

INTERREG
Deutschland
Nederland



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,
telefoon: 06 432 89 163



Verklaring potentiële belangenverstrengeling door Stichting Huize Aarde

Relatie met bedrijven	Geen/ bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring / onderzoeksfinanciering• Honorarium of andere financiële compensatie• Aandeelhouder• Andere relatie, (a.u.b. specificeren)	<ul style="list-style-type: none">• geen• geen• geen• geen



MEDUWA - Vecht(e) 2017-2020



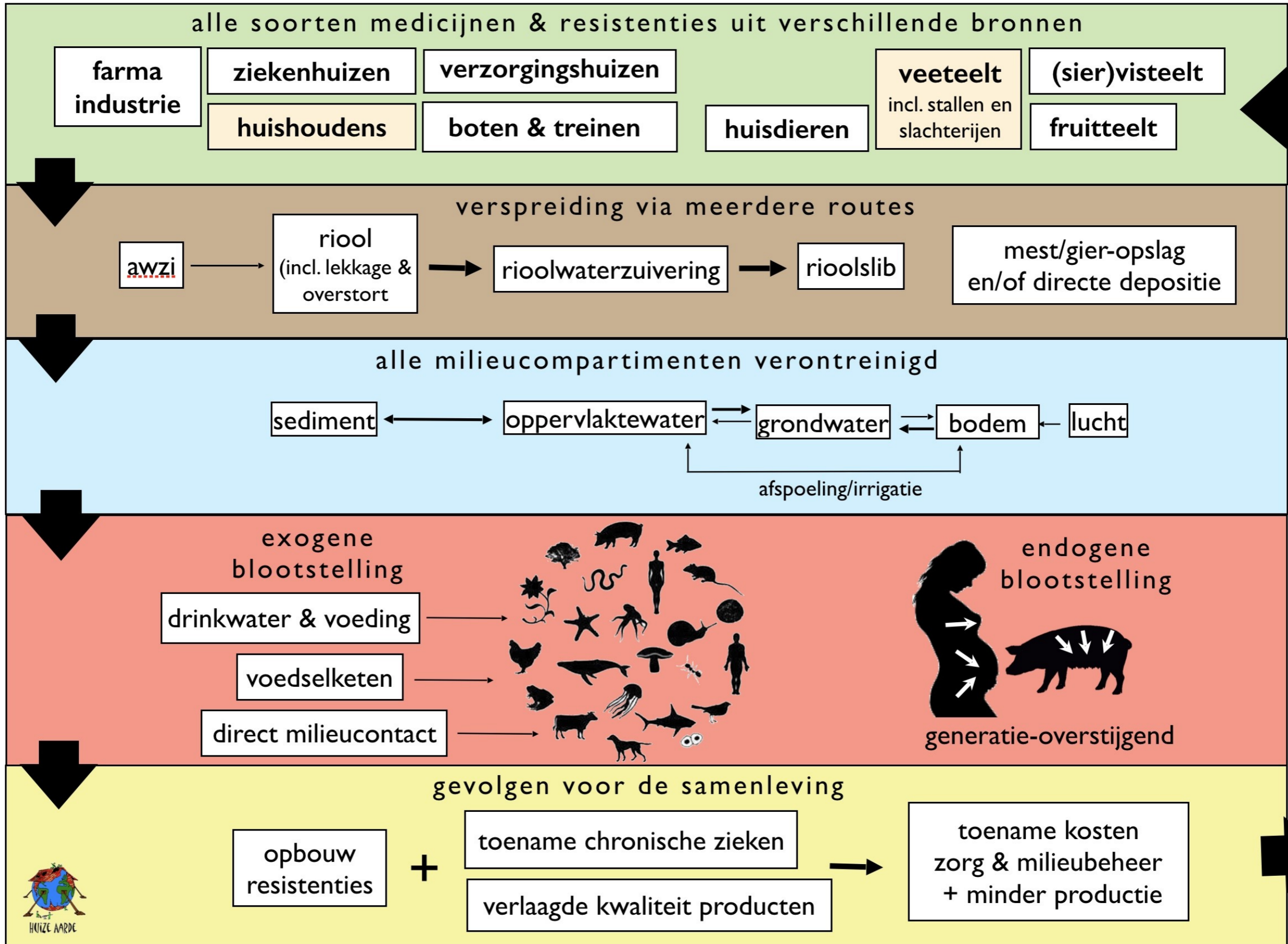
