



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Milieuafwegingen in de geneesmiddelvoorziening**

RIVM Briefrapport 2016-0207  
E. van der Grinten et al.





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Milieuafwegingen in de geneesmiddelvoorziening**

RIVM Briefrapport 2016-0207  
E. van der Grinten et al.

## Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

E. van der Grinten (auteur), RIVM  
T. van der Maaden (auteur), RIVM  
P.L.A. van Vlaardingen (auteur), RIVM  
B.J. Venhuis (auteur), RIVM  
C.T.A. Moermond (auteur), RIVM

Contact:  
Caroline Moermond  
Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten  
[caroline.moermond@rivm.nl](mailto:caroline.moermond@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van IenM, in het kader van de opdracht Beleidsadvisering geneesmiddelen

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Milieuafwegingen in de geneesmiddelvoorziening**

Het RIVM zoekt naar mogelijkheden om het milieu minder te belasten met resten van geneesmiddelen. Daarom zijn gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van professionals uit de medicijnketen, zowel beleidsmakers, fabrikanten, beoordelaars, zorgverleners, apothekers als waterzuiveraars. De focus lag hierbij op mogelijkheden om geneesmiddelen te vervangen door behandelingen die het milieu minder belasten. In de praktijk zijn er nog geen combinaties gevonden die hiervoor in aanmerking komen.

Alle geïnterviewden tonen zich bereid na te denken over het vervangen van behandelingen maar benadrukken dat het belang van de patiënt bovenaan staat. De behandeling van de patiënt mag er niet op achteruit gaan, wat betekent dat het vervangende middel minstens even effectief en veilig moet zijn. In de praktijk blijkt dat voor veel geneesmiddelen nog niet mogelijk. Bovendien moet de milieuwinst van het vervangende middel zijn onderbouwd. Voor veel geneesmiddelen ontbreken echter goede gegevens over de effecten op het milieu. Er is behoefte aan een afwegingskader om effectiviteit, veiligheid en milieueffecten van geneesmiddelen met elkaar te kunnen vergelijken.

Het belang dat de geïnterviewden aan milieu in relatie tot de gezondheidszorg hechten, varieert tussen de professionals. Om dit belang op de kaart te zetten is het cruciaal dat professionals uit de gehele medicijnketen zich er bewust van worden. Kennisuitwisseling kan een belangrijk middel zijn om de bewustwording te vergroten, binnen de medicijnketen maar ook in de samenleving.

Restanten van geneesmiddelen komen na gebruik in oppervlaktewater terecht via de riolering, onder andere omdat rioolwaterzuiveringsinstallaties niet alles kunnen verwijderen. Deze restanten kunnen schadelijke effecten hebben op organismen in het watermilieu, zoals gedragsverandering, weefselschade en effecten op de voortplanting. De kwaliteit van het drinkwater is niet in het geding maar kan in de toekomst wel onder druk komen te staan.

Dit onderzoek is in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) uitgevoerd en is onderdeel van de ketenaanpak 'Medicijnresten uit Water'.

Kernwoorden: medicijnresten, geneesmiddelresten, medicijnen, geneesmiddelen, medicijnketen, waterkwaliteit, milieueffecten, zorgsector, drinkwater, interviews, actoren



## Synopsis

### **Environmental considerations in the medicinal product chain**

The RIVM tries to identify opportunities to reduce the impact of pharmaceutical residues on the environment. We interviewed representatives of professionals from the medicinal product chain, such as policy makers, manufacturers, assessors, health care providers, pharmacists and water managers. These interviews focused on the substitution of certain drugs by treatments that are less harmful to the environment. In practice no combinations were found yet that qualify for this.

All professionals interviewed were willing to consider substituting treatments, but at the same time emphasized that the patient's interest is of first importance. The patient's treatment must stay qualitatively the same, which means the substitute must at least be equally effective and safe. In practice, for many pharmaceuticals this proves not yet possible. Moreover, the environmental benefits must be substantiated. For many pharmaceuticals environmental data are lacking. There is a need for a framework to compare effectivity, safety and environmental effects of pharmaceuticals.

The importance attributed to the environment in relation to the health care sector varies between the professionals. To address this importance, it is paramount that professionals within this sector become aware of this. Knowledge exchange can be an important means to increase awareness, both in the medicinal product chain and in the society.

Pharmaceutical residues end up in surface water via the sewer system, among other things because sewage treatment plants are unable to remove all residues. These residues may have harmful effects on organisms in the aquatic environment, such as behavioral changes, tissue damage and reproductive effects. The drinking water quality is not affected, but this may become a problem in the future.

This study is performed on behalf of the Ministry of Infrastructure and Environment and is part of the chain approach 'Medicijnresten *uit* Water' (Pharmaceutical residues *out* of Water).

Keywords: pharmaceutical residues, medicines, medicinal product chain, water quality, environmental effects, health care sector, drinking water, interviews, actors





## Lijst met afkortingen

AA-EQS:	Annual Average Environmental Quality Standard
AF:	Assessment Factor
BOGIN:	Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland
CAS-nummer:	Chemical Abstracts Service nummer
CBG:	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CGT:	Cognitieve gedragstherapie
ClogP:	Berekende waarde voor de log $K_{OW}$ uit Biobloom
DT <sub>50</sub> :	Halfwaardetijd voor degradatie (afbraak)
EA:	Environmental Assessment
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European public assessment reports
ERC <sub>aquatic</sub> :	Environmental Reference Concentration voor watersysteem
EQS:	Environmental Quality Standard
FDA:	Food and Drug Administration
FONSI:	Finding of No Significant Impact
FTO:	Farmacotherapeutisch overleg
GGZ:	Geestelijke gezondheidszorg
HbA1c:	Diabetesparameter: maat voor de concentratie glucose in het bloed
IenM:	Ministerie van Infrastructuur en Milieu
IVM:	Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
JG-MKN:	Jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor langdurige blootstelling
KNMP:	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
K <sub>OC</sub> :	Organisch koolstof/water partitie
KRW:	Kaderrichtlijn Water
KOWWIN:	Berekende waarde voor de log $K_{OW}$
L(E)C <sub>50</sub> :	Concentratie waarbij 50% van de testorganismen overlijdt of een effect ondervindt.
Log $K_{OW}$ :	Octanol-water partitie coëfficiënt
MlogP:	Beste gemeten waarde voor log $K_{OW}$ uit de database van Biobloom
NHG:	Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID:	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
OECD:	Organisation for Economic Co-operation and Development
OTC:	Over-the-counter
PAR:	Public Assessment Report
PB-score:	Score voor persistentie en bioaccumulatie
PBT:	Persistent, Bioaccumulating and Toxic
pK <sub>a</sub> :	Zuur dissociatie constante
PNEC:	Predicted No Effect Concentration
POH GGZ:	Praktijkondersteuner geestelijke gezondheidszorg
REACH:	Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals
RIVM:	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RWZI:	Rioolwaterzuiveringsinstallatie
SSRI:	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA:	Tricyclische antidepressiva

UvW: Unie van Waterschappen  
vPvB: very Persistent and very Bioaccumulating  
VWS: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
WHO: Wereld Gezondheids Organisatie  
WMG: Wet marktordening gezondheidszorg  
ZN: Zorgverzekeraars Nederland  
ZonMw: De Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek  
en zorginnovatie

## Inhoudsopgave

### **Samenvatting – 11**

#### **1 Introductie – 15**

- 1.1 Aanleiding – 15
- 1.2 Doel – 16
- 1.3 De medicijnketen vanuit milieuperspectief – 16

#### **2 Aanpak – 19**

- 2.1 Identificatie koppels geneesmiddelen – 19
  - 2.1.1 Randvoorwaarden – 19
  - 2.1.2 Selectie van geneesmiddelen met een risico voor het milieu – 19
  - 2.1.3 Definitieve selectie koppels en hun milieugegevens – 22
- 2.2 Gesprekken met actoren uit de medicijnketen – 22

#### **3 Gesprekken met actoren – 25**

- 3.1 Beschrijving van de rollen die actoren vervullen – 25
- 3.2 Actoren en de visie op de rol van het milieu – 30
- 3.3 Meewegen van milieuaspecten en vervangen van geneesmiddelen – 32
  - 3.3.1 Reacties rondom mee laten wegen van milieuaspecten en vervangen van geneesmiddelen – 32
    - 3.3.2 Barrières voor het meewegen van milieuaspecten – 32
    - 3.3.3 Bewijsvormingsbarrière – 33
    - 3.3.4 Kosten barrière – 35
    - 3.3.5 Facilitatoren – 35
    - 3.3.6 Eventuele gevolgen van het vervangen van geneesmiddelen – 36
    - 3.3.7 Vervolgstappen – 36
  - 3.4 Mogelijkheden en barrières rondom specifieke koppels – 38
    - 3.4.1 Diclofenac – 38
    - 3.4.2 Metformine – 41
    - 3.4.3 Fluoxetine – 42
  - 3.5 Overige maatregelen – 44
    - 3.5.1 Andere afvoer – 44
    - 3.5.2 Manier van aanpak – 45
    - 3.5.3 Beperken milieueffecten diclofenac – 45
    - 3.5.4 Minder gebruik geneesmiddelen – 45
    - 3.5.5 Milieuaspecten meewegen bij toelating – 46
    - 3.5.6 Publiekscampagne – 46
    - 3.5.7 Apotheken inzameling geneesmiddelen – 46

#### **4 Conclusies en aanbevelingen – 47**

#### **Literatuur – 53**

#### **Bijlage A: Koppels geneesmiddelen – 55**

#### **Bijlage B: REACH PBT criteria (Annex XIV van REACH) – 67**

#### **Bijlage C: Verzamelde milieugegevens – 68**

**Bijlage D: Gegevens in Fass.se voor bloedsuikerverlagende  
middelen – 77**

## Samenvatting

Resten van humane geneesmiddelen komen na gebruik grotendeels via het afvalwater en de rioolwaterzuiveringsinstallaties in het oppervlaktewater terecht. Deze zuivering haalt niet alle resten van geneesmiddelen uit het water, waardoor resten op het oppervlaktewater worden geloosd. Mogelijke effecten van geneesmiddelresten op organismen in het milieu zijn bijvoorbeeld gedragsverandering, weefselschade en effecten op de voortplanting van waterorganismen waardoor het ecosysteem als geheel verstoord kan raken. In Nederland wordt de veilige concentratie in oppervlaktewater voor een aantal geneesmiddelen overschreden. De drinkwaterkwaliteit is momenteel niet in het geding door geneesmiddelresten in water, maar kan in de toekomst wel onder druk komen te staan. Er is dus aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelresten in het milieu.

