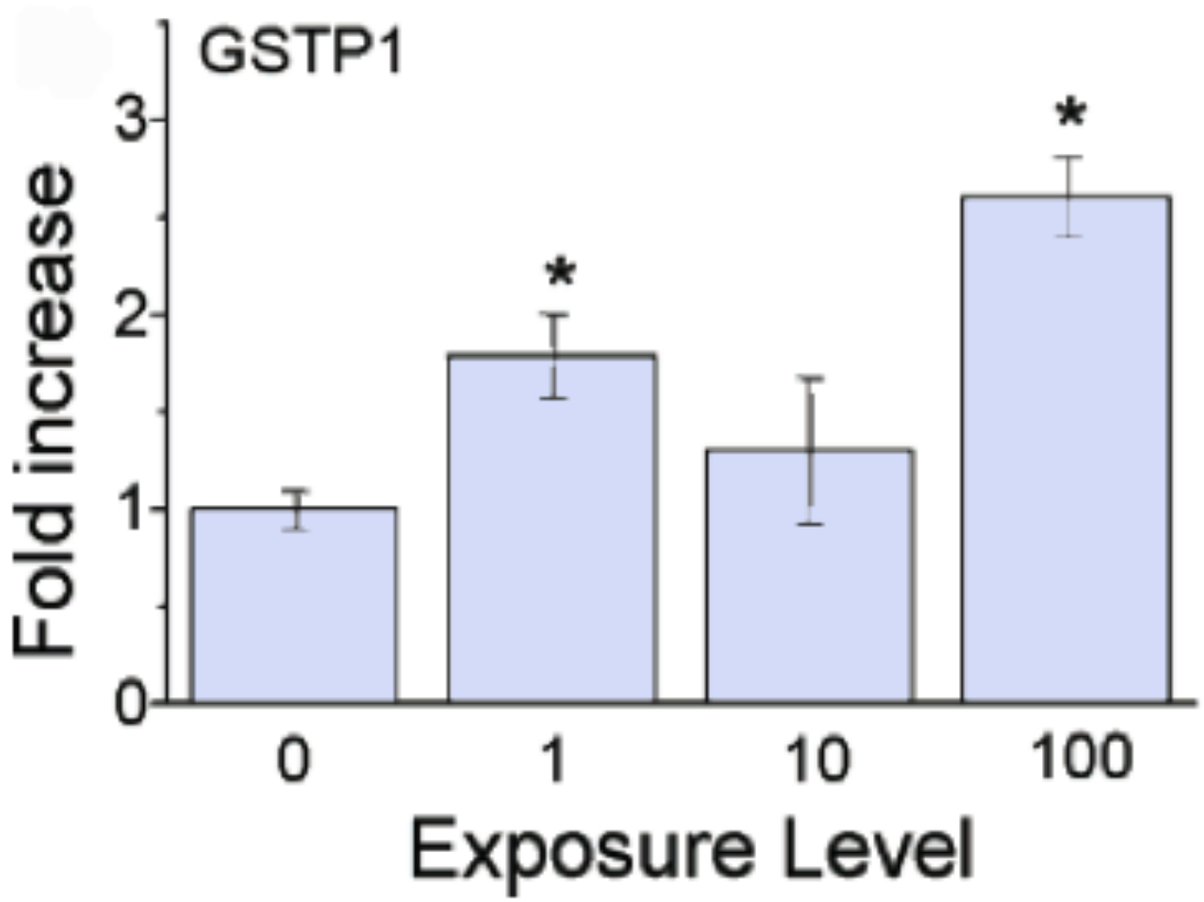
(gebaseerd op 30 studies, gepubliceerd t/m jan. 2014)

13 maart 2013

HUIZE AARDE

medicijnmengsel verstoort celdeling

expressie van genen gerelateerd
aan verstoorde celdeling



(0= blanco; 1,10,100 x dosis)

in menselijke
embryonale cellen

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

Pomati F. et al. 2006

HUIZE AARDE

medicijnen activeren mens-identieke genen

Een mengsel van carbamazepine, fluoxetine en venlafaxine activeren mens-identieke genen bij jonge proefdieren.

Table 4. Sets associated with human neurological disorders.