MEDUWA

MEDizin Unerwünscht im WAsser

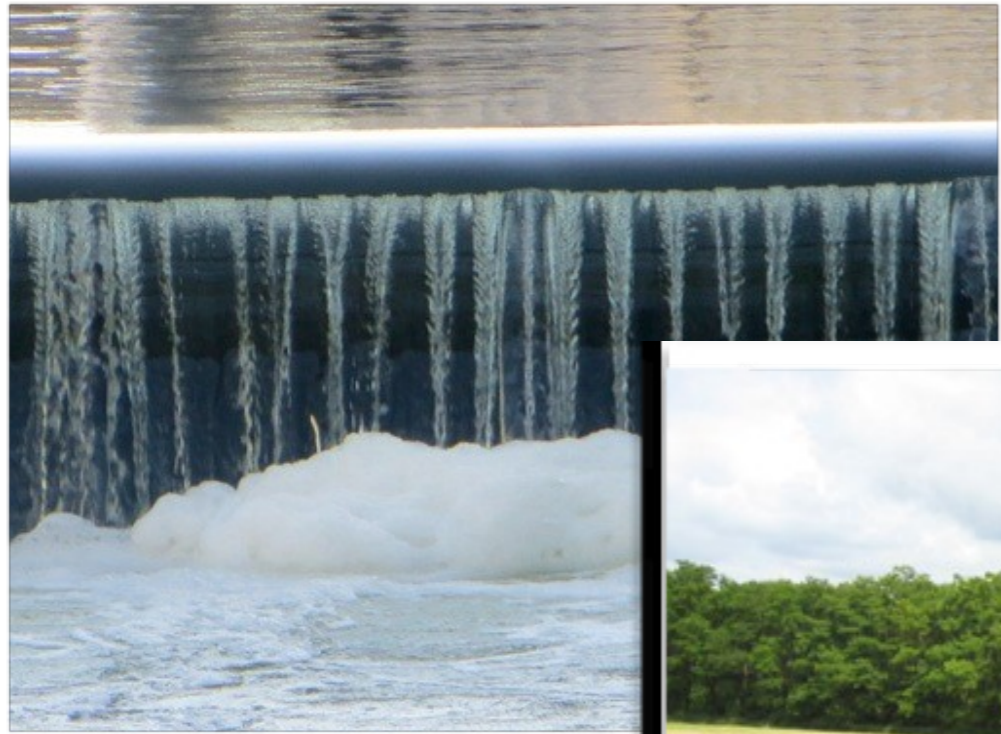
MEDicines Unwanted in WAtter

MEDicijnen Uit het WAtter

milieukringloop van medicijnen en multiresistente bacteriën

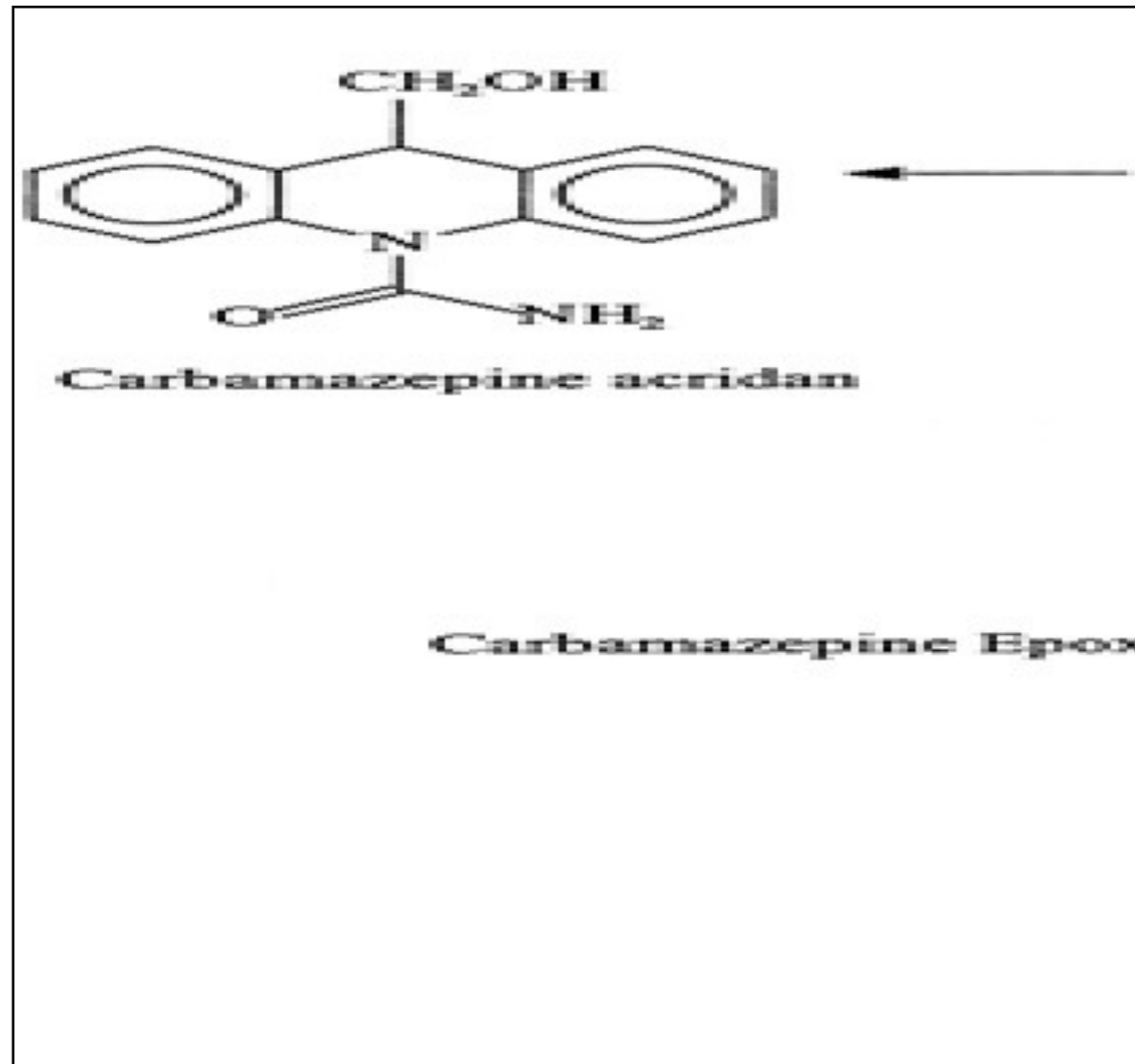


verspreiding van het probleem

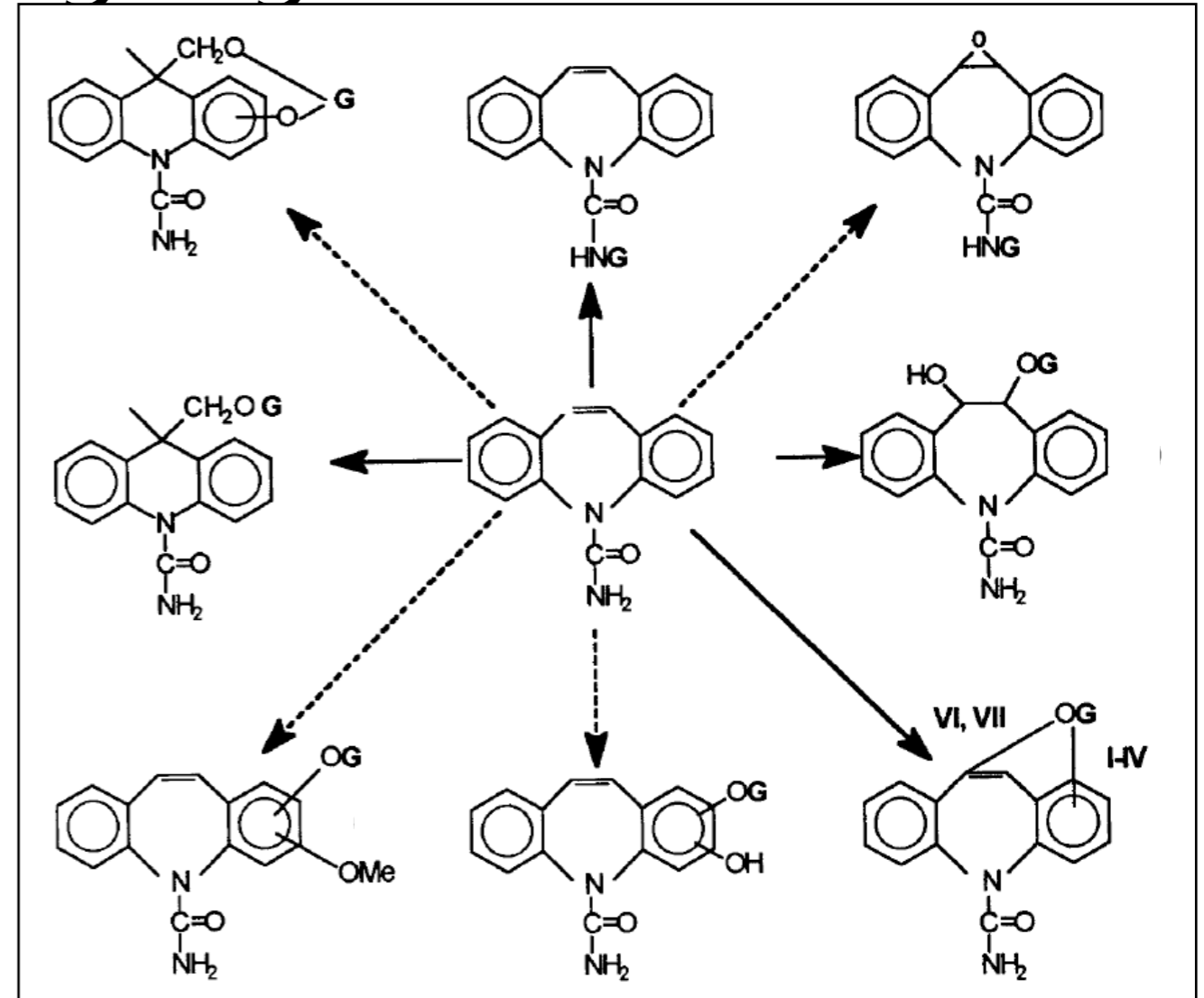


metabolisme, toxicologie, risicobeoordeling, risicomangement is een grote uitdaging

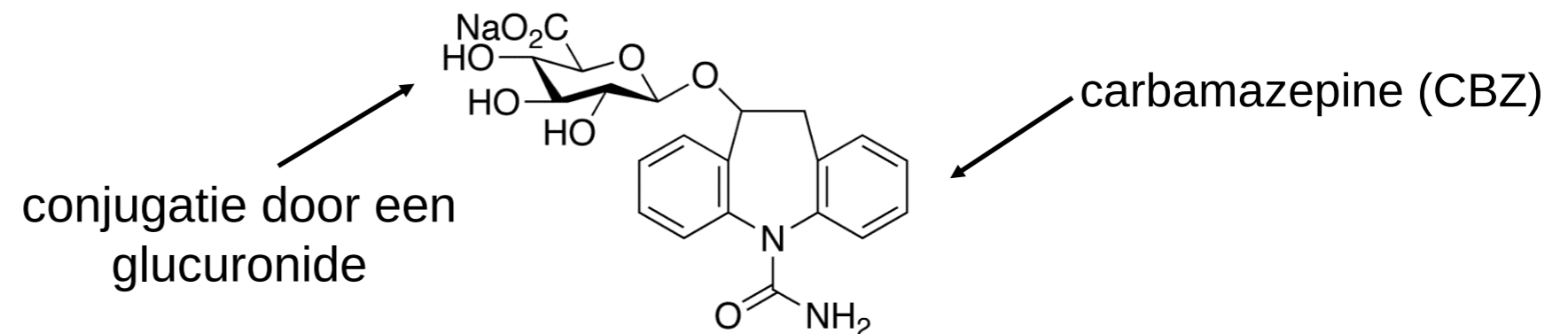
5 van de 33 fase-I-metabolieten van CBZ & fase-II-metabolieten van CBZ (G= glucuron)