Vanwege deze zorg is het ministerie van IenM, samen met partijen uit de zorg- en de watersector, in 2016 begonnen aan de ketenaanpak 'Medicijnresten uit water', waarin gekeken wordt naar mogelijke maatregelen over de hele medicijnketen heen. Hiervoor wordt bijvoorbeeld door waterschappen gekeken waar het beste de rioolwaterzuiveringen kunnen worden aangepast (hotspot-analyse). Ook wordt naar maatregelen bij ontwikkeling, toelating, voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen gekeken. Voor waterbeheerders scheelt het bijvoorbeeld al in zuiveringsinspanning en -kosten als de vracht aan geneesmiddelresten gedeeltelijk wordt verminderd.

In dit kader heeft het RIVM gesproken met vertegenwoordigers van professionals in de medicijnketen: de ministeries van VWS en IenM, de Bogin, het CBG, het NHG, de KNMP, een huisarts en apotheker in Meppel, medisch specialisten interne geneeskunde en psychiatrie, ZN, IVM en UvW. Onderwerp van gesprek met deze actoren waren maatregelen om emissie van milieubelastende geneesmiddelresten te verminderen, waarbij werd ingezoomd op de vraag of geneesmiddelen kunnen worden vervangen door minder milieubelastende alternatieven. Benadrukt wordt dat het niet de bedoeling is in deze ketenaanpak om geneesmiddelen te verbieden. Patiënten moeten toegang houden tot de geneesmiddelen die zij nodig hebben.

De gesprekken zijn aangegaan op basis van de volgende koppels: diclofenac versus naproxen of ibuprofen, metformine versus een monotherapie met sulfonylureumderivaten en fluoxetine versus (het verlengen van) cognitieve gedragstherapie.

In de gesprekken werd aandacht besteed aan de specifieke rol van de betreffende actor in de medicijnketen, zowel in algemene zin als in het kader van milieuafwegingen in deze keten. Daarnaast werd ingegaan op de visie van de actor op milieu, en op barrières en mogelijkheden om geneesmiddelen met een risico voor het milieu te vervangen door minder milieubelastende middelen. Als laatste werd aandacht besteed aan mogelijkheden en barrières rondom de drie geselecteerde koppels. In dit rapport zijn de uitkomsten van deze gesprekken geïntegreerd.

De belangrijkste conclusies die aan de hand van de gesprekken getrokken kunnen worden:

1. Actoren zijn bereid om binnen hun rol open in discussie te gaan over milieufwegingen. Er blijkt bij zowel de milieu- als de zorggerelateerde actoren veel bereidheid om over milieufwegingen het gesprek aan te gaan. Zij denken actief mee over hun mogelijke rol.
2. Het is niet mogelijk gebleken om een minder milieubelastende behandeling te vinden ter vervanging van een milieubelastend geneesmiddel, omdat er bij de keuze voor een vervangende behandeling soms nog onduidelijkheid bestaat op het gebied van effectiviteit, veiligheid en vooral milieuaspecten. De effectiviteit en veiligheid van een vervangende behandeling bleek vaker onderwerp van discussie dan voor de bestaande behandeling. Meestal komt dit doordat er veel meer ervaring is met de bestaande behandeling. Alhoewel voor een aantal geneesmiddelen vanuit de toelatingsbeoordeling de milieugegevens beschikbaar zijn, is dit voor de meeste geneesmiddelen niet het geval. Voor de geneesmiddelen die in dit rapport besproken zijn, bleek het gebrek aan gegevens en het gebrek aan een afwegingskader een goede vergelijking in de weg te staan.
3. Voordat behandelingen als uitwisselbaar kunnen worden beschouwd moet er een wetenschappelijke onderbouwing zijn op gebied van zowel therapeutisch effect, veiligheid als milieuaspecten. Voorschrijvers moeten bij een keuze voor een geneesmiddel al met veel factoren rekening houden. Als daar de factor milieu nog bovenop komt moet het volgens de actoren wel heel duidelijk zijn dat het meewegen van deze factor ook nodig is en een duidelijke verbetering oplevert.
4. Bewustwording in de hele keten wordt gezien als cruciaal in het op de kaart zetten van het belang van milieu in de afwegingen die men maakt in de gezondheidszorg. De visie op het belang van het milieu varieert tussen actoren. Een belangrijke manier om meer bewustwording te creëren onder actoren, maar ook in de samenleving, is kennisuitwisseling in de keten.
5. Perceptie en interpretatie met betrekking tot de milieuaspecten van geneesmiddelengebruik spelen een rol bij de uiteindelijke afweging. Door actoren uit de zorg- en uit de milieusector wordt verschillend gekeken naar de beschikbare gegevens over milieueffecten van geneesmiddelen. Gegevens over de daadwerkelijke belasting van geneesmiddelresten op het milieu, en de risico's ervan, zijn niet goed bekend bij een groot deel van de keten. Behalve dat de actoren aangeven dat er veel bewijs nodig is, verschillen ze van mening welke gegevens hiervoor belangrijk zijn. Een afwegingskader ontbreekt.
6. Het valt op dat er over bepaalde zaken veel overeenstemming is onder de actoren. Alle actoren zijn het er bijvoorbeeld over eens dat er wetenschappelijk bewijs moet zijn voor de milieueffecten van geneesmiddelresten, zowel wat betreft de omvang van het probleem in zijn totaliteit als voor het vervangen van een specifiek geneesmiddel. Ook over de volgorde van afwegingen bij het voorschrijven van een geneesmiddel is men het eens. Het

grootste belang wordt gehecht aan de effectiviteit van een middel voor de patiënt, gevolgd door veiligheid en kosten. Veel actoren, zoals het NHG, de KNMP, huisarts en apotheker, en de specialisten zijn positief over de mogelijkheid om milieuaspecten mee te nemen als volgende stap in deze afweging wanneer hier voldoende bewijs en draagvlak voor is.

Het RIVM beveelt aan om een afwegingskader te ontwikkelen, waarin de milieubelasting van verschillende behandelingen met elkaar vergeleken kan worden. Binnen dit afwegingskader zou ook een prioritering kunnen worden gemaakt van geneesmiddelen die nader moeten worden bekeken vanwege milieuaspecten. Hiervoor is het nodig om te analyseren welke milieufactoren (zoals emissies, giftigheid, persistentie, uitspoeling naar grondwater, etc.) het meest kritisch zijn, maar ook hoe zich dit verhoudt tot gebruik (dosering), omzetting in de patiënt, en zuivering in de rioolwaterzuiveringsinstallatie. Binnen zo'n afwegingskader kan dan ook beschreven worden hoe de verschillende aspecten van geneesmiddelengebruik zoals therapeutisch effect, veiligheid, kosten effectiviteit en milieuaspecten doelmatig met elkaar vergeleken kunnen worden.

Daarnaast beveelt het RIVM aan om te zorgen voor een betere kennisuitwisseling tussen de milieu- en zorgsector. Het onderwerp milieuaspecten van geneesmiddelengebruik zou kunnen worden opgenomen in het opleidingscurriculum van zorgprofessionals.





# 1 Introductie

## 1.1 Aanleiding

De laatste jaren is steeds meer bekend geworden over de effecten van geneesmiddelgebruik op het milieu. Ook in Nederland zijn risico's voor het watermilieu te verwachten (1). Een gevaar voor de kwaliteit van het drinkwater is er vooralsnog niet. Echter, in de toekomst kan de kwaliteit van de drinkwaterbronnen door vergrijzing (meer geneesmiddelgebruik) en klimaatverandering (langdurige lage waterstanden) onder druk komen te staan (1). Hoewel van veel individuele stoffen nog weinig informatie beschikbaar is over effecten op milieu, geeft de wel al aanwezige kennis genoeg aanleiding tot zorg over de effecten van geneesmiddelresten in het milieu.

Geneesmiddelresten komen na gebruik grotendeels via het toilet en de rioolwaterzuiveringsinstallaties in het oppervlaktewater terecht. Dit gebeurt door uitscheiding van geneesmiddelresten via de urine en feces, door het afspoelen van de huid, of door het wegspoelen van geneesmiddelen door het toilet. Deze zuivering haalt niet alle synthetische organische stoffen uit het water, waardoor resten op het oppervlaktewater worden geloosd. Dat geldt in het bijzonder voor stoffen, zoals geneesmiddelen, die zijn geselecteerd of ontwikkeld vanwege een bepaalde mate van persistentie om werkzaam te zijn in het menselijk lichaam.

Mogelijke effecten van geneesmiddelresten op organismen in het milieu zijn bijvoorbeeld gedragsverandering, weefselschade en effecten op de voortplanting van waterorganismen waardoor het ecosysteem als geheel verstoord kan raken. De omvang van het milieurisico kan niet precies in kaart worden gebracht omdat van weinig geneesmiddelen bekend is wat de effecten in het milieu zijn. De gegevens die er al wel zijn geven aanleiding tot zorg. De hoeveelheid geneesmiddelresten die in Nederland na waterzuivering in het water terecht komt is minstens 140 ton per jaar (1).