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

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

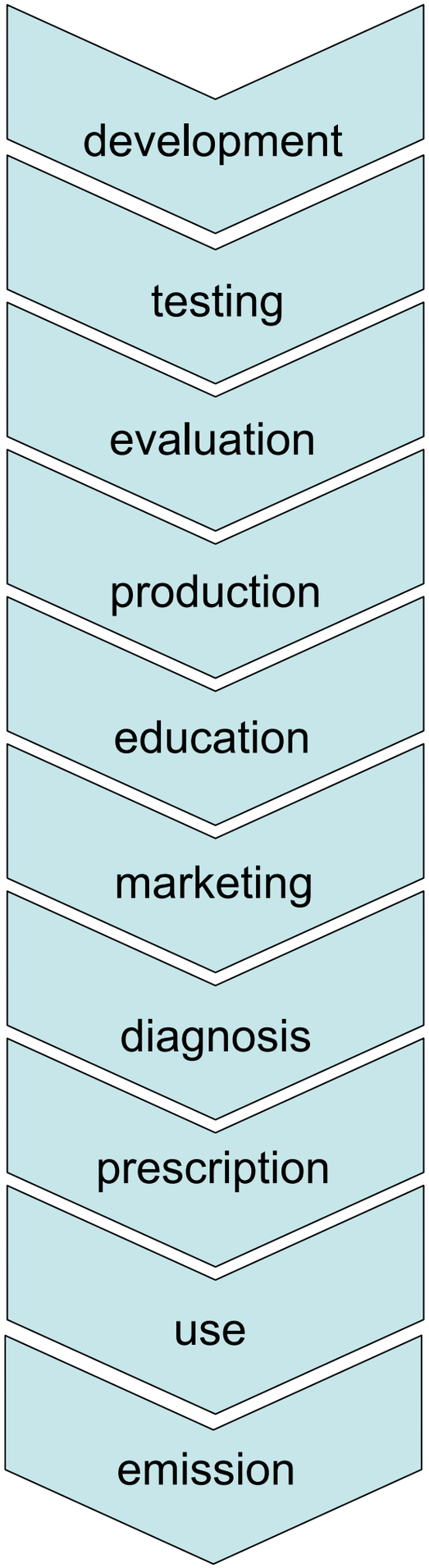
Thomas MA & RD Klaper 2012; Kaushik G et al. 2016