Reith and Cannel 2006



Maggs et al 1997



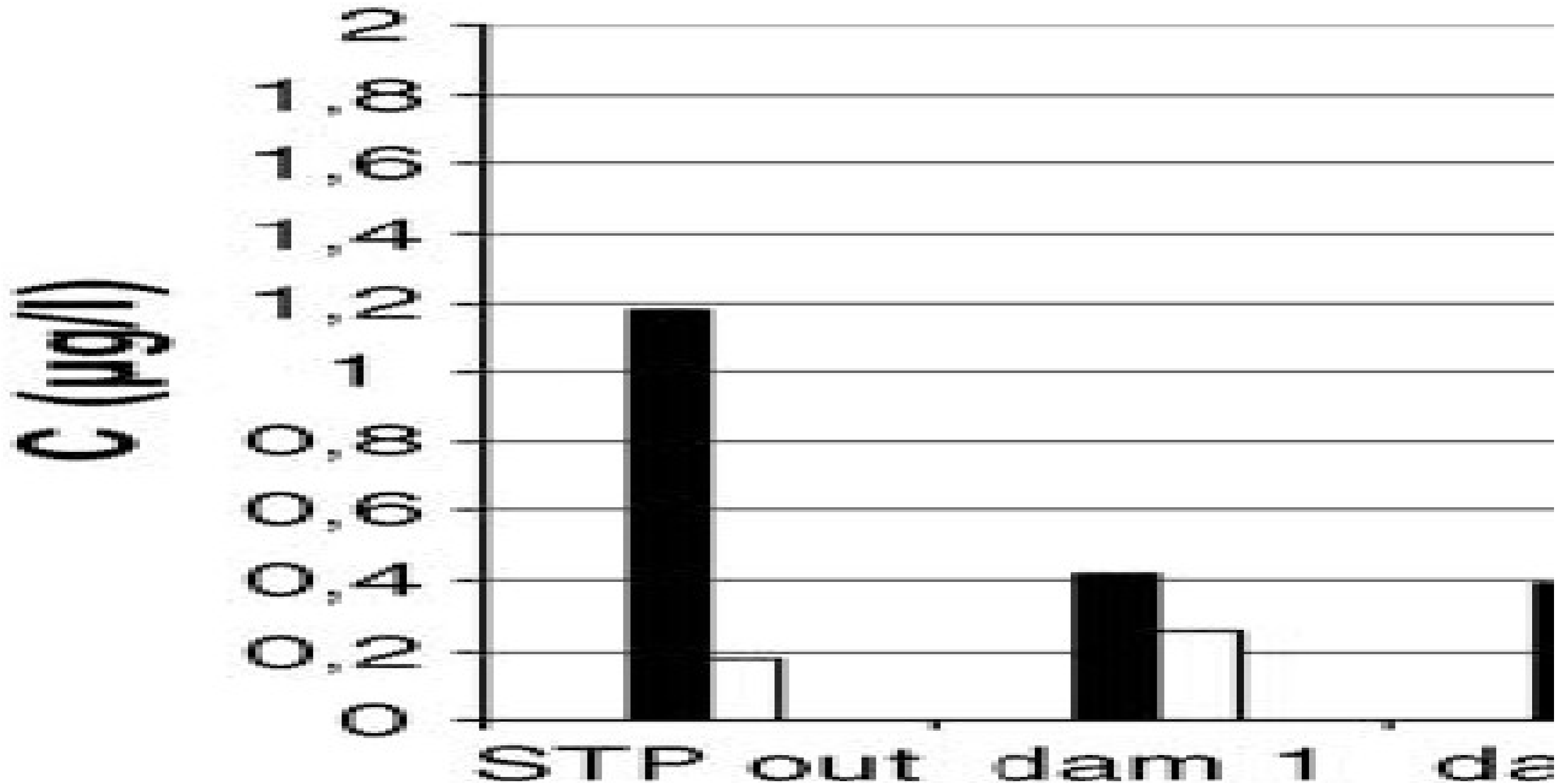
medicijnen: zeer persistente moleculen



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

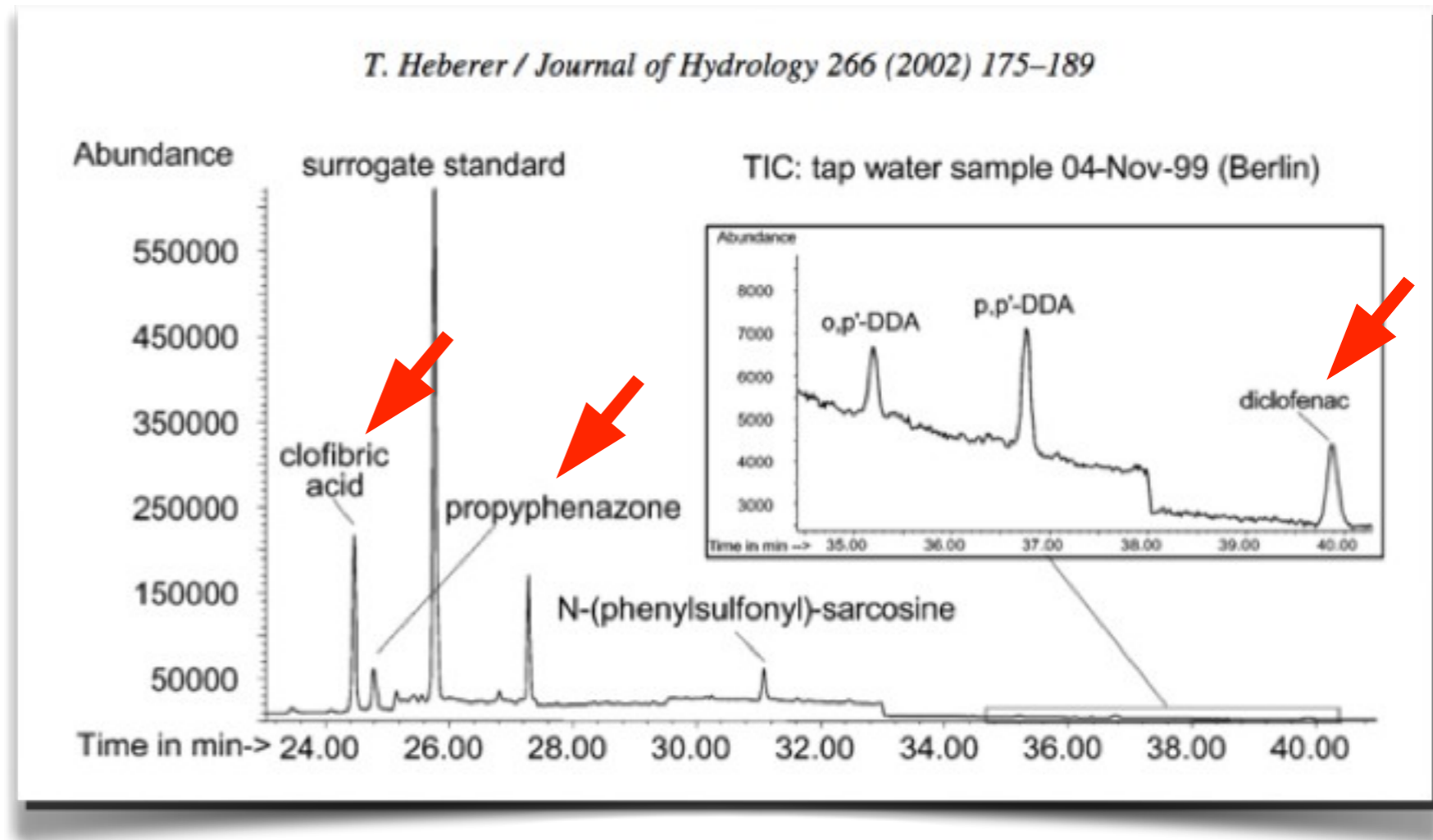
deconjugatie medicijnen gaat door na emissie



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.



Onlangs niptech-zuivering maar 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)



medicijnen in mineraalwater

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 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.



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



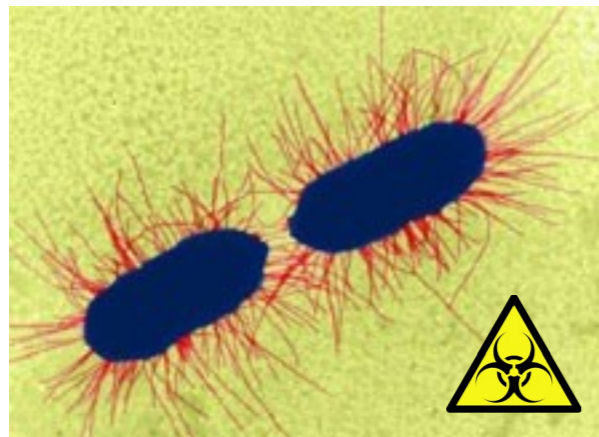
multiresistent VanA	
vancomycine	100%
tetracycline	100%
erythromycine	100%
ampicilline	62%



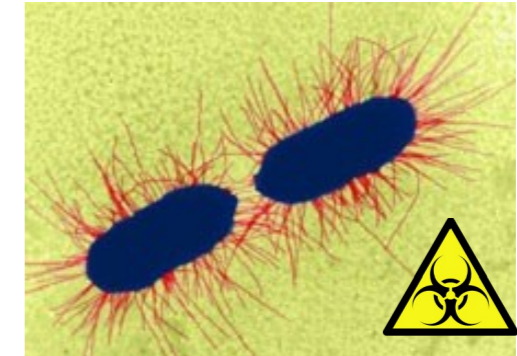
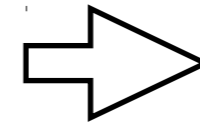
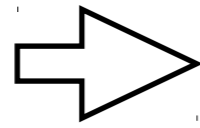
Schwartz T et al, 2003



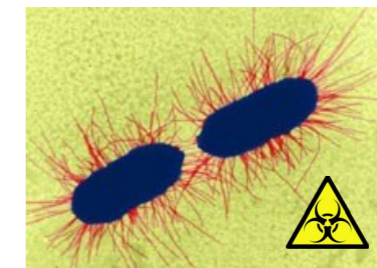
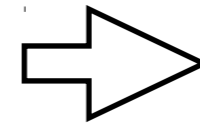
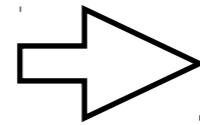
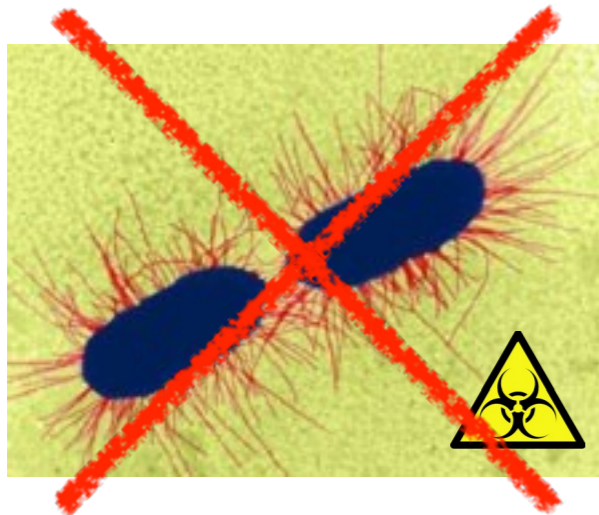
drinkwater mogelijke vector antibioticaresistentie