Vanwege deze zorg is het ministerie van IenM, samen met partijen uit de zorg- en de watersector, in 2016 begonnen aan de ketenaanpak 'Medicijnresten uit water'. Er wordt geïnventariseerd wáár in het proces dat medicijnen doorlopen, maatregelen mogelijk zijn om de emissie van milieubelastende geneesmiddelresten te verminderen. Van ontwikkeling, markttoelating, productie, inkoop door apotheken, voorschrijfgedrag van artsen, gebruik door patiënten, inzameling van geneesmiddelenafval, tot waar ze daarna in het milieu terechtkomen: deze keten wordt in dit rapport de medicijnketen genoemd (zie ook figuur 1). De medicijnketen is bijvoorbeeld in beeld gebracht binnen het project 'NoPills in the Environment' (2). Een van de maatregelen die binnen de ketenaanpak wordt onderzocht is waar het mogelijk en zinvol is om RWZIs aan te passen. Veel partijen in de keten hebben behoefte aan concrete voorbeelden van maatregelen, zodat mogelijke maatregelen beter geïdentificeerd kunnen worden. Naast de binnen de ketenaanpak al lopende inventarisatie of aanpassing van de RWZIs mogelijk is, wordt in

dit rapport een ander type maatregel belicht, namelijk het vervangen van milieubelastende geneesmiddelen voor minder belastende behandelingen. Benadrukt wordt dat het niet de bedoeling is in deze ketenaanpak om geneesmiddelen te verbieden. Patiënten moeten toegang houden tot de geneesmiddelen die zij nodig hebben.

## 1.2 Doel

Het doel van het onderzoek is het verkennen van de mogelijkheden om de milieu-impact van geneesmiddelresten in water te verminderen, door na te gaan of het mogelijk is om geneesmiddelen die milieubelastende eigenschappen hebben of een risico vormen voor het milieu, te vervangen door behandelingen met een kleinere milieu-impact. Samen met partijen uit de medicijnketen is onderzocht of dit concept levensvatbaar is.

Omdat veel partijen in de medicijnketen behoefte hadden aan concrete voorbeelden gebeurt dit aan de hand van een aantal 'koppels' van behandelingen.

In dit onderzoek is gezocht naar enkele therapeutische behandelingen die verschillen in milieu-impact. Deze behandelingen zijn gebruikt als voorbeeld om de gesprekken met de partijen te voeren. Er is beschreven hoe de koppels zijn gemaakt, en met welke aspecten bij het maken van deze koppels rekening gehouden is.

Daarna is een serie gesprekken met actoren uit de gehele medicijnketen gevoerd, om aan de hand van deze voorbeeldkoppels te achterhalen of er mogelijkheden zijn om de emissie van de meest milieubelastende geneesmiddelresten te verminderen. Deze gesprekken hebben zich met name gericht op het verkennen van opties op landelijk niveau.

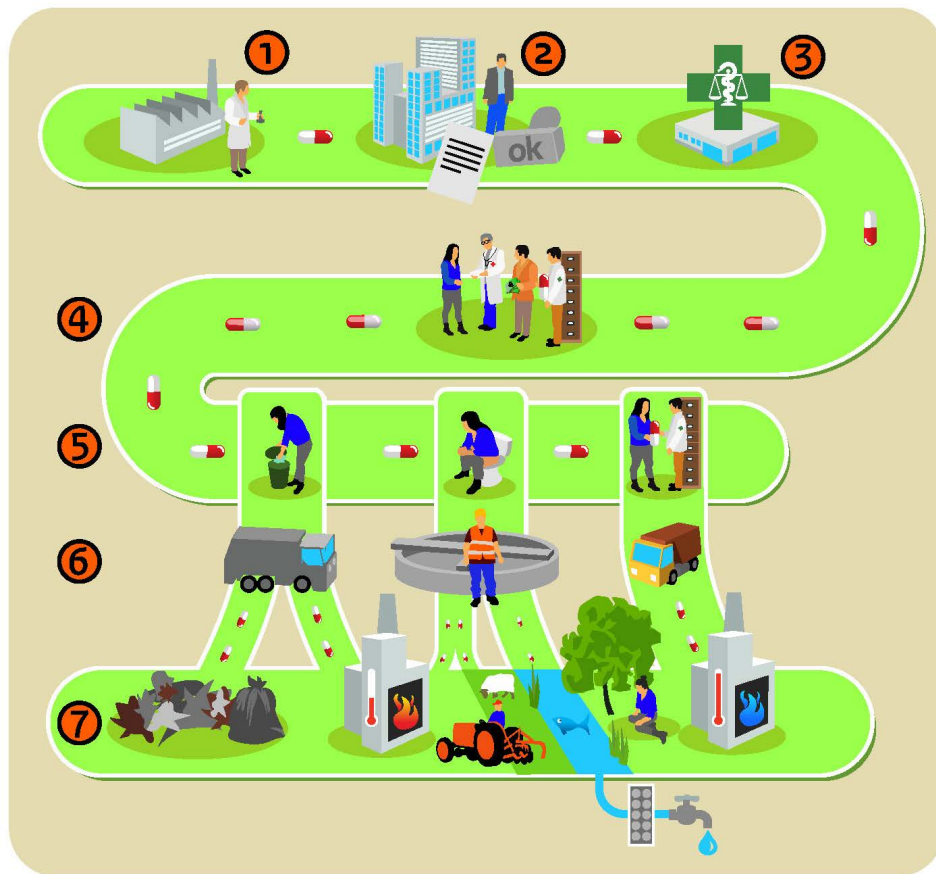
De koppels zijn puur gebruikt als leidraad in het gesprek met de actoren. Het is niet de bedoeling om de theoretische alternatieven binnen deze koppels als concrete alternatieven voor te stellen. Het RIVM is zich ervan bewust dat gesprekken over behandelkeuze (met geneesmiddelen of anderszins) de indruk kunnen wekken dat men op de stoel van de dokter wil gaan zitten. Dat is echter niet aan de orde: de arts bepaalt altijd samen met de patiënt welke behandeling de voorkeur geniet.

## 1.3 De medicijnketen vanuit milieuperspectief

Bij de gehele medicijnketen zijn veel verschillende partijen betrokken, zoals al in beeld gebracht binnen het project 'NoPills in the Environment' (2). Figuur 1 laat een schema zien van de medicijnketen. Diergeneesmiddelen zijn in deze medicijnketen niet meegenomen. Op de website van het RIVM staat een interactieve versie van deze figuur, waarbij ook een indicatie wordt gegeven van een serie mogelijke maatregelen die verschillende actoren kunnen nemen om de hoeveelheid geneesmiddelresten in het milieu te verminderen ([http://rivm.nl/media/geneesmiddelen/index.htm#dt\\_har](http://rivm.nl/media/geneesmiddelen/index.htm#dt_har)). De ministeries van IenM en VWS zijn de betrokken departementen.

Vanuit milieuperspectief worden met de medicijnketen de volgende onderdelen bedoeld (zie nummers in figuur 1).

1. Ontwikkeling en productie van geneesmiddelen. Actoren hier zijn met name de geneesmiddelenproducenten. In Nederland zijn drie koepelorganisaties: BOGIN, Neprofarm, en de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
2. Toelating tot de markt. Hierbij is in Nederland het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) betrokken. Het RIVM voert de milieuboordeling van geneesmiddelen uit in opdracht van het CBG.
3. Inkoop van geneesmiddelen door de apotheek. De apothekers worden vertegenwoordigd door de KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie). De vergoeding van geneesmiddelen wordt geregeld door de zorgverzekeraars, die vertegenwoordigd worden door hun landelijke koepel Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Ziekenhuizen hebben hun eigen apothekers in dienst.
4. Voorschrijven, verkoop en gebruik van geneesmiddelen. Hierbij zijn de actoren de artsen, apotheker en drogist, patiënten en de verzekeraars, die ieder hun eigen beroepsverenigingen (bijvoorbeeld NHG) en belangenorganisaties hebben, in het geval van patiëntenverenigingen ook specifiek voor de te behandelen aandoening. Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) adviseert op het gebied van het verantwoord voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen.
5. De afvalfase. Geneesmiddelresten worden uitgescheiden via urine en/of feces, of ze spoelen af met wassen. Overgebleven middelen worden weggegooid, of ingeleverd bij de apotheek.
6. Inzameling en zuivering van afval. Het ingezamelde vaste afval gaat in Nederland vrijwel allemaal naar verbrandingsovens. Wel kunnen er geneesmiddelresten in het water terecht komen wanneer geneesmiddelen onjuist worden weggegooid, bijvoorbeeld door ze in de gootsteen weg te spoelen. Via de riolering worden geneesmiddelresten afgevoerd die meekomen met het afvalwater van toilet, douche en gootsteen. De geneesmiddelresten die via de riolering in de rioolwaterzuiveringsinstallatie komen, worden daar gedeeltelijk verwijderd. Omdat deze installaties niet alles kunnen verwijderen, komt een deel van de geneesmiddelresten in het oppervlaktewater terecht. De waterschappen zijn verantwoordelijk voor de zuivering van het afvalwater. De Unie van Waterschappen (UvW) is de koepelorganisatie van de waterschappen in Nederland.



Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van de medicijnketen. Zie ook Van der Grinten et al., 2016 (2). 1: ontwikkeling en productie van geneesmiddelen, 2: toelating tot de markt, 3: inkoop en verkoop van geneesmiddelen door de apotheek, 4: voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen (patiënt, arts, apotheker en verzekeraar), 5: de afvalfase, 6: inzameling en zuivering van afval(water), 7: geneesmiddelresten in het milieu.