HUIZE AARDE

nultolerantie voor medicijnen en multi-resistente bacteriën in milieukringloop

ethisch onmogelijk of ethisch noodzakelijk

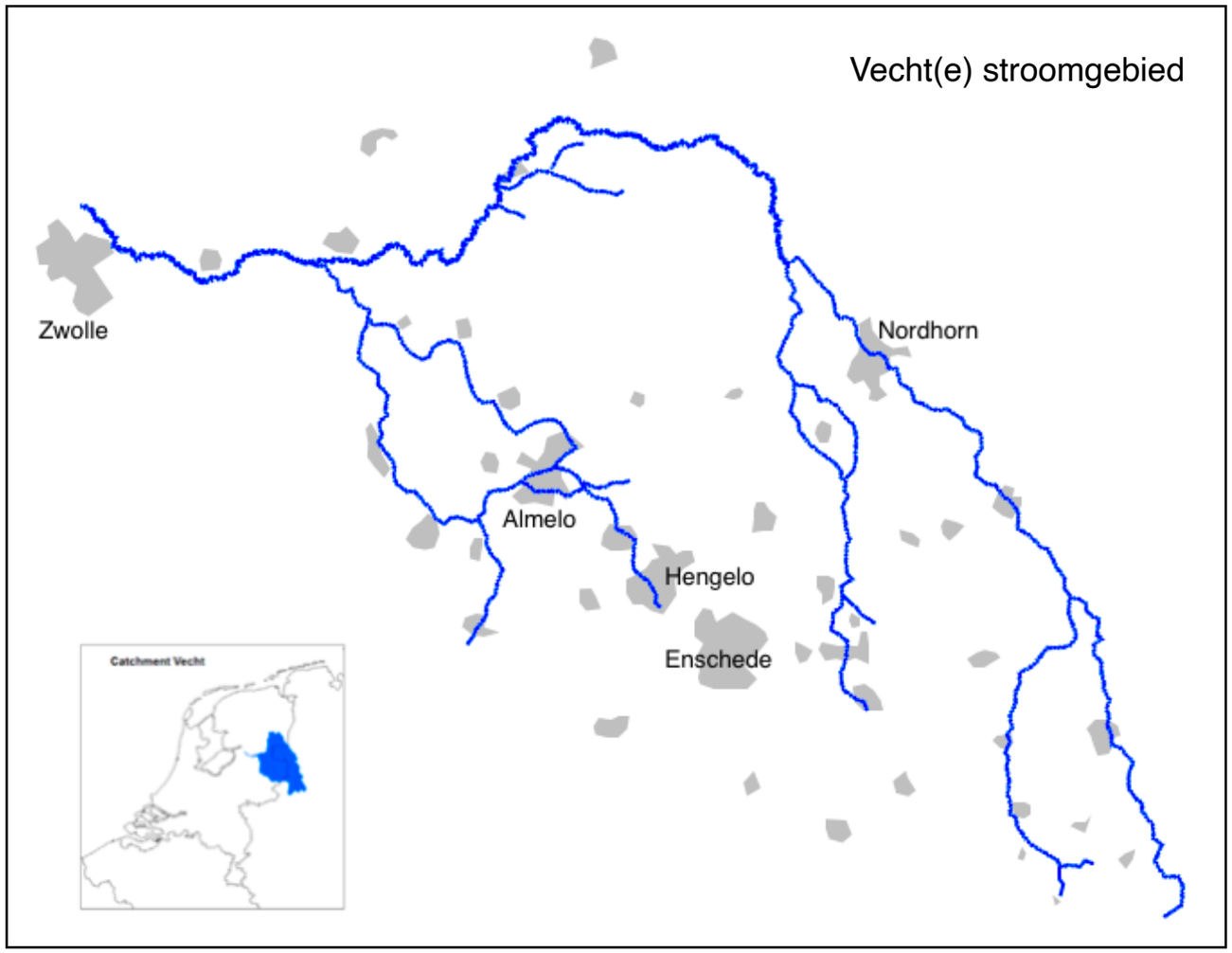
HUIZE AARDE



medicijnketen-benadering

Vraagt om een:

- pakket van sociale en technische maatregelen
- sector- en discipline-overstijgende samenwerking



MEDUWA

Inter-sectoral cross-border MEDUWA-Vecht(e) coalition

INTERREG Deutschland Nederland

Europäische Union
Europese Unie

MEDUWA

Budget: € 8.5 million

Co-funders:

EUROPEAN UNION
European Regional Development Fund

provincie Gelderland

Niedersächsische Staatskanzlei

provincie Overijssel

Ministerie van Economische Zaken en Klimaat

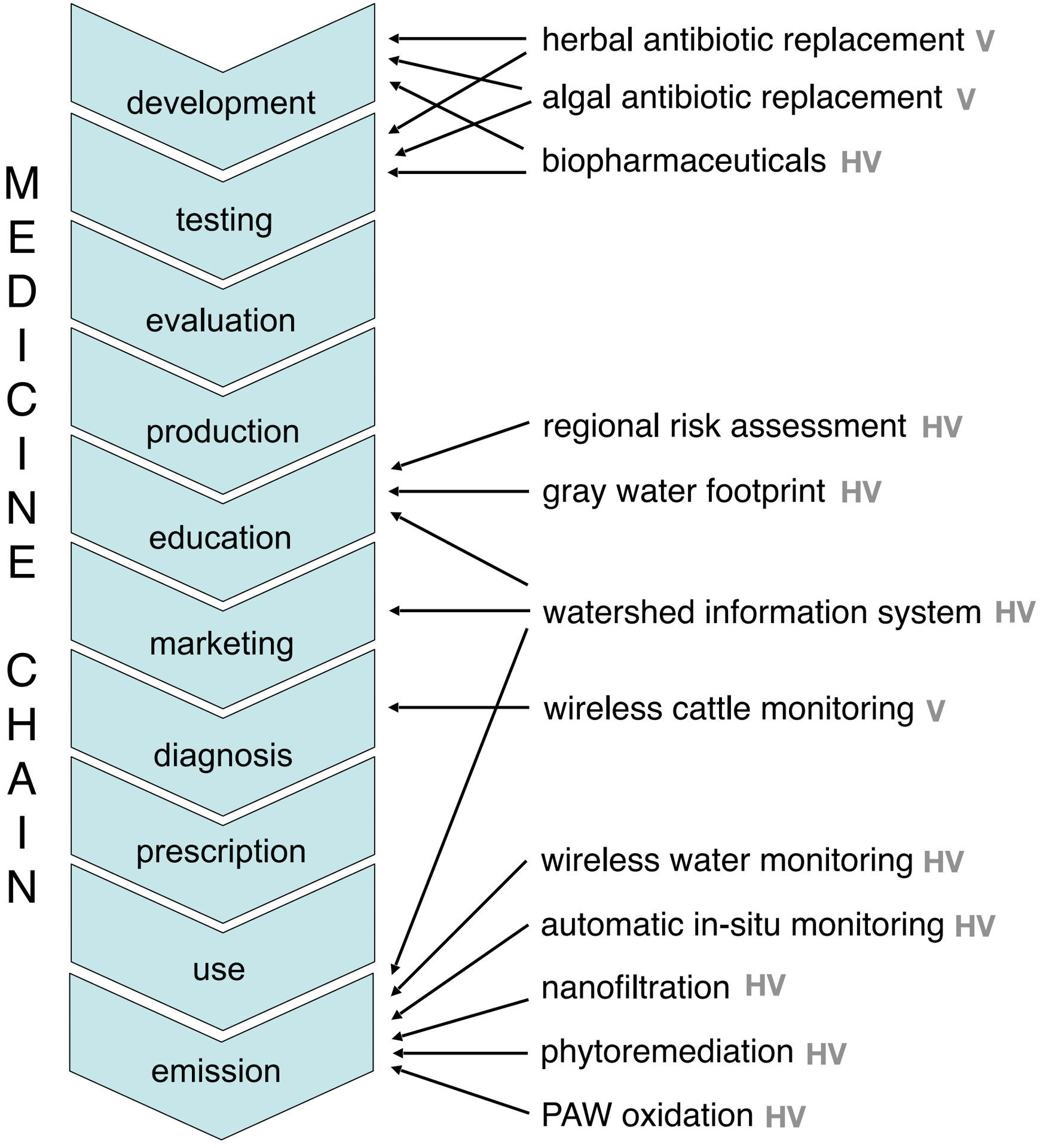
Provincie Flevoland

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

provinsje fryslân
provincie fryslân

12 innovations of MEDUWA

Human
Veterinary



INTERREG Deutschland Nederland
Europäische Union Europese Unie
MEDUWA

Intervention classes of MEDUWA

WP	product	prevention	mitigation	measuring	simulation prediction	visualisation communication
1.1	Watershed info system					
1.2	Gray water footprint					
1.3	Risk assessment					
2.1	Automatic in-situ monitoring					
2.2	Wireless water monitoring					
2.3	Nanofiltration					
3	PAW oxidation					
4.1	Phytoremediation					
4.2	Herbal antibiotic replacement					
4.3	Algal antibibiotic replacement					
5	Wireless cattle monitoring					
6	Biopharmaceuticals					