E.coli



41%

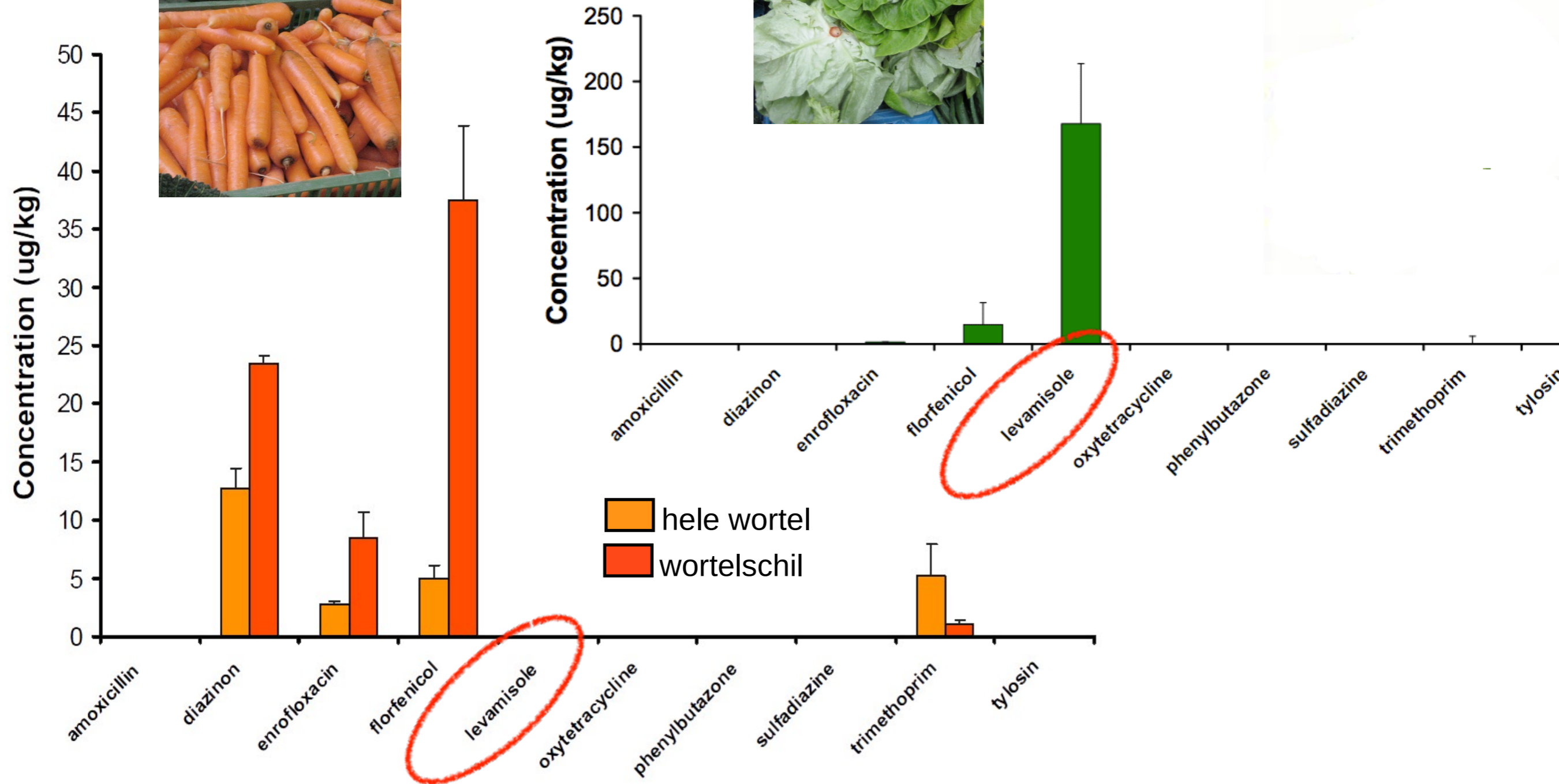


25%

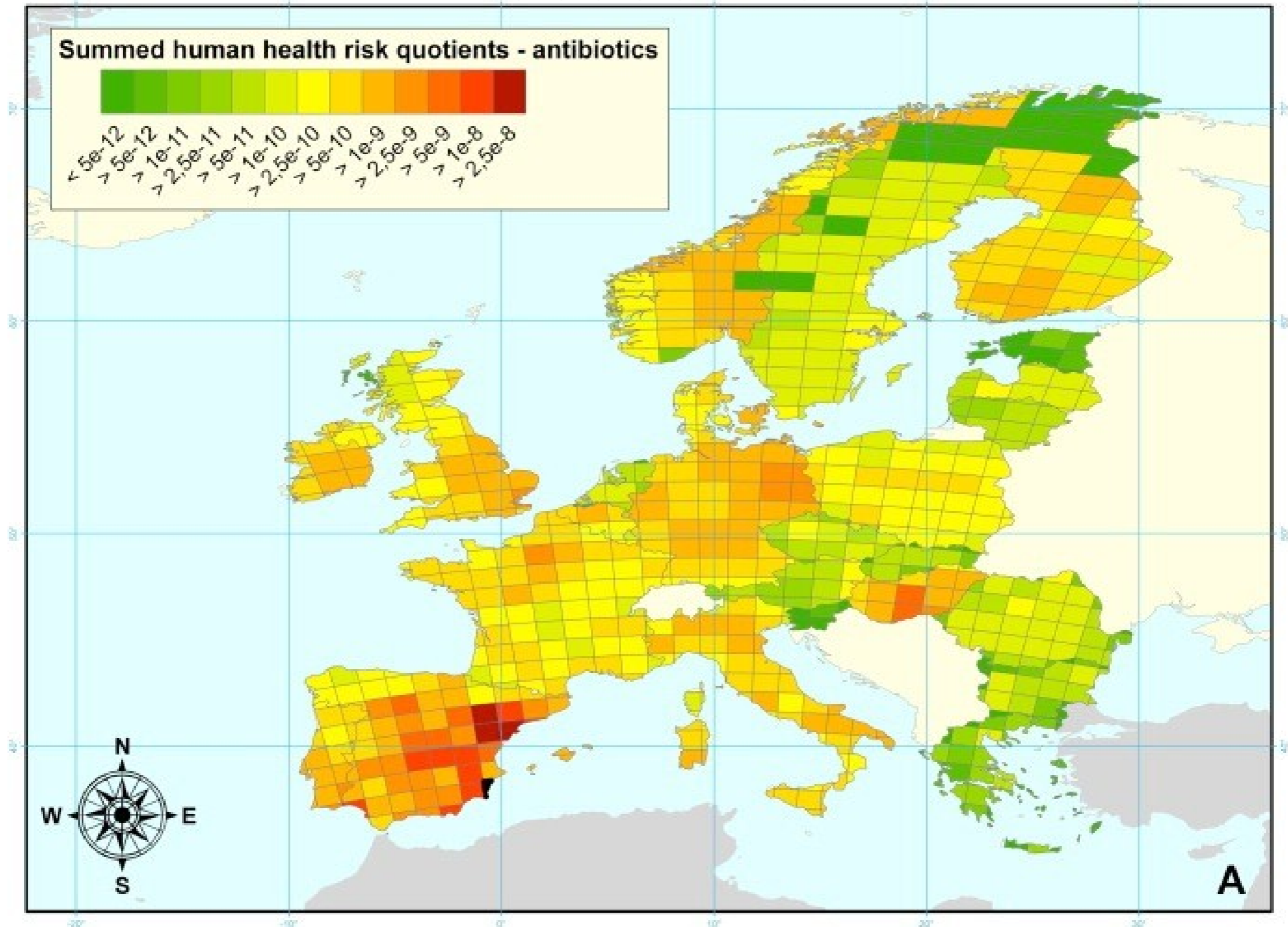
Coleman B.L. et al. 2012



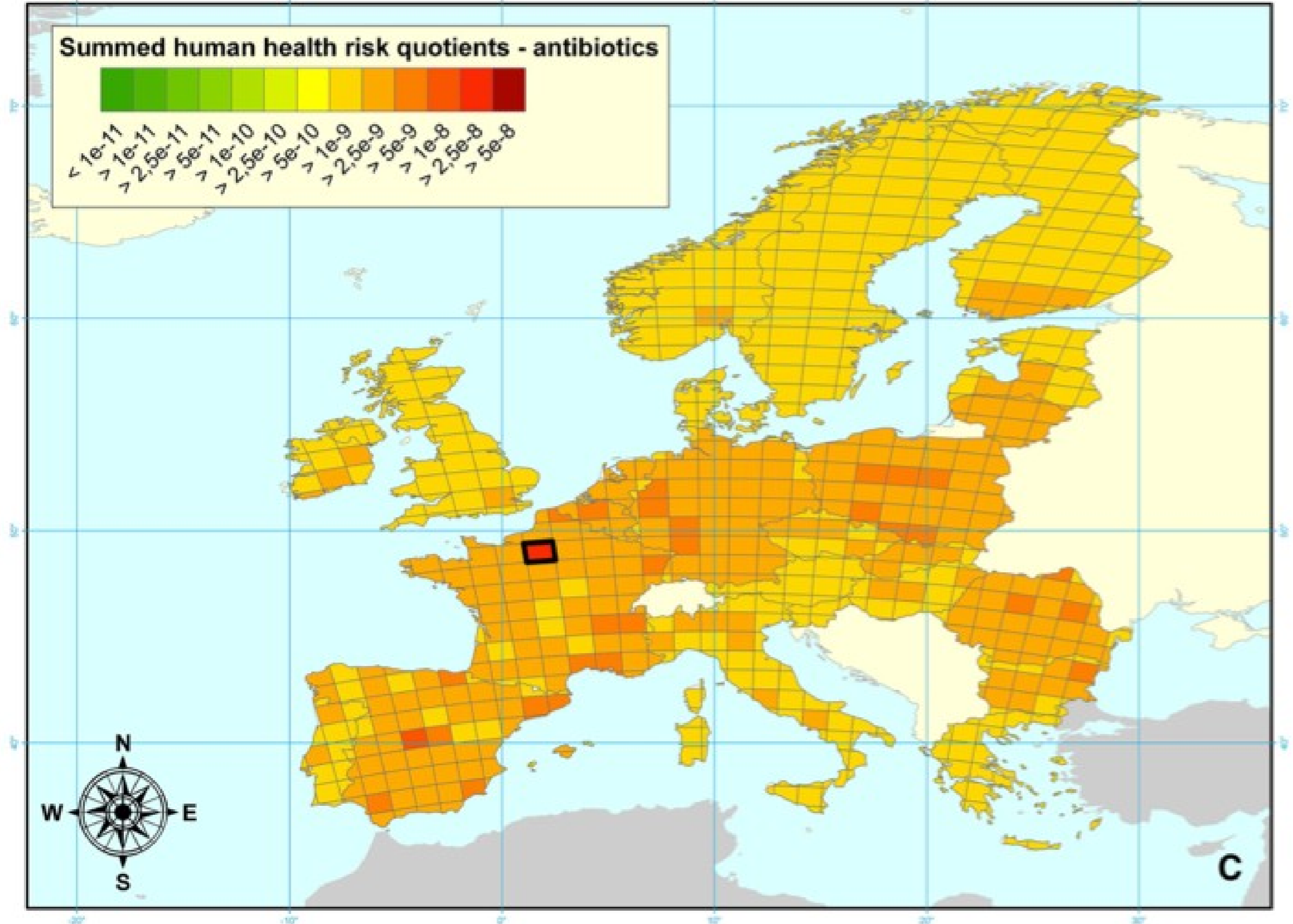
blootstelling aan medicijnen via voedsel