## 2 Aanpak

### 2.1 Identificatie koppels geneesmiddelen

#### 2.1.1 *Randvoorwaarden*

Om het gesprek met de actoren te vergemakkelijken, is gezocht naar 3 à 4 koppels van behandelingen met een milieurisico en met minder milieubelastende alternatieven. Hierbij is een aantal uitgangspunten in acht genomen:

- De behandelingen moeten dezelfde geregistreerde indicatie(s) hebben en wat betreft therapeutische werking en nadelige effecten zoals bijwerkingen zoveel mogelijk vergelijkbaar zijn.
- Beschikbaarheid van geneesmiddelen moet op hetzelfde niveau liggen. Om deze redenen is ervoor gekozen binnen de generieke geneesmiddelen te zoeken naar koppels. Geneesmiddelen waarvan het patent nog niet verstreken is worden hiermee buiten beschouwing gelaten. Met deze keuze wordt ook voorkomen dat één specifieke producent betrokken wordt en zich mogelijk benadeeld voelt, terwijl het nu om een theoretische exercitie gaat.
- De koppels worden gevormd door bij een geneesmiddel waarvan bekend is dat het milieubelastende eigenschappen heeft of een risico vormt voor het milieu, een minder milieubelastend alternatief te zoeken.
- Koppels zijn gezocht in verschillende therapeutische klassen (b.v. pijnstillers, anti-epileptica, antidepressiva).
- Koppels bestaan uit bestaande behandelingen, omdat de herkenbaarheid van de behandelingen de gesprekken met de actoren op weg kan helpen.
- Het RIVM heeft geen voorkeur voor een behandeling en gaat niet op de stoel van de arts zitten. De koppels worden alleen gebruikt als voorbeelden om het gesprek te faciliteren.

#### 2.1.2 *Selectie van geneesmiddelen met een risico voor het milieu*

Wanneer geneesmiddelen met elkaar vergeleken worden, moet gekeken worden naar gebruik (dosering), omzetting in de patiënt, zuivering, en milieuaspecten. Hierbij gaat het dus niet alleen om stofspecifieke eigenschappen, maar ook om de feitelijke milieubelasting van een stof en de mogelijke risico's van aanwezigheid in het milieu. Op basis van een aantal eigenschappen van geneesmiddelen is een eerste selectie gemaakt van geneesmiddelen die een risico vormen voor het milieu. Een verdere uitwerking hiervan wordt beschreven in bijlage A. Bij deze keuze is vooral gekeken naar de vraag welke geneesmiddelresten in het Nederlandse milieu voorkomen in concentraties die risico's opleveren voor de planten en dieren in het watersysteem. Dit zijn diclofenac, carbamazepine, fluoxetine, azitromycine en claritromycine (zie bijlage A en (1)). Daarnaast is gekeken naar geneesmiddelen die slecht afbreekbaar zijn en wijdverbreid in het watersysteem voorkomen. Het geneesmiddel dat in Nederland in de hoogste gemiddelde concentraties voorkomt is metformine. Röntgencontrastmiddelen, die ook slecht afbreekbaar zijn en bovendien moeilijk te verwijderen zijn bij de drinkwaterbereiding, zijn hierbij niet meegenomen omdat in een andere

studie al is gekeken naar mogelijke vervanging van röntgencontrastmiddelen (3). Röntgencontrastmiddelen maken overigens geen deel uit van de geschatte 140 ton aan vracht actieve stof per jaar die via de waterzuivering in het milieu terecht komt.

Met de in 2.1.1 aangegeven randvoorwaarden (vergelijkbare werkzaamheid, alleen generieken, verschillende therapeutische groepen) is een eerste keuze gemaakt voor de volgende geneesmiddelen waarvoor minder milieubelastende alternatieven gezocht worden:

1. Diclofenac
2. Fluoxetine
3. Metformine
4. Azitromycine/claritromycine
5. Carbamazepine

#### *Diclofenac*

Diclofenac is een ontstekingsremmend en koortsverlagend geneesmiddel dat valt onder een groep geneesmiddelen die non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) worden genoemd. Diclofenac wordt voorgeschreven bij indicaties als reumatoïde artritis, jicht, en acute pijn zoals hoofdpijn of blessurepijn. Diclofenac wordt in veel gevallen systemisch gebruikt (oraal), maar er bestaan ook injectietoepassingen en huidpreparaten voor lokale verlichting van bijvoorbeeld gewrichtspijn. Zowel de orale als de cutane variant van diclofenac zijn 'over-the-counter' (OTC) verkrijgbaar in Nederland.

In behandelrichtlijnen wordt paracetamol als eerste stap in de medicamenteuze behandeling van pijn genoemd, terwijl de NSAIDs zoals diclofenac stap 2 vormen (NHG-Standaard Pijn). Wanneer gezocht wordt naar een alternatief met ontstekingsremmende werking komen binnen de categorie NSAIDs bijvoorbeeld naproxen en ibuprofen in aanmerking. Beide zijn voor een groot deel vergelijkbaar in werkingsmechanisme en bijwerkingenprofiel (4, 5).

#### *Fluoxetine*

Fluoxetine, een antidepressivum, behoort tot de 'selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRIs). Bij aanhoudende depressieve klachten, of bij een depressie is psychotherapie en/of antidepressiva de eerste keus in de behandeling. Er kan worden overgegaan tot behandeling met antidepressiva wanneer er onvoldoende effect wordt bereikt met psychotherapie óf wanneer de patiënt voorkeur geeft aan medicamenteuze behandeling boven psychotherapie (6). Er wordt in eerste instantie een keuze gemaakt tussen tricyclische antidepressiva (TCAs) en SSRIs, waarbij SSRIs zoals fluoxetine een lichte voorkeur hebben in verband met het gunstiger bijwerkingen profiel (6).

Van andere SSRIs die als alternatief zouden kunnen dienen voor fluoxetine, zoals paroxetine of sertraline, is bekend dat ze in het milieu vergelijkbare effecten kunnen veroorzaken bij vergelijkbare concentraties (7, 8). Daarom ligt het vanuit milieuoverwegingen niet voor de hand om voor fluoxetine te kijken naar chemische alternatieven, maar om bijvoorbeeld het aantal cognitieve gedragstherapie (CGT) behandelingen te verhogen alvorens te starten met medicamenteuze behandeling.

*Metformine*

Metformine is een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel. Patiënten met diabetes type 2 komen in aanmerking voor behandeling met orale bloedglucose verlagende middelen wanneer aanpassingen van de leefstijl niet voldoende verbetering laten zien in de bloedglucoseregulatie. Metformine als monotherapie is de eerste keus als medicamenteuze behandeling van diabetes type 2. Door de hoge, en stijgende, prevalentie van diabetes type 2 is metformine een zeer veel voorgeschreven geneesmiddel (jaarlijks gebruik in Nederland is 299 ton). In de huidige richtlijnen (o.a. NHG-Standaard (9)) worden bloedglucoseverlagende middelen anders dan metformine niet geadviseerd als monotherapie. Hier ligt aan ten grondslag dat hoewel andere groepen zoals sulfonylureumderivaten (o.a. glicazide) en/of meglitinide analogen (o.a. repaglinide) op bepaalde diabetesparameters een vergelijkbaar effect laten zien als metformine, de lange termijn effecten van deze andere groepen bloedglucoseverlagende middelen op mortaliteit nog niet bekend zijn (9-11).

*Azitromycine/claritromycine*

Azitromycine en claritromycine zijn antimicrobiële middelen behorende tot de groep macroliden. Azitromycine behoort tot een subklasse van de macroliden, de azaliden. Beide antibiotica zijn populair omdat het door de goede absorptie uit orale toediening, en door gunstige farmacokinetische eigenschappen mogelijk is om eenmaal daags te doseren. Daarnaast hebben de middelen een beperkt bijwerkingenprofiel. Het therapeutisch bereik van macroliden is zeer breed; de stoffen zijn werkzaam tegen een groot aantal verschillende bacteriën waaronder de voor penicilline gevoelige bacteriën, maar ook in veel gevallen infecties veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en door *Haemophilus influenzae*.

Als alternatief voor deze twee antibiotica kan gekeken worden naar de andere middelen binnen de groep macroliden. Echter, deze alternatieven (o.a. erytromycine en roxytromycine) laten wat betreft metabolisering en eliminatie geen gunstiger beeld zien dan claritromycine en azitromycine (4).

De keuze voor welk antibioticum wordt voorgeschreven is onder andere gebaseerd op richtlijnen die de vorming van antibioticaresistentie tegengaan. Dit onderwerp ligt buiten het doel van dit onderzoek. Om deze discussies niet te mengen is ervoor gekozen om deze twee antibiotica niet als theoretisch voorbeeld te noemen in de gesprekken met de actoren.

*Carbamazepine*

Carbamazepine is een anti-epilepticum dat wordt voorgeschreven voor o.a. epilepsie, maar ook voor bijvoorbeeld bipolaire stoornis, aangezichtspijn of psychoses. De therapeutische breedte van carbamazepine is smal en er is een hoog risico op ernstige bijwerkingen. Voor de meeste vormen van epilepsie is carbamazepine één van de voorkeursmiddelen (12).

De risico's op bijwerkingen in het keuzetraject voor een passende therapie kunnen voor deze patiëntengroep groot zijn. Vanwege deze

reden is ervoor gekozen niet verder te gaan met het zoeken naar milieuvriendelijkere alternatieven voor carbamazepine.

### 2.1.3 *Definitieve selectie koppels en hun milieugegevens*

Met als doel het gesprek met de actoren uit de medicijnketen te faciliteren, zijn uiteindelijk de volgende drie setjes geneesmiddelen gekozen als voorbeeld:

1. Diclofenac met als alternatief naproxen/ibuprofen
2. Metformine met als alternatief monotherapie met sulfonylureumderivaten
3. Fluoxetine met als alternatief cognitieve gedragstherapie

Voor deze koppels zijn vervolgens milieugegevens gezocht, die zijn samengevat in Bijlage A.