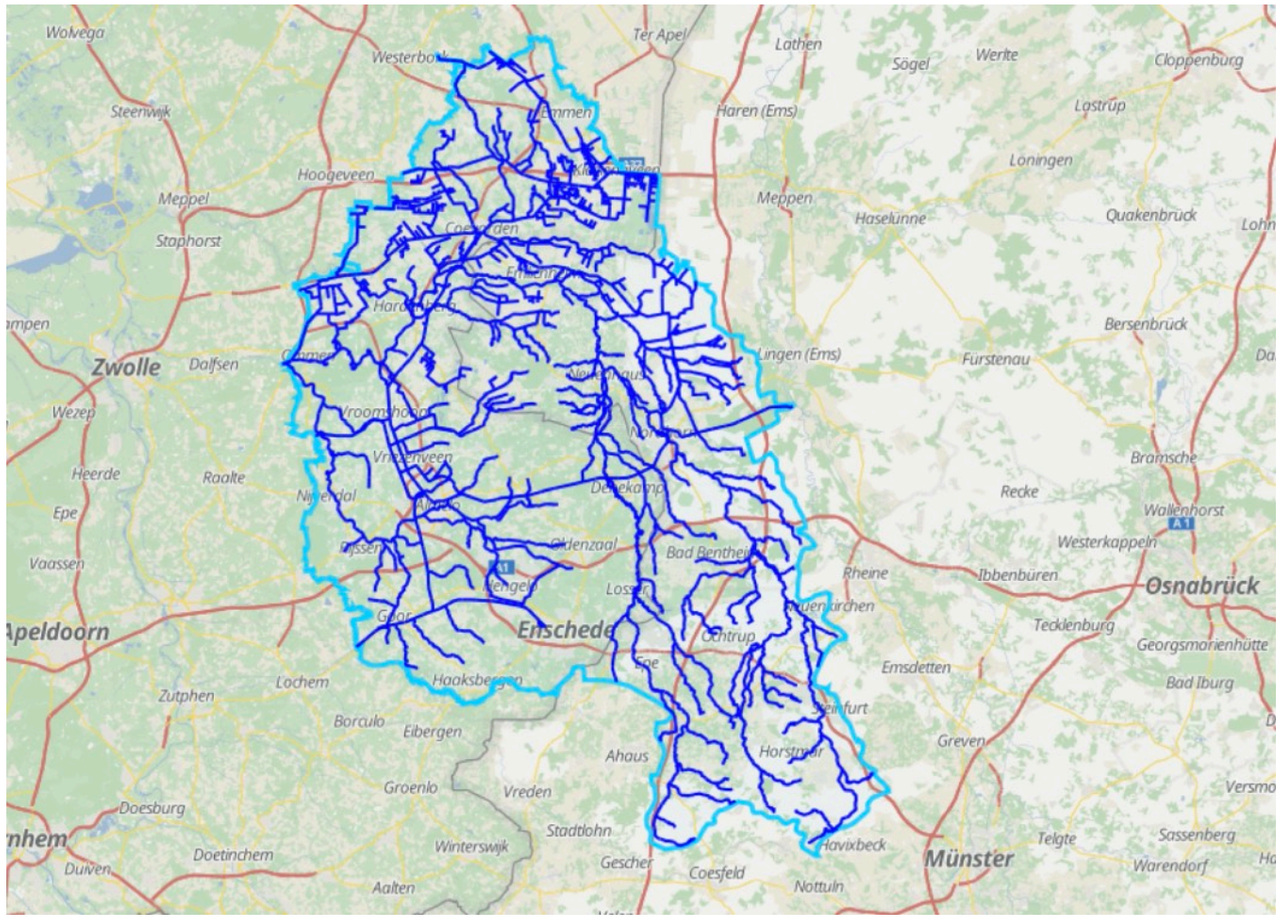
INTERREG Deutschland Nederland

Europäische Union Europese Unie

MEDUWA

Voorbeeld van een MEDUWA-innovatie:

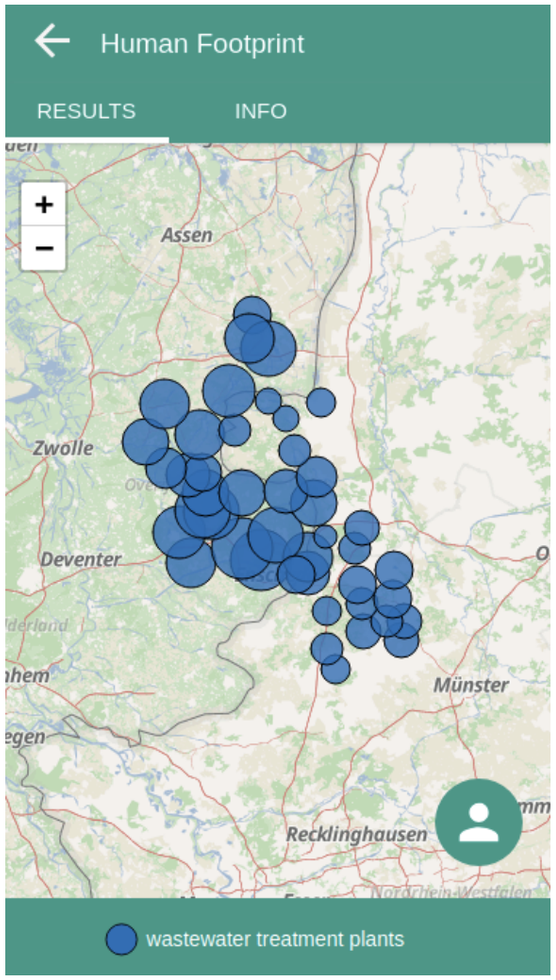
Watershed Information System (WIS)