gezondheidsrisico antibiotica in lokaal voedsel EU



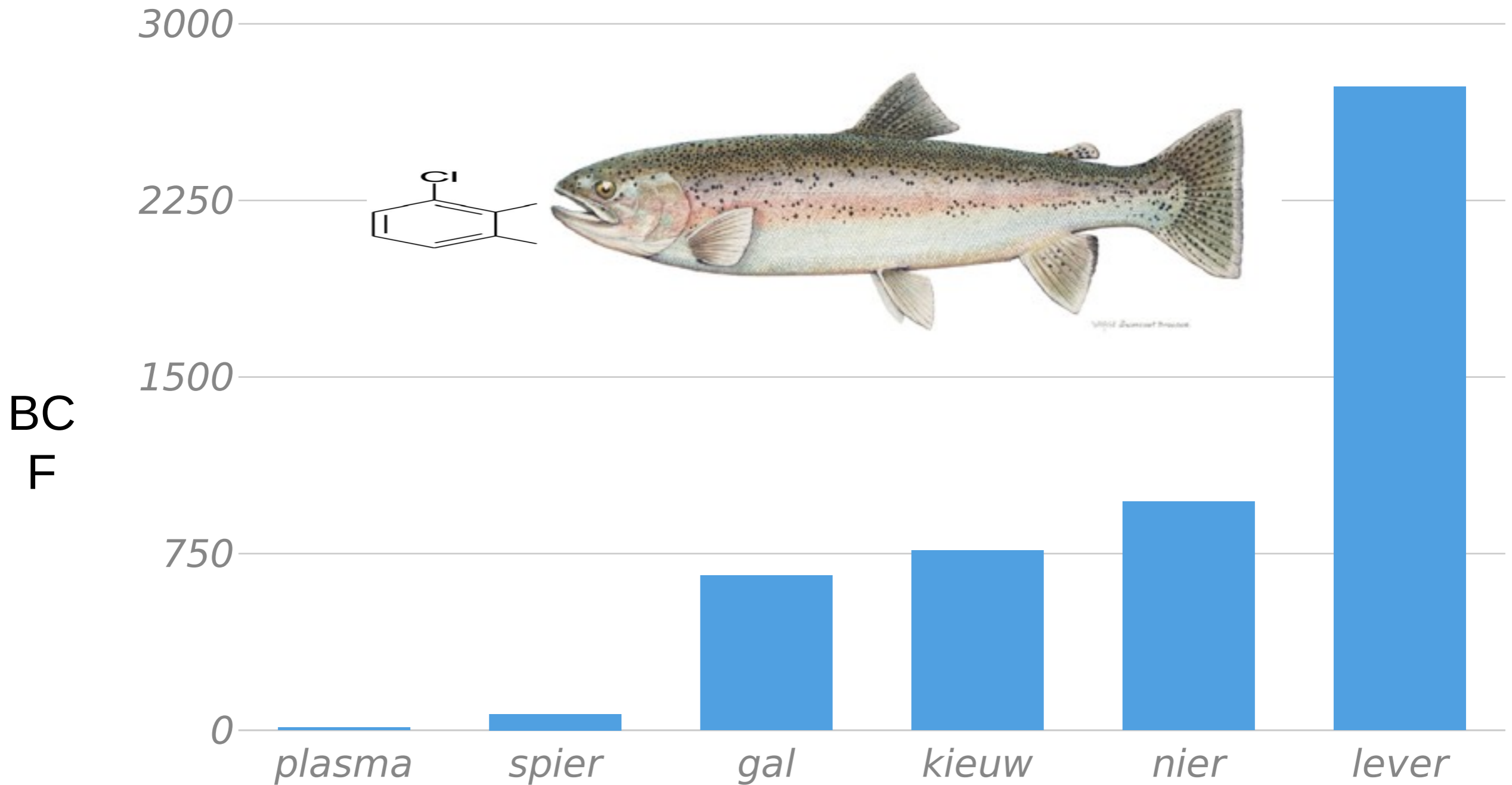
gezondheidsrisico antibiotica in geïmporteerd voedsel EU