Milieugegevens van geneesmiddelen zijn uit publieke bronnen gehaald, zoals [www.fass.se](http://www.fass.se), [www.wikipharma.org](http://www.wikipharma.org) of via de websites van de instanties waar de gegevens uit de milieubeoordeling (Public Assessment Reports) van de producten zijn gepubliceerd (zie bijlage A). Er is geen uitgebreide literatuursearch in openbare wetenschappelijke literatuur uitgevoerd, omdat het primaire doel van het onderzoek niet de identificatie van definitieve koppels geneesmiddelen was. De koppels dienen vooral als voorbeelden om het gesprek te faciliteren.

## 2.2 **Gesprekken met actoren uit de medicijnketen**

In de gehele medicijnketen zijn actoren geselecteerd om met hen in gesprek te gaan over het vervangen van geneesmiddelen die een verhoogd milieurisico hebben. Voor elk van de actoren is in eerste instantie contact gelegd met de overkoepelende organisatie. Bijvoorbeeld: de brancheorganisatie van zorgverzekeraars en niet een zorgverzekeraar zelf, en de Unie van Waterschappen, en niet een individueel waterschap. In het geval van de huisarts en apotheker is gekozen om naast de overkoepelende organisatie ook nog met een actor uit de praktijk in gesprek te gaan, om meer inhoudelijk in te kunnen gaan op de specifieke voorbeelden. Er is gesproken met de volgende professionals uit de medicijnketen:

1. Martin Favié: Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)
2. Julian Starink: Ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM)
3. Roeland Claessens en Evert Jan van Asselt: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
4. Bert Leufkens en Birte van Elk: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
5. Monique Verduijn: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
6. Annemieke Horikx: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
7. Sebastiaan Dam (huisarts) en Marjan Quekel (openbaar apotheker) in Meppel
8. Kees Kramers: Internist en klinisch farmacoloog Radboud Universitair Medisch Centrum en Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis
9. Gert-Jan Hendriks: Psychiater en hoofd van het zorgprogramma angststoornissen bij Pro Persona.
10. Martin Potjens: Zorgverzekeraars Nederland (ZN)



11. Menno van Woerkom: Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
12. Ciska Blom: Unie van Waterschappen (UvW)

In de gesprekken werd aandacht besteed aan de specifieke rol van de betreffende actor in de medicijnketen, zowel in algemene zin als in het kader van milieufwegingen in deze keten. Daarnaast werd ingegaan op hun visie op milieu met betrekking tot de afwegingen die gemaakt worden in de gezondheidszorg, en op barrières en mogelijkheden om geneesmiddelen met een milieurisico te vervangen door minder milieubelastende middelen. Als laatste werd aandacht besteed aan mogelijkheden en barrières rondom de drie uiteindelijk geselecteerde koppels van behandelingen.

Van alle gesprekken is een geluidsopname gemaakt. Vervolgens zijn gespreksverslagen gemaakt welke ter controle zijn voorgelegd aan de actoren. In dit rapport zijn delen uit deze gespreksverslagen gebruikt.



## 3 Gesprekken met actoren

### 3.1 Beschrijving van de rollen die actoren vervullen

Onderstaand volgen beschrijvingen zoals de actoren die zelf van hun rol hebben gegeven in de gesprekken, aangevuld met informatie van hun websites.

#### 1. Ministerie: Infrastructuur en Milieu (IenM)



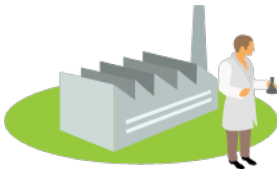
Het ministerie van IenM vervult een regierol en is door de Tweede Kamer gevraagd om initiatief te nemen om te zorgen dat de hoeveelheid geneesmiddelresten in water vermindert. Deze regierol wordt ingevuld door het bij elkaar brengen van partijen die handelingsperspectief hebben. IenM heeft mogelijkheden om prikkels in wetgeving of financiële prikkels te geven. Er is een Bestuursakkoord water waarin staat dat de waterschapslasten niet mogen stijgen en dat er bezuinigd gaat worden. Het is mede afhankelijk van de politieke agenda, of er voor uitzonderingen op deze maatregel gekozen wordt. IenM kan ook een rol hebben voor de langere termijn, bijvoorbeeld voor opnemen van het milieuaspect in opleidingen van zorgprofessionals.

#### 2. Ministerie: Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)



VWS voert het geneesmiddelenbeleid uit hoofde van de volksgezondheid. Daaronder valt bijvoorbeeld de beslissing door de minister over opname van zorg in het basispakket waarbij het Zorginstituut Nederland een adviserende rol heeft. Voorbeelden van dossiers van VWS beleid zijn: doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen, tegengaan van verspilling van geneesmiddelen, tegengaan van antibioticaresistentie. Dit zijn dossiers die indirect ook gevolgen hebben voor het milieu, vooral op het gebied van volumereductie. Daarbij wordt door VWS duidelijk onderscheid gemaakt tussen enerzijds geneesmiddelresten die in het water komen door gebruik en anderzijds geneesmiddelen die over blijven doordat geneesmiddelen ongebruikt zijn. Dit laatste thema is opgepakt door VWS binnen het Programma Aanpak Verspilling in de Zorg. Op het thema geneesmiddelresten in het milieu heeft VWS een faciliterende rol en kan bemiddelen zodat partijen uit de zorgsector mee kunnen doen. Het is aan IenM om zelf contact te zoeken met de zorgsector en zich te richten op aspecten waar daadwerkelijk handelingsperspectief is.

### 3. Producent: Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)



Bogin is de belangenorganisatie van generieke geneesmiddelenfabrikanten. Bogin vertegenwoordigt met zijn leden ongeveer 90% van de generieke (patentvrije) geneesmiddelenindustrie in Nederland, en 75% van het totaalvolume van het geneesmiddelverbruik. Bogin houdt zich bezig met het bevorderen van de marktpositie van haar leden, en het stimuleren van marktwerking en het beïnvloeden van nationale en Europese regelgeving. Bogin behartigt gemeenschappelijke belangen bijvoorbeeld op thema's als verpakkingsconvenanten, geneesmiddelentekorten, en het waterconvenant. Dit soort zaken worden besproken op Europees niveau: in de organisatie Medicines for Europe wordt overlegd met de Europese Commissie. De leden van Bogin hebben autonomie op hun uiteindelijke beleid en besluitvorming. Producenten stellen zelf hun prijs vast binnen de wet- en regelgeving. Een producent kan afhankelijk van de vraag uit de markt overschakelen op productie en/of verkoop van een ander generiek middel. Bogin heeft hier geen rol in.

### 4. Toelating: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)



Het CBG voert voor een belangrijk deel de geneesmiddelenwet uit: het beoordelen en bewaken van geneesmiddelen in het kader van toelating. Volgens de wetgeving kijkt CBG naar de klinische toepassing van een geneesmiddel. Hierbij volgt zij het beleid van VWS. Bij het beoordelen van een geneesmiddel gaat het om de baten-risicobalans. Deze baten-risicobalans behelst de klinische voordelen, en de risico's wat betreft klinische aspecten en volksgezondheid (b.v. bijwerkingen). Milieuafwegingen spelen géén rol in deze baten-risicobalans bij de toelating op de markt (2001/83/EG, zoals gewijzigd, artikel 1.28 en 1.28bis). De afleverstatus bepaalt de verkrijgbaarheid van geneesmiddelen, bijvoorbeeld alleen op recept of via drogisterijen. In Nederland is het CBG verantwoordelijk voor de toekenning van de afleverstatus. In toenemende mate wordt CBG gevraagd naar aspecten te kijken zoals economische, ethische, en milieuaspecten van geneesmiddelen maar deze spelen tot op dit moment geen doorslaggevende rol.

Geneesmiddelenregistratie is meestal een Europees proces, maar soms worden geneesmiddelen via een nationale procedure toegelaten, volgens de Europese richtlijnen. Het CBG doet steeds meer in Europees verband, relatief gesproken wordt er maar weinig echt nationaal besloten. Het CBG is sterk academisch verankerd. Het agentschap wordt bekostigd

door vergoedingen betaald door de aanvrager. De aanvrager (voornamelijk uit de industrie) wil een geneesmiddel op de markt brengen, het CBG beoordeelt of de balans werkzaamheid-risico voldoende gunstig is en beslist op basis daarvan of een geneesmiddel wordt toegelaten tot de markt. Het CBG verstrekt ook productinformatie over geregistreerde geneesmiddelen.

#### 5. Voorschrijver: Huisarts - Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)



Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen en heeft als doel een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts te bevorderen. Het merendeel van de Nederlandse huisartsen is lid. Het NHG ontwikkelt onder andere NHG-Standaarden, NHG-Behandelrichtlijnen en een NHG-formularium welke richtlijnen geven voor de diagnostiek en behandeling van veel aandoeningen die in de huisartsenpraktijk voorkomen. Deze richtlijnen zijn bedoeld om het medische beleid in de dagelijkse praktijk van de huisarts te ondersteunen. In de NHG-richtlijnen wordt naast een optimale geneeskundige benadering ook nadrukkelijk rekening gehouden met het kostenaspect en met een doelmatige inzet van tijd en geld. NHG kijkt niet actief naar milieuaspecten en in de wetenschappelijke onderzoeken die ze voor de richtlijnen beoordeelt komt dit niet ter sprake. De NHG-Standaarden en richtlijnen zijn bedoeld als richtlijn en niet als dwingende norm. Hoewel ze wel een aanzienlijk gezag hebben, is afwijken van de standaard met argumenten altijd toegestaan. Standaarden worden met regelmaat herzien op basis van wetenschappelijk bewijs.