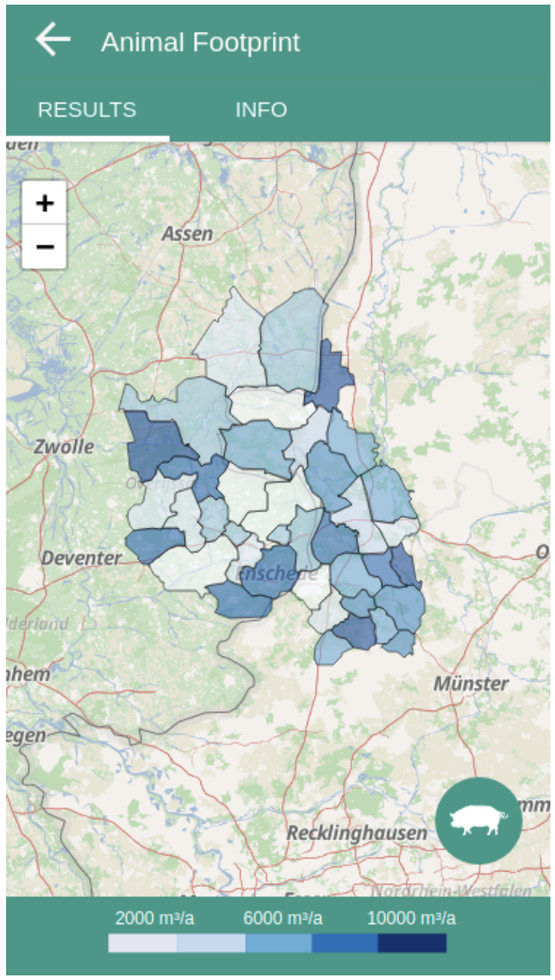


- Visualiseren van chemische en biologische verontreinigingen.
- In een heel stroomgebied.
- Simulaties van maatregelen.
- Onder verschillende klimaatscenario's.
- Instrument voor communicatie, bewustwording en beleid.

Voorbeeld van een MEDUWA-innovatie:

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

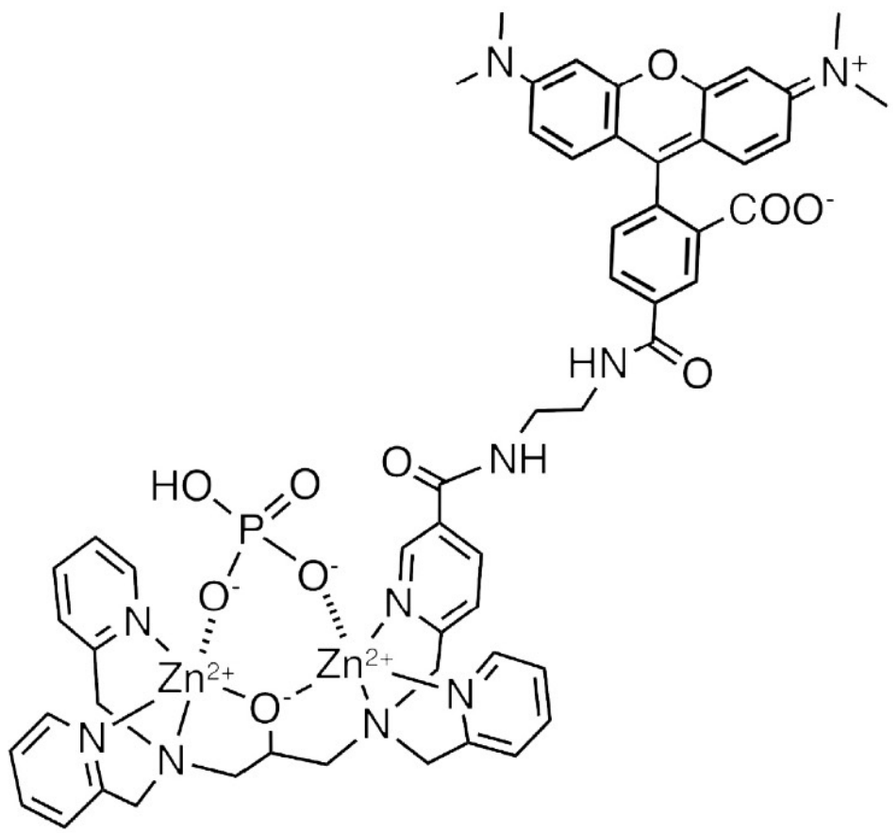
INTERREG Deutschland Nederland

Europäische Union Europese Unie

MEDUWA

Voorbeeld van een MEDUWA-innovatie:

Biopharmaceutical: alkaline phosphatase (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.

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

Voor meer informatie, zie meduwa.eu

Voor registratie als lid van de **MEDUWA Stakeholder Board,**
laat een naamkaartje achter
of schrijf naar:
louisa.kistemaker@uni-osnabrueck.de

Hartelijk dank!