Oldenkamp R et al. 2013

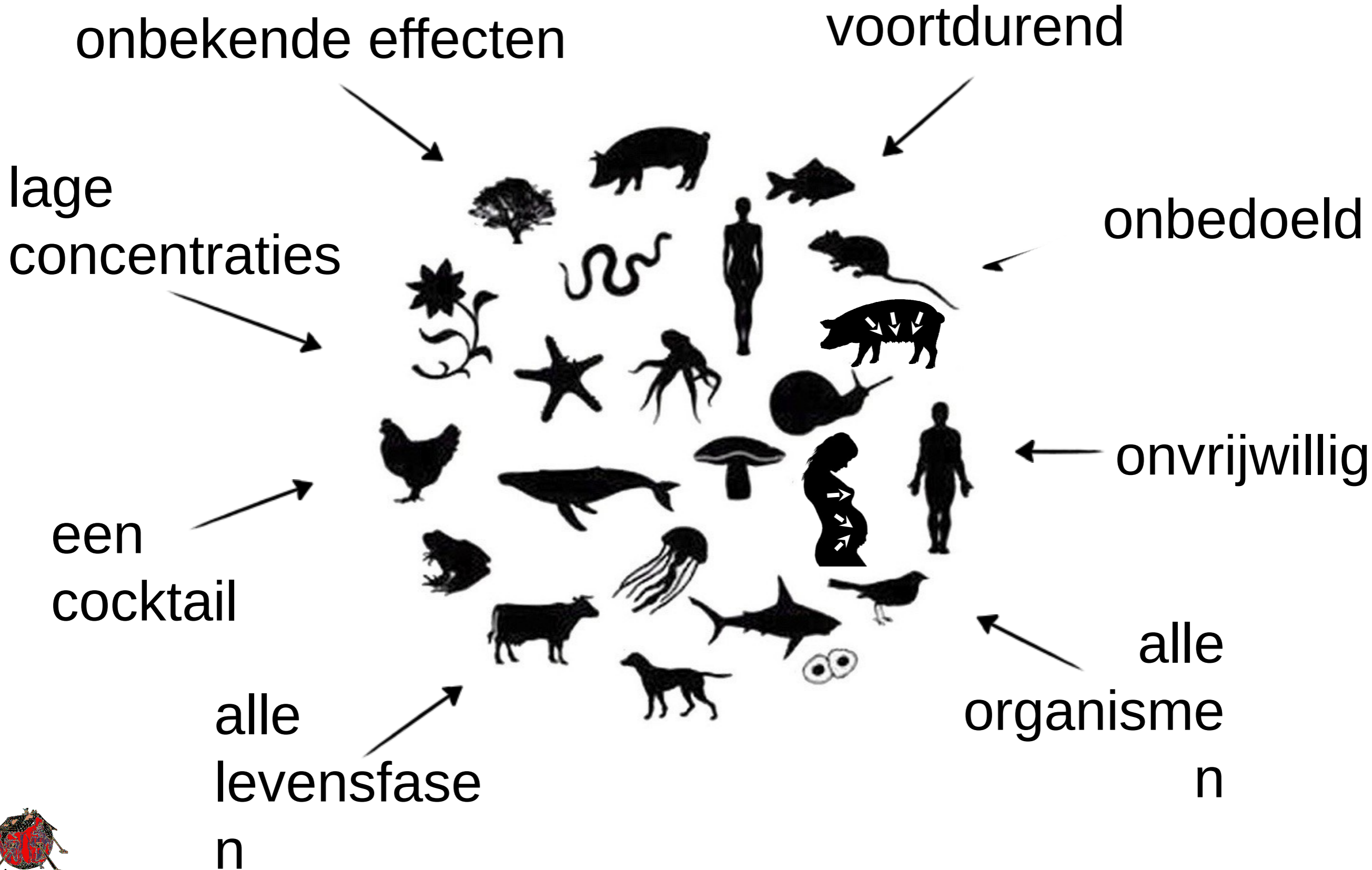


weefselafhankelijke accumulatie in organisme casus: diclofenac in vissen



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

blootstelling onvergelykbaar met therapeutische dosis



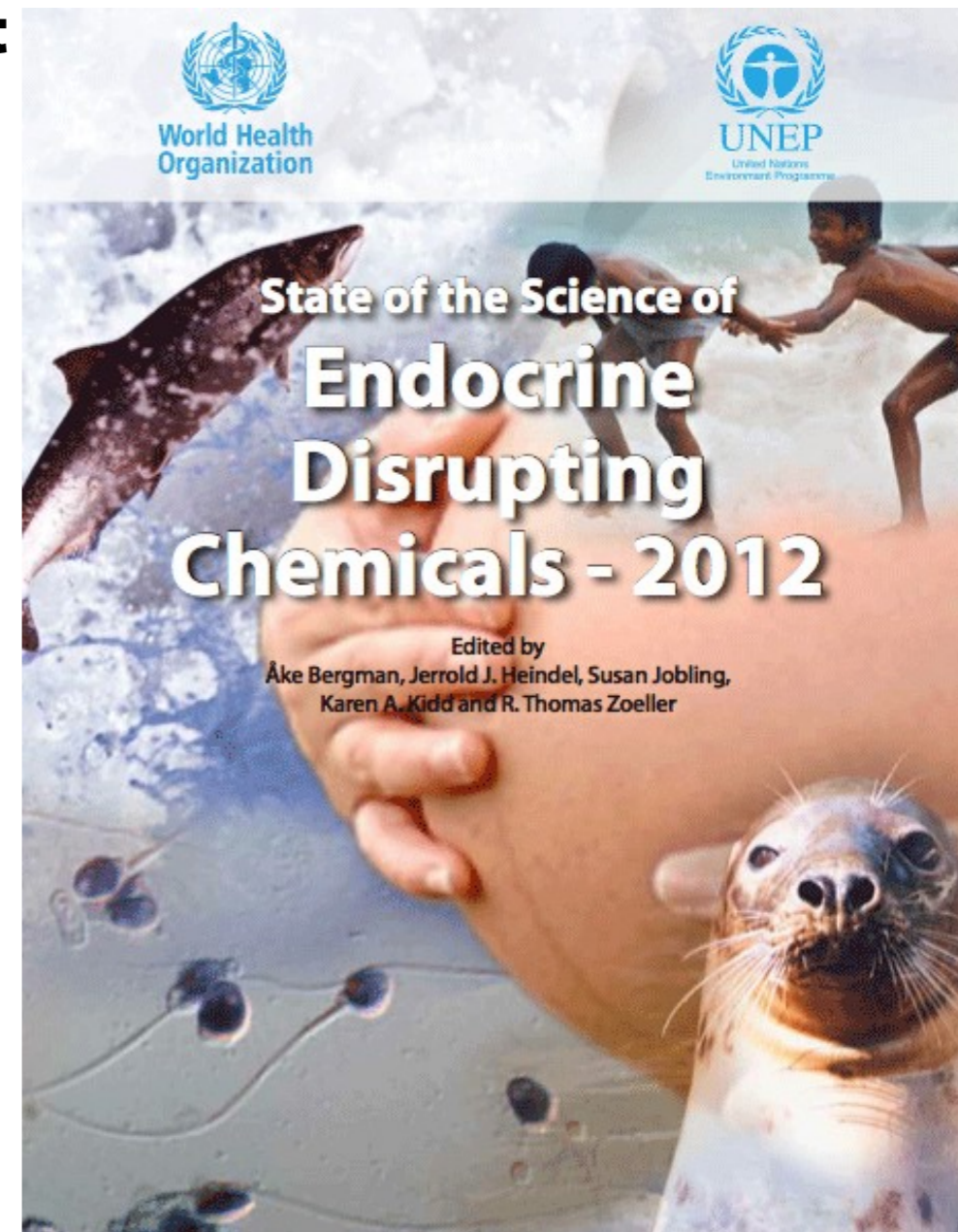
milieumedicijnen

hormoonverstoorers?

niet-hormonale medicijnen met ED-effect

medicijnsgroep	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 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)

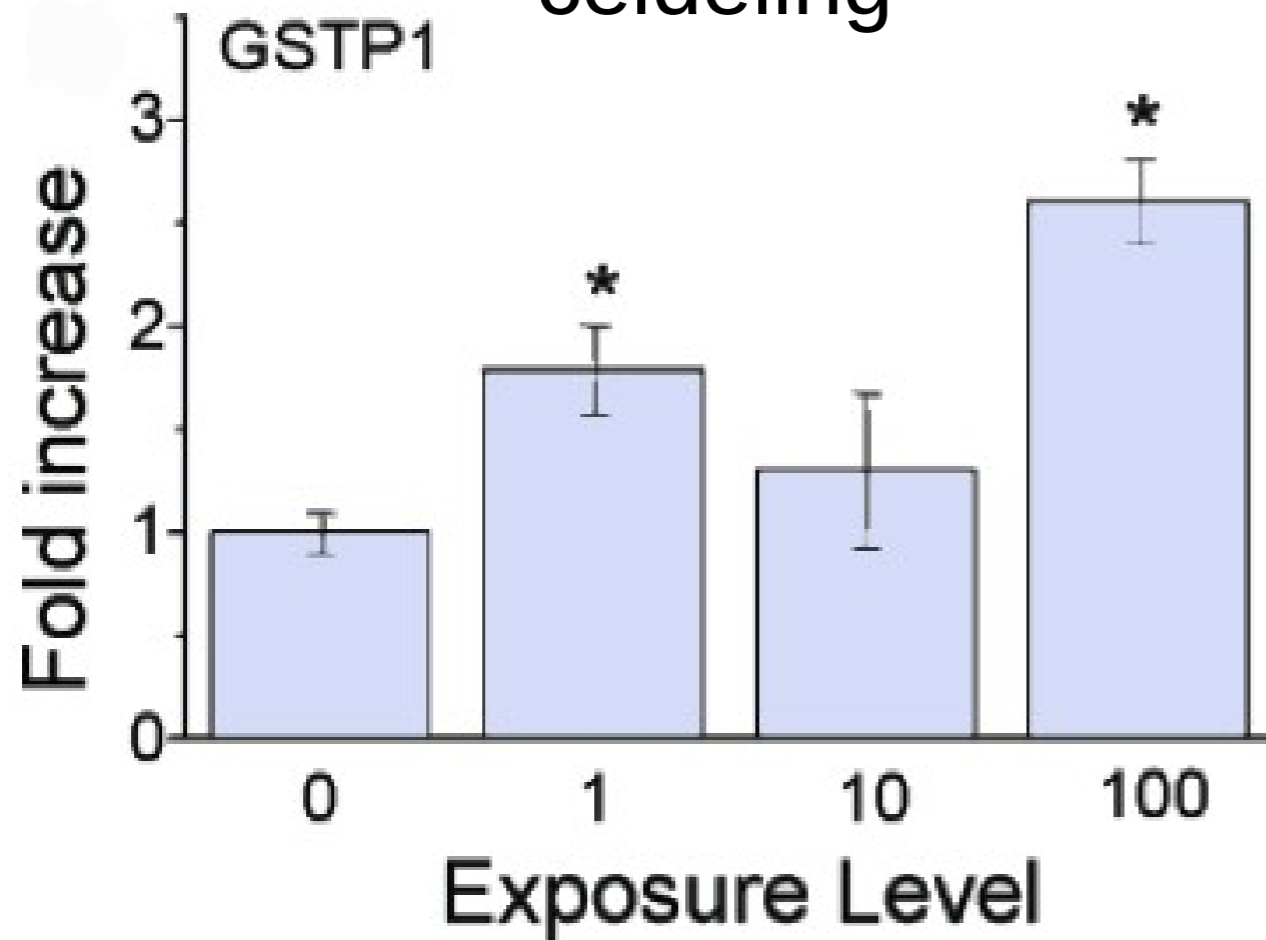


13 maart
2013



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, ciprofloxacine, furosemide, hydrochlorothiazide, ibuprofen, lincomycine, ofloxacine, ranitidine, salbutamol, en sulfamethoxazol - elk middel in lage milieurelevante concentratie

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.