#### 6. Voorschrijver: specialist



Er is met een tweetal medisch specialisten gesproken: uit de psychiatrie en de interne geneeskunde. Deze specialisten zijn benaderd via de betreffende specialistenorganisaties.

**Psychiatrie:** Voor het voorschrijven in de specialistische GGZ wordt gebruik gemaakt van multidisciplinaire richtlijnen. Daarnaast worden er zorgstandaarden ontwikkeld, die van de meest recente kennis gebruik maken.

**Interne geneeskunde:** Specialisten werken net als huisartsen volgens richtlijnen. De meeste specialismegroepen houden zich aan de richtlijnen

voor die beroepsgroep, ontwikkeld door richtlijnen commissies, bestaande uit een groep ervaren specialisten die veel onderzoek gedaan hebben. NHG standaarden worden soms ook door specialisten gebruikt, maar iedereen heeft zijn voorschrijf autonomie. Volgens de internist hebben specialisten vaker dan huisartsen te maken met druk vanuit stakeholders zoals de industrie.

#### *7. Apotheker: Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)*



De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) is de beroeps- en brancheorganisatie voor apothekers en apotheken. De KNMP bevordert een optimale, wetenschappelijk gefundeerde, innovatieve, farmaceutische patiëntenzorg door apothekers. Vanuit deze ambitie behartigt de KNMP de belangen van alle apothekers en apotheken. KNMP wordt gefinancierd door haar leden. Het KNMP bundelt informatie vanuit o.a. (wetenschappelijke) literatuur, richtlijnen en registratiedossiers tot toepasbare kennis voor apothekers. Deze kennis wordt beschikbaar gesteld in de vorm van het Informatorium Medicamentorum, de digitale KNMP Kennisbank. Apotheeksystemen kunnen hun informatie ook halen uit de G-Standaard waarin o.a. farmaceutische gegevens en gegevens over medicatiebewaking. Deze informatie is in eerste instantie voor apothekers maar in tweede instantie ook voor de patiënt (bijvoorbeeld Apotheek.nl).

#### *8. Verzekeraar: Zorgverzekeraars Nederland (ZN)*



ZN is de brancheorganisatie van zorgverzekeraars in Nederland, en informeert haar leden over relevante ontwikkelingen. De vereniging heeft als doel om de zorgverzekeraars te ondersteunen bij hun missie: het realiseren van goede, betaalbare en toegankelijke zorg voor alle verzekerden, gericht op het bevorderen van gezondheid en kwaliteit van leven. De belangenbehartiging is zo breed mogelijk, en richt zich ook op o.a. de overheid, patiënten, andere koepelorganisaties, en eventueel de fabrikant. Er is allerlei wetgeving die kaders schept voor zorgverzekeraars, zoals de zorgverzekeraarswet, wet marktordening gezondheidszorg (WVG), marktwerking gezondheidszorg, besluit zorgverzekeringen, en de regeling zorgverzekeringen. Zorgverzekeraars hebben een duidelijke rol in de voorschrijfketen en hebben invloed op welk merk (of merkloos) van een geneesmiddel en welke afleverhoeveelheid worden geleverd door het hanteren van een

preferentiebeleid en de prescriptieregeling. Op het voorschrijfgedrag van de arts hebben zorgverzekeraars niet in alle gevallen even veel invloed.

#### 9. Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM)



Het doel van het IVM is door communicatie, afstemming en transparantie een betere toegankelijkheid te krijgen van de geneesmiddelenvoorziening. IVM richt zich daarbij vooral op educatie. De directe bevoegdheden van IVM zijn beperkt. Een van de producten is het farmacotherapeutisch overleg (FTO): een educatieplatform waarop huisartsen en apothekers op lokaal niveau met elkaar overleggen over voorschrijven en afleveren.

IVM biedt ook veel nascholing, onder meer met e-learning modules. Hierbij volgen zij de door VWS bepaalde onderwerpen van de materialen voor het FTO. Er is daardoor maar beperkte mogelijkheid om zelf te beslissen. Voor IVM zijn de opdrachtgevers, zoals VWS en IenM, de partijen die invloed hebben en zo bepalen of IVM meer gaat doen met milieuaspecten. Buiten de overheid zijn andere opdrachtgevers: zorgverzekeraars, zorginstellingen, fondsen zoals ZonMw en innovatiefondsen van zorgverzekeraars, de KNMP, de vereniging van drogerijen, en apotheek ketens. IVM heeft een vaste samenwerking met het NHG. Bij de introductie van nieuwe standaarden wordt afgesproken hoe IVM daar in zijn materialen mee omgaat. Als het gaat om NHG-standaarden waar medicatie bij betrokken is, schrijft het IVM altijd een FTO-module.

#### 10. Waterzuivering: Unie van Waterschappen (UvW)



De Unie van Waterschappen is de vereniging van de 22 Nederlandse waterschappen. Waterschappen zijn verantwoordelijk voor het beheer van waterkeringen, het regionale waterbeheer en het zuiveren van afvalwater. De UvW vertegenwoordigt de waterschappen in het nationale en internationale speelveld, behartigt de belangen van de waterschappen en stimuleert kennisuitwisseling en samenwerking. De UvW heeft een aantal bestuurlijke commissies op verschillende thema's en een ledenvergadering. Het bestuur van de UvW en de verschillende commissies kunnen adviezen geven aan de individuele waterschappen. De individuele waterschappen zijn autonoom, hebben hun eigen beslissingsbevoegdheid en kunnen in principe op ieder onderwerp een eigen standpunt innemen.

### 3.2 Actoren en de visie op de rol van het milieu

Tijdens de gesprekken bleken de actoren bereid om mee te denken over de rol van milieuaspecten in de afwegingen rondom het gebruik van geneesmiddelen. Dit geldt zowel voor de huidige situatie als voor mogelijke toekomstige scenario's. Men wil meedenken op welke manier, uitgaande van een goede patiëntenzorg, het risico op milieueffecten zo laag mogelijk gehouden kan worden. Er lijkt sprake te zijn van een groeiende maatschappelijke bewustwording over deze problematiek. Deze bewustwording bereikt ook steeds meer de actoren die gerelateerd zijn aan de gezondheidszorg.

Een aantal van de actoren waarmee gesproken is, zoals het ministerie van IenM, en de UvW, heeft al vastgelegde taken en verantwoordelijkheden op het gebied van milieu en is zich daardoor bewust van de risico's rondom de aanwezigheid van geneesmiddelresten in het milieu. De waterschappen zijn bijvoorbeeld verantwoordelijk voor zuivering van afvalwater, en hebben last van effecten van geneesmiddelresten op de ecologische kwaliteit van het water. Zij zijn verantwoordelijk voor het monitoren van de waterkwaliteit, het signaleren van knelpunten en het identificeren van een aanpak daarvoor.

Milieuafwegingen kunnen lokaal ook een drijfveer zijn om anders voor te schrijven, zoals bij een huisarts en een openbaar apotheker werkzaam in Meppel (voor meer informatie zie box 1). Bij het presenteren van hun plannen om een geneesmiddel te vervangen door een minder milieubelastend alternatief waren de meeste collega's in eerste instantie vrijwel niet op de hoogte van milieurisico's, maar werden ze enthousiast om mee te doen nadat het plan gepresenteerd was. De lokale bereidwilligheid onder collega huisartsen en apothekers bleek groot.

*"Als ik als arts een medicijn voorschrijf dat wel goed is voor de patiënt maar niet voor het milieu, en daarmee geen rekening houd met zijn kinderen en zijn kleinkinderen, dan ben ik gewoon niet goed bezig, tenzij er geen goed alternatief is."* (Sebastiaan Dam – Huisarts Meppel)

Voor een aantal andere actoren spelen milieuoverwegingen vanwege hun taken en bevoegdheden in principe geen rol. Dit is het geval voor het CBG, VWS, ZN en Bogin. Goede patiëntenzorg staat voor deze actoren voorop en milieuafwegingen hebben hierin geen rol. Voor het CBG bijvoorbeeld, behelst de baten-risicobalans bij de toelating de klinische voordelen, en de risico's met betrekking tot klinische aspecten en volksgezondheid (zoals bijwerkingen). Ook Bogin hecht er belang aan te benadrukken dat de patiëntenzorg voorop staat en blijft staan. VWS laat het aan IenM om zelf contact te zoeken met de zorgsector en zich te richten op aspecten waar daadwerkelijk handelingsperspectief is op het thema van geneesmiddelresten in het milieu. Bij zorgverzekeraars is bekend dat er milieurisico's kunnen zijn, maar het is beleidsmatig geen aandachtspunt omdat het handelingsperspectief óf bij de voorschrijver zit, óf aan het eind van de keten, bij de patiënt.

*"De opdracht van het CBG is op dit moment puur wat is er goed voor de patiënt, niet meer en niet minder. Niet economie, niet milieu en niet ethiek of iets anders."* (Bert Leufkens – CBG)



*"Milieu is geen punt van discussie, simpelweg omdat we daar geen enkele invloed op hebben." (Martin Potjens – ZN)*

Naast de partijen waarvoor milieuaspecten wel of juist geen rol spelen, zijn er de actoren vanuit het midden van de keten, de voorschrijvers en apothekers. Zij geven aan dat bewustwording over milieuaspecten van geneesmiddelen toeneemt. Er is bereidheid om in de toekomst iets met milieuaspecten te gaan doen, zeker wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan. Het NHG en de KNMP benoemen dat effectiviteit en veiligheid (NHG) en goede farmacotherapeutische zorg (KNMP) aan patiënten de eerste prioriteit zijn en blijven. Milieuaspecten spelen op dit moment niet standaard een rol bij (huis)artsen en openbaar apothekers maar dit zou wellicht wel mogelijk zijn, bij goede onderbouwing en beschikbaarheid van alternatieven die het milieu minder belasten. De voorwaarde voor KNMP om milieuaspecten te laten meewegen in de door hen ontwikkelde informatie en materialen is dat het concept milieu bij geneesmiddelengebruik een algemeen geaccepteerd item is in de maatschappij. Er moet draagvlak voor zijn en adviezen moeten goed onderbouwd zijn.