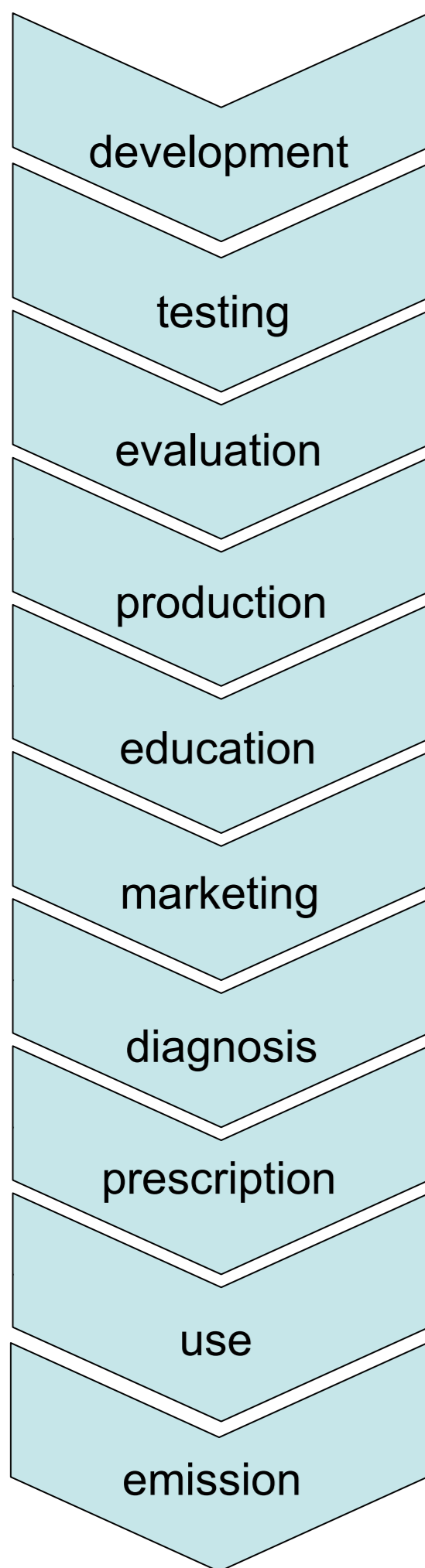
doi:10.1371/journal.pone.0032917.t004



nultolerantie voor medicijnen en multi-resistente bacteriën in milieukringloop



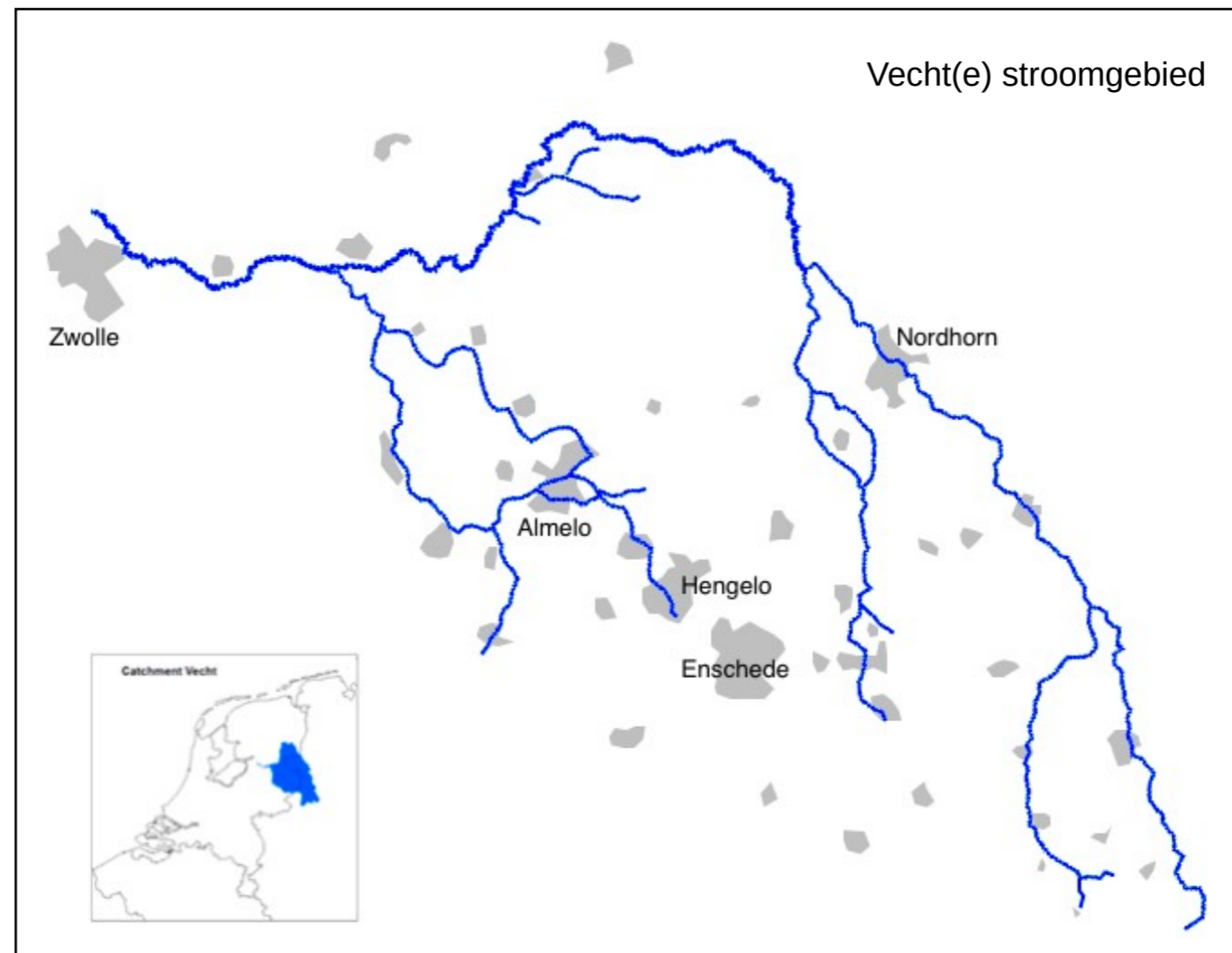
ethisch onmogelijk of ethisch noodzakelijk



medicijnketen-benadering

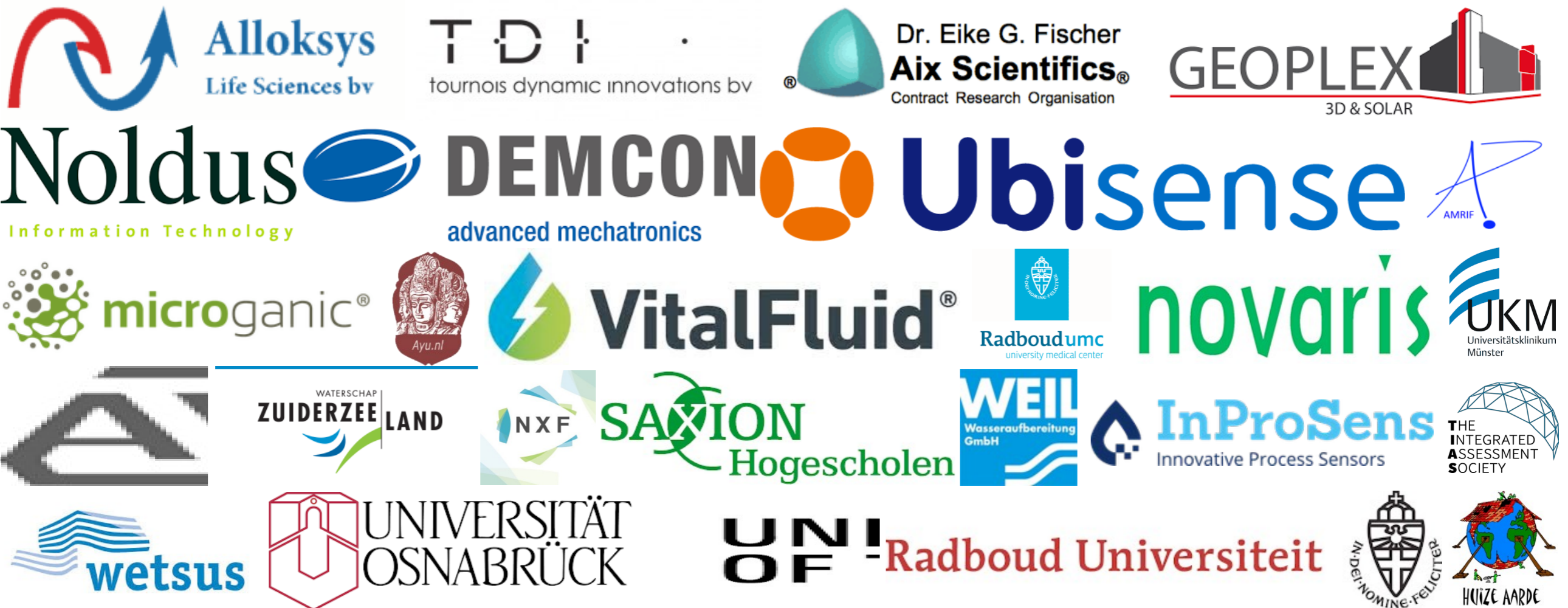
Vraagt om een:

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





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





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

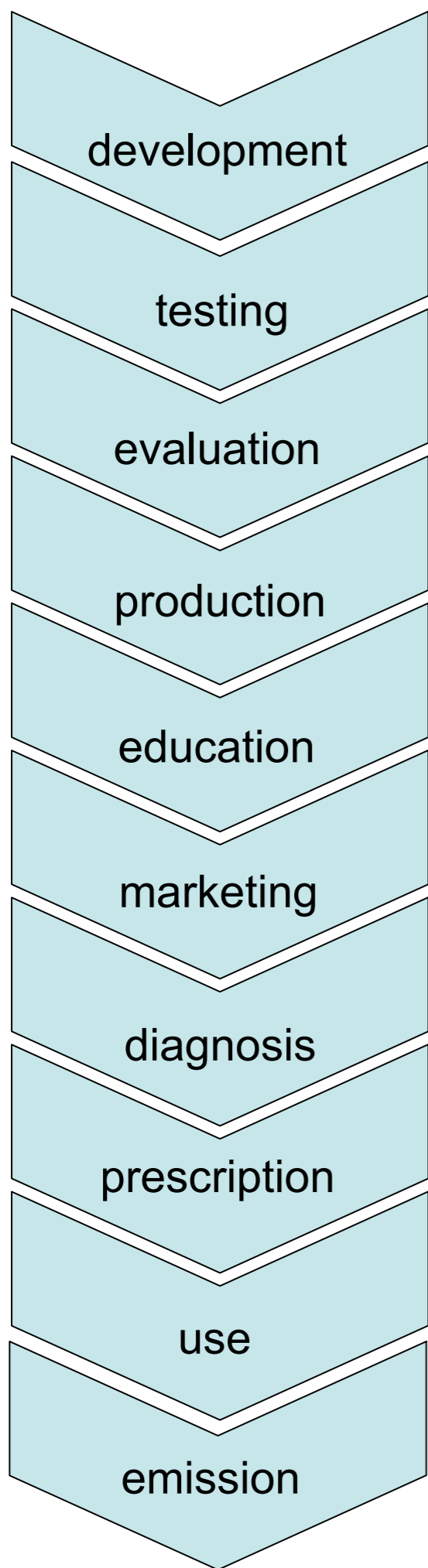
Ministerium für Wirtschaft, Innovation,
Digitalisierung und Energie
des Landes Nordrhein-Westfalen



provinsje fryslân
provincie fryslân 

M
E
D
I
C
I
N
E

C
H
A
I
N



- herbal antibiotic replacement **V**
- algal antibiotic replacement **V**
- biopharmaceuticals **HV**
- regional risk assessment **HV**
- gray water footprint **HV**
- watershed information system **HV**
- wireless cattle monitoring **V**
- wireless water monitoring **HV**
- automatic in-situ monitoring **HV**
- nanofiltration **HV**
- phytoremediation **HV**
- PAW oxidation **HV**

12 innovations of MEDUWA

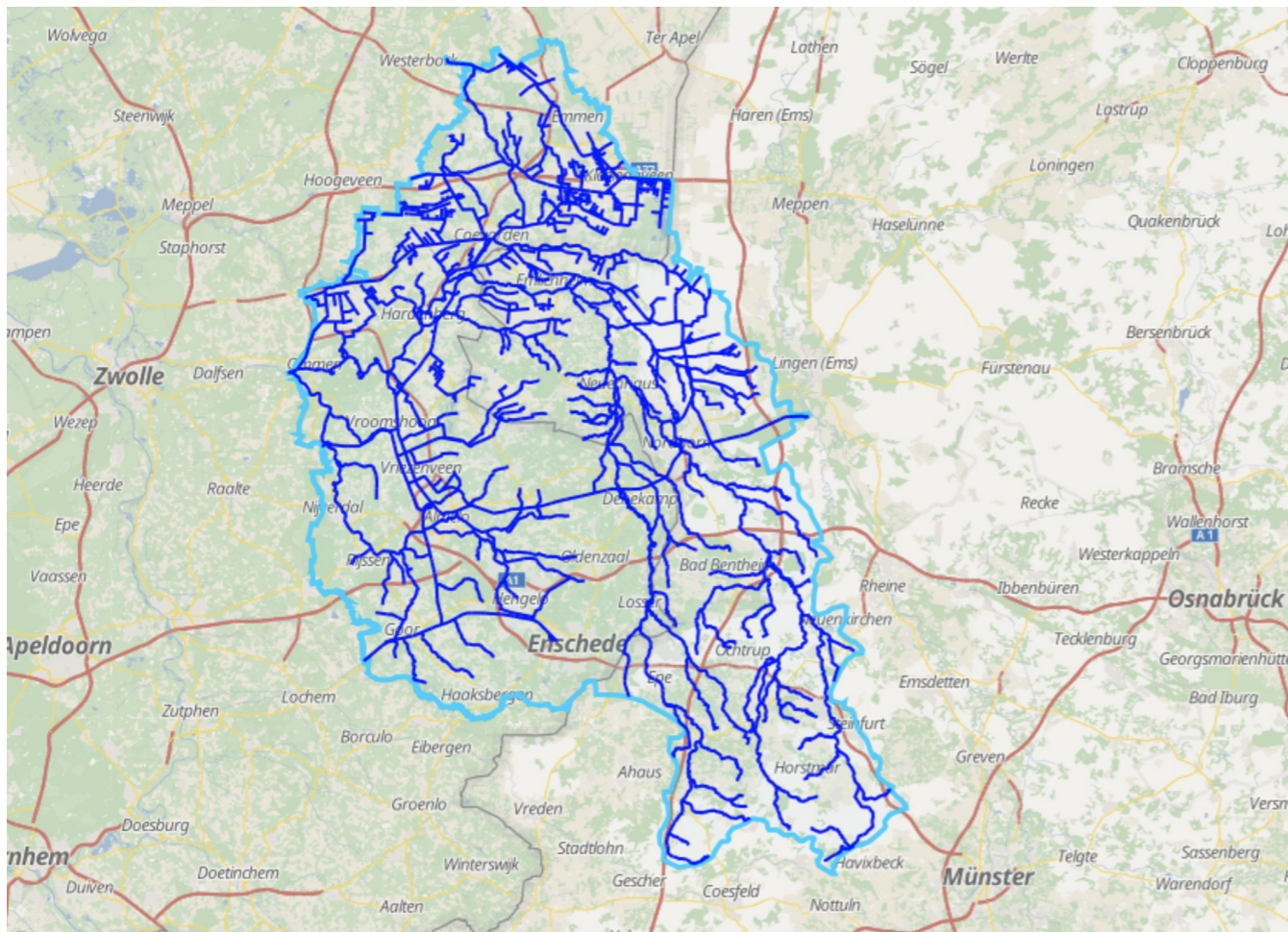
Human
Veterinary

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 antibiobiotic replacement					
5	Wireless cattle monitoring					
6	Biopharmaceuticals					

Voorbeeld van een MEDUWA-innovatie:

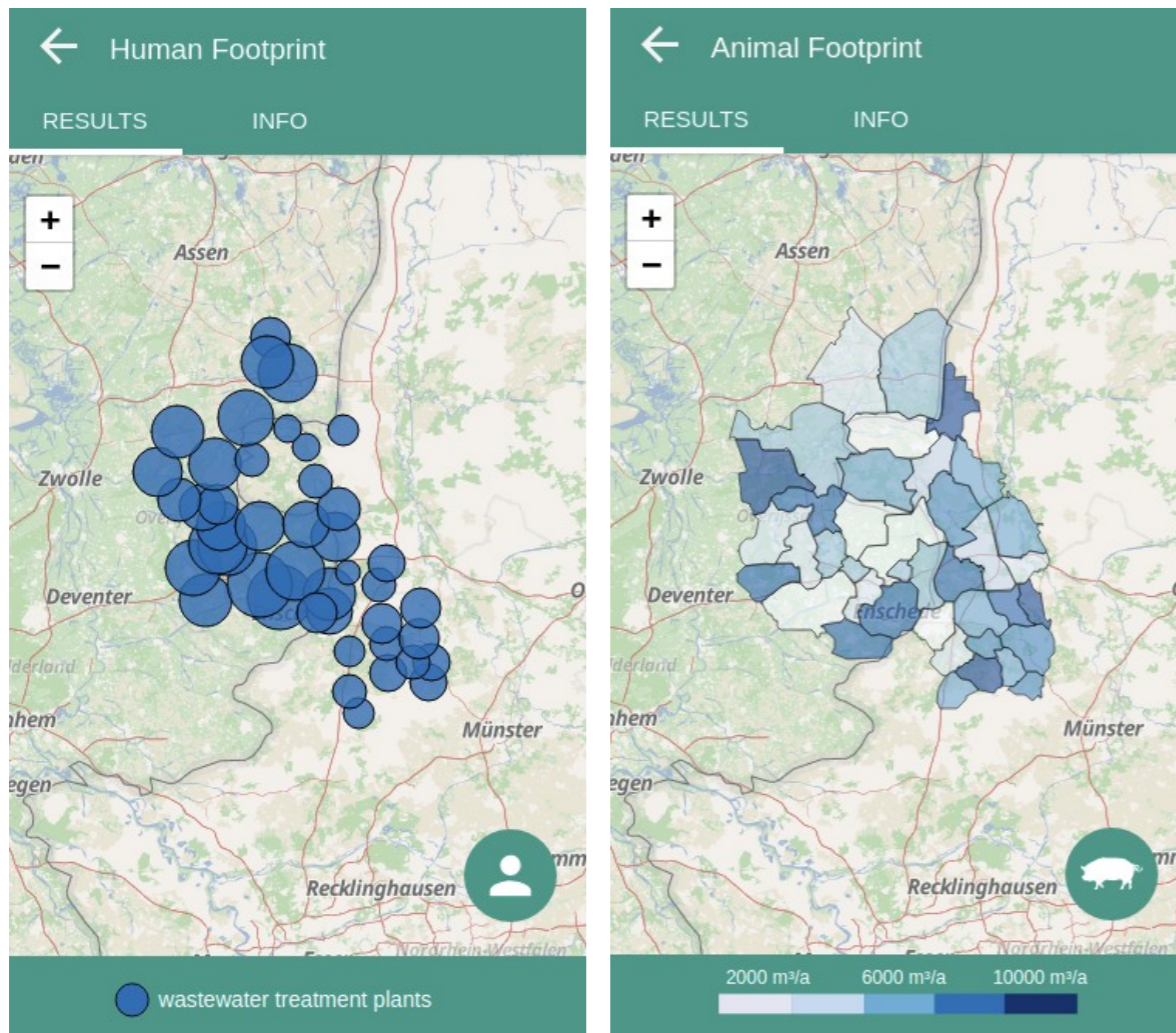
Watershed Information System (WIS)



- *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:

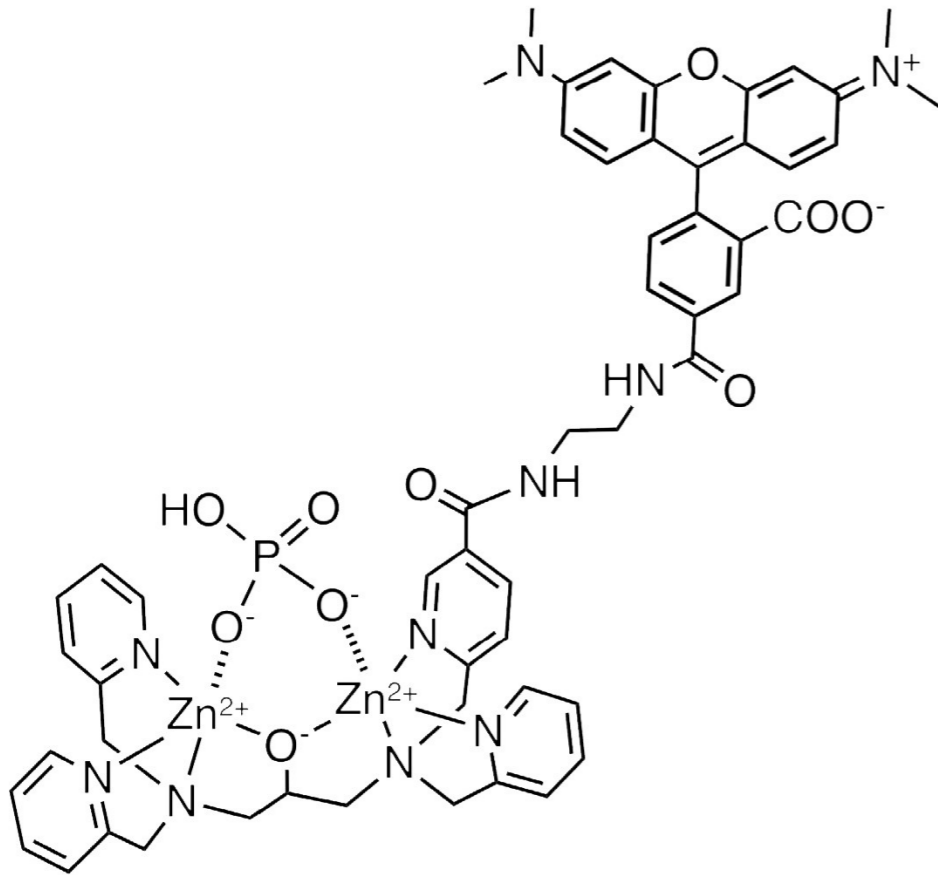
Grey water footprint



- 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).

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.



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

INTERREG
Deutschland
Nederland



Voor meer informatie, zie [meduwa.eu](https://www.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!