*"Als milieu een rol kan spelen is het mooi meegenomen. Maar als dat de hoofdmoot gaat worden, dan betekent dat dat je alle antikankermiddelen wel overboord kunt gooien" (Annemieke Horikx – KNMP)*

Door medisch specialisten (psychiatrie en interne geneeskunde) wordt genoemd dat de bewustwording van milieuaspecten nog op een laag niveau is. Dokters zijn volgens hen gewend enigszins terughoudend te zijn voordat men iets aanneemt, omdat zij al continu worden bestookt met allerlei soorten bewijs, op het vlak van effectiviteit, bijwerkingen en kosten. Het is moeilijk in te schatten of er bereidheid is om milieuaspecten wel mee te laten wegen. Het hangt ervan af waar je begint, bijvoorbeeld in de basis: een vak over de milieuaspecten van geneesmiddelen in de basisopleiding geneeskunde. Als aangetoond kan worden dat milieubelasting door bepaalde groepen geneesmiddelen aanzienlijk is, kan dit b.v. onderdeel worden van het specialisme.

*"De milieudruk en gezondheidswinst van psychologische interventies vs. medicamenteuze interventies in ons vakgebied is natuurlijk wel een interessant punt." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

Het IVM brengt de stand van de wetenschap voor het voetlicht door onder andere implementatiemateriaal te ontwikkelen op basis van bestaande NHG-Standaarden, en dus bewijs met betrekking tot gegevens over geneesmiddelresten in het milieu. Echter, wat er tot nu toe beschikbaar was aan informatie en bewijs over milieueffecten van geneesmiddelresten gaat volgens IVM niet de prioriteit krijgen die het nodig heeft om veranderingen te realiseren. De bereidheid om hier iets mee te doen is er wel.

*"Als er een oplossing is, en als er informatie is die wetenschappelijk gevalideerd is en daadwerkelijk waarde heeft, dan zien wij het als onze taak om dat onder ons werkveld te verspreiden." (Menno van Woerkom – IVM)*

### 3.3 Meewegen van milieuaspecten en vervangen van geneesmiddelen

#### 3.3.1 *Reacties rondom mee laten wegen van milieuaspecten en vervangen van geneesmiddelen*

In het algemeen zijn de actoren sceptisch over mogelijkheden rondom het vervangen van geneesmiddelen door minder milieubelastende alternatieven. Volgens internist en klinisch farmacoloog Kees Kramers is het vinden van therapeutisch echt vergelijkbare middelen uitzonderlijk. Voor de enkele voorbeelden waarbij dat wel zou kunnen (bijvoorbeeld omeprazol en pantoprozol), gaat het waarschijnlijk om erg vergelijkbare moleculen. Hoewel dit niet is onderzocht, is het de verwachting dat milieueffecten dan ook vergelijkbaar zijn. Een vervanging zou dan dus geen milieuwinst opleveren. Alleen binnen de NSAIDs zijn er volgens hem middelen met verschillende molecuulstructuur die wel een vergelijkbaar effect opleveren.

*"Het is een theoretisch verhaal dat je koppels kunt vinden met middelen die een ander middel precies kunnen vervangen, omdat het afhangt van effectiviteit, veiligheid, kosten en milieudruk." (Martin Favié – Bogin)*

Geneesmiddelen worden volgens het NHG in principe ontwikkeld om effectief en persistent te zijn, en het is daarom logisch dat zij dat in het milieu ook zijn.

*"Voor het top-20 lijstje van geneesmiddelen [dat door IenM verspreid is; red] met een milieudruk zal het lastig zijn om te kijken of er überhaupt betere alternatieven beschikbaar zijn. Het is namelijk wel logisch dat geneesmiddelresten milieudruk geven omdat een geneesmiddel bij voorkeur zo lang mogelijk onveranderd in je lichaam moet blijven om te werken, daarmee zorgt het dan al dat het voor de zuivering een heel lastige stof is." (Monique Verduijn – NHG)*

#### 3.3.2 *Barrières voor het meewegen van milieuaspecten*

De beslissing welke geneesmiddelen worden gebruikt wordt over het algemeen genomen door de voorschrijvers van geneesmiddelen. Door CBG, NHG, KNMP en de internist wordt genoemd dat effectiviteit, bijwerkingen, kosten, gebruiksgemak, en voorkeur van patiënt de hiërarchische factoren zijn die meespelen bij het voorschrijven door artsen en specialisten. Milieu is daar nu geen factor in. Artsen hebben volgens de internist nu al moeite met de volgorde van argumenten om keuzes te maken. Het aspect effectiviteit wordt het belangrijkste gevonden. Voor CBG geldt dat alleen het toetsen van risico-baten voor patiëntbelang al veelomvattend is. Voor het meewegen van milieu zou nog meer data nodig zijn en dit zou de toetsing zeer complex maken. Het perspectief van de patiënt speelt volgens het CBG ook een rol. Patiënten hebben belang bij de toegang tot geneesmiddelen; die toegang is niet altijd gegarandeerd wegens economische afwegingen. Als deze 'milieulaag' er ook nog overheen komt wordt dat nog lastiger. Een upstream alternatief, zoals een geneesmiddel pas gaan gebruiken als het door een bepaald milieuaassessment is gekomen ziet het CBG niet zo snel gebeuren.

*"Natuurlijk moeten we naar milieuafwegingen kijken. Maar de afweging is nu al erg ingewikkeld, en we moeten het belang van de patiënt niet uit het oog verliezen."* (Bert Leufkens – CBG)

Aan de andere kant benoemt de internist, dat het meewegen van een extra factor soms ook voordelen kan hebben. Milieu zou ook de doorslag kunnen geven, bijvoorbeeld wanneer de bestaande argumenten voor effectiviteit, bijwerkingen en kosten verschillende kanten uit wijzen, waardoor moeilijk een keuze gemaakt kan worden.

*"Ik heb [na dit gesprek] nog meer op het netvlies dat het een samenspel is van meerdere aspecten die je meeweegt. Het milieuaspect kan ook meehelpen de moeilijke keuze tussen kosten en effectiviteit te verstevigen."* (Kees Kramers – Internist)

Volgens het IVM zijn buitenstaanders vaak bang dat er met de factor milieu weer een factor bij komt in de complexe afweging die al gemaakt moet worden bij het voorschrijven van een geneesmiddel. Echter, het oplossen van complexe puzzels is het werk van artsen, en zij zijn gewend dit dagelijks te doen. Daarnaast zijn volgens het IVM de meeste huisartsen wereldverbeteraars, en die hechten belang aan de wereld en het milieu. NHG en KNMP staan in principe open voor het opnemen van teksten over milieuaspecten van geneesmiddelen, maar dan moet wel aan een aantal voorwaarden worden voldaan: er moet draagvlak voor zijn in de samenleving, en de gegevens moeten goed onderbouwd kunnen worden.

*"Het [afwegen van milieuaspecten] is iets dat nu nog helemaal buiten de werkpraktijk staat. Het zal me niet verbazen dat als deze generatie zorgprofessionals hier nog zo onbekend mee is, dit niet zo eenvoudig te integreren is."* (Julian Starink – IenM)

*"Het agenderen van milieu als een van de aspecten van de afwegingen [naast effectiviteit, veiligheid, kosten] is iets dat ik graag zou willen doen. En hoe meer evidence daarvoor is, hoe meer we dat kunnen integreren in materialen."* (Menno van Woerkom – IVM)

### 3.3.3

#### *Bewijsvormingsbarrière*

De meest genoemde barrière voor het meewegen van milieuaspecten, en het vervangen van milieubelastende geneesmiddelen is dat er gebrek is aan wetenschappelijk bewijs. Veel actoren, zoals Bogin, VWS, CBG, IVM, en voorschrijvers (huisartsen en specialisten) benoemen dat er meer helderheid moet komen over wat precies de risico's zijn van geneesmiddelresten in het milieu en welke geneesmiddelen minder risico's geven. Gegevens over de daadwerkelijke belasting van geneesmiddelresten op het milieu, en hoe dat risico is berekend, zijn niet goed bekend bij een groot deel van de keten. Men mist een beeld van de omvang van het probleem: algemene kennis over hoeveel er nu eigenlijk in het milieu terecht komt en over wat die geneesmiddelresten in het milieu precies doen. Maar ook mist men kennis om specifieke casussen goed te kunnen onderbouwen. Kennis over de milieuaspecten is nodig om een goed onderbouwde keuze te maken.

*"Voor dit probleem is het lastig om duidelijk te krijgen wat het nu allemaal oplevert voor het milieu. Samen met de politieke correctheid dat milieu belangrijk gevonden moet worden, maakt dit je een beetje wantrouwig, dus is harder bewijs nodig om hierin mee te kunnen gaan."* (Kees Kramers – Internist)

Ook VWS stelt dat de informatie die nodig is om het ene geneesmiddel te vervangen voor het andere heel hard moet zijn. Data over milieuaspecten moeten heel stevig zijn, wil een arts het in overweging nemen, omdat er al heel veel afwegingen moeten worden gemaakt bij de keuze van geneesmiddelen. De genegenheid zal er wellicht wel zijn, maar dan moet er wel een goed verhaal zijn, en wetenschappelijk bewijs dat er echt milieuwinst geboekt wordt. Als dat er niet is dan doe je misschien meer kwaad dan goed. Volgens het CBG moet de Europese commissie intern aantonen wat de feitelijke risico's zijn van bepaalde geneesmiddelresten voor het milieu en wat de consequenties zijn voor organismen. En ook dat de benoemde alternatieven niet even belastend zijn voor het milieu als je gaat vervangen.

*"Er moet echt harde evidence zijn dat er echt milieuwinst geboekt wordt. Als dat er niet is dan doe je misschien meer kwaad dan goed als je artsen gaat vragen middelen te vervangen."* (Evert-Jan van Asselt - VWS)

*"Het zou ook helpen als er iets duidelijker wordt wat de feitelijke risico's zijn. Dat zou de discussie in het college ook verder helpen."* (Bert Leufkens – CBG)

*"Als je de discussie wil voeren over alternatieven, moet je keihard hebben aangetoond dat het te vervangen middel schadelijk is voor milieu en dat het alternatief minder schadelijk is"* (Martin Favié – Bogin)

De internist denkt dat het veel moeite zal kosten om de milieuproblematiek onder de aandacht te krijgen in de zorgwereld, omdat men al veel zorg gerelateerde afwegingen moet maken, bijvoorbeeld bij de afweging ten aanzien van kosten. Dokters houden volgens de internist van hard bewijs, er moet gedegen onderzoek zijn voor de effecten in het milieu. Volgens hem is de perceptie van bewijs bij artsen wellicht anders dan bij milieuwetenschappers. Het bewijs dat artsen gebruiken voor effectiviteit/bijwerkingen bestaat liefst uit harde eindpunten (mensen leven langer of gelukkiger), en komt van randomised controlled trials (data afkomstig van de industrie) of meta analyses. Echter, de internist geeft ook aan dat de uitkomsten van de afwegingen tussen effectiviteit, veiligheid en kosten op basis van dezelfde gegevens anders kunnen uitpakken, afhankelijk van wie deze afweging doet.

*"De perceptie van evidence is bij artsen wellicht anders dan bij milieuwetenschappers."* (Kees Kramers – Internist)

Het NHG en de UvW merken op dat een initiatief om een geneesmiddel te gaan vervangen zeer goed onderbouwd moet zijn, onder andere omdat de eerste slag een daalder waard is. Bij huisartsen staat de tijdsbesteding onder druk. Als je huisartsen mee wilt krijgen is het

volgens het NHG niet handig als er een aanpassing gedaan wordt die achteraf niet goed onderbouwd is, die weer een nieuw probleem oplevert, of weer vervangen wordt door iets anders. Hierdoor kan de bereidheid tot medewerking in vervolgprojecten verminderen. Volgens de huisarts en apotheker in Meppel moet ook duidelijk zijn wat een vervanging nou precies oplevert. Levert de vervanging van diclofenac alleen al iets op in het milieu? Onderzoek naar concrete effecten moet volgens de huisarts en apotheker in Meppel openbaar worden gemaakt, dat is allemaal onderdeel van de bewustwording.

#### 3.3.4 *Kosten barrière*

Bij het zoeken naar alternatieven voor milieubelastende geneesmiddelen spelen kosten ook een rol. In sommige gevallen brengt het vervangen van het ene middel door een minder milieubelastend ander middel hogere kosten met zich mee, omdat deze middelen veel duurder zijn dan de huidige praktijk. Als voorbeeld: Een behandeling met metformine kost volgens Bogin zes euro per jaar, andere therapieën kosten het honderdvoudige. CBG benoemt dat middelen die bij voorkeur door artsen worden voorgeschreven, en die als eerste keuze in de NHG lijst staan, vaak middelen zijn waar al jarenlang ervaring mee is, en waarvan kennis over effectiviteit en werkzaamheid beschikbaar is. Met nieuwe middelen, bijvoorbeeld op gebied van diabetes, is vaak minder ervaring en de praktijk leert dat ernstige bijwerkingen vaak pas later bekend worden. Ook de kosten kunnen veel hoger zijn, aldus het NHG. Als niet onomstotelijk onderbouwd wordt wat de risico's zijn van de huidige praktijk, zal een vervanging niet zomaar plaats kunnen vinden, vinden deze actoren. Bij generieke geneesmiddelen zal het kostenaspect geen grote rol spelen omdat die geneesmiddelen over het algemeen lage kosten met zich mee brengen. In de NHG-richtlijnen wordt volgens het NHG ook rekening gehouden met de kosteneffectiviteit van de behandeling, dat is ook een afspraak met VWS. Echter, de arts heeft zijn eigen autonomie bij het voorschrijven. Als artsen kiezen voor een duurder middel omdat het beter is, dan heeft VWS daar directe geen invloed op, als het onder de verzekering valt. Naar kosteneffectiviteit van maatregelen in het kader van het verminderen van milieubelasting van geneesmiddelresten in brede zin (bronmaatregel vs. maatregel aan het einde van de keten) wordt nu nog niet gekeken.

*"Als je gaat investeren moet het wel helder zijn dat je wat nuttigs doet"*  
(Kees Kramers – Internist)

*"De gedachte dat we sowieso moeten investeren om het probleem op te lossen is wel nieuw voor mij"* (Kees Kramers – Internist)

*"Maar wie gaat dan het onderzoek naar de therapeutische waarde en milieueffecten van alternatieve moleculen/geneesmiddelen betalen?"*  
(Monique Verduijn – NHG)

#### 3.3.5 *Facilitatoren*

Het laten meespelen van een factor als milieu in een lokaal initiatief in Meppel ging volgens de betrokken arts en apotheker relatief makkelijk, doordat er een goede samenwerking is tussen artsen, apothekers en de waterzuivering. Bovendien vond men het vervangen van diclofenac door naproxen in Meppel haalbaar omdat men naproxen een goed alternatief

vond, en omdat naproxen goed verwijderd wordt door de rioolwaterzuivering in de regio (dit geldt niet voor alle rioolwaterzuiveringen in Nederland, zie ook box 1). Bewustwording op lokaal niveau is volgens de huisarts en apotheker in Meppel ook goed van de grond gekomen omdat het een relatief klein gebied betreft.

Als het gaat om ingrijpen door en concrete maatregelen van IenM, speelt mee hoe kansrijk een project blijkt te zijn. Wanneer het meewegen van milieudruk bij voorschrijven voldoende draagvlak heeft, er bereidheid is onder actoren, er goed geïdentificeerde en onderbouwde koppels zijn, en het een substantiële bijdrage aan de oplossing levert, dan wil IenM hierop wel inzetten. Zo concreet lijkt het volgens hen op dit moment nog niet te zijn.

### 3.3.6

#### *Eventuele gevolgen van het vervangen van geneesmiddelen*

Volgens Bogin wordt de vraag naar een milieubelastend middel vanzelf kleiner en naar een minder milieubelastend middel vanzelf groter als er in de toekomst voldoende bewijs komt dat een geneesmiddel vervangen kan worden, onder de voorwaarden van patiëntveiligheid, werkzaamheid, vergelijkbaar kostenniveau en lagere milieudruk, en als artsen en patiënten dan ook gaan kiezen voor het alternatieve middel. Producenten van generieke geneesmiddelen zijn gewend hun productie aan te passen aan de marktvraag, dit zal dus naar verwachting weinig problemen opleveren. De uitfasering moet dan wel een geleidelijk proces zijn. De generieke fabrikanten zullen daar relatief weinig problemen mee hebben, want de totale hoeveelheid benodigde geneesmiddelen zal niet verminderen door deze maatregel, is de verwachting van Bogin. Volgens het NHG zou je in theorie alle patiënten over kunnen laten stappen op een alternatief als het dezelfde kenmerken heeft als het oude geneesmiddel. Door in de standaard het eerste keus geneesmiddel te wijzigen zullen naar verloop van tijd patiënten omgezet worden. Sommige patiënten blijven in de praktijk graag bij hun oude geneesmiddel, behalve als hen dat aanzienlijk meer geld gaat kosten.

*"De generieke fabrikant zal zich aan de marktvraag kunnen aanpassen zolang het een geleidelijk proces is: als er vraag is wordt er geleverd, als er geen vraag is stopt de levering van een specifiek middel. De totale vraag zal immers niet kleiner worden, omdat de vraag naar een ander middel dan zal toenemen" (Martin Favié – Bogin)*

### 3.3.7

#### *Vervolgstappen*

De huisarts noemt ook het patiënt-perspectief. Als je een patiënt de keus voorlegt tussen middel A dat meteen de klachten weghaalt maar slecht is voor het milieu en middel B dat iets minder goed werkt, maar wel goed is voor het milieu dan is de verwachting van de huisarts dat veel patiënten eerst optie B proberen. Volgens IVM willen patiënten meestal geen geneesmiddel en moeten zij ook betrokken worden en toegang krijgen tot informatie over milieu. Dit kan gaan middels een algemene bewustwordingscampagne, of via patiëntenverenigingen of een patiëntenplatform.

*"Als een patiënt zelf weet dat hij kan vragen naar een milieuvriendelijker alternatief, dan is dat al een nieuwe prikkel." (Julian Starink – IenM)*

Naast het feit dat de actoren vinden dat er hard bewijs nodig is om in concrete gevallen milieuaspecten te laten meewegen, speelt bewustwording van het probleem in de medicijnketen een grote rol. Bewustwording en het gevoel van urgentie agenderen is volgens de huisarts en apotheker in Meppel de eerste stap.

*"Het gaat om bewustwording op de lange termijn, het lijkt me echt iets dat in opleidingen zou moeten komen." (Julian Starink – IenM)*

*"Er zijn altijd redenen te verzinnen om het niet te doen, daar laat je je vaak door weerhouden: wat maakt het nu uit deze druppel op een gloeiende plaat? Als de bereidwilligheid er niet is dan gebeurt er niets. Je wilt dus in eerste instantie die bewustwording en het gevoel van urgentie agenderen. We hebben aangetoond dat dit op lokale schaal kan." (Sebastiaan Dam – Huisarts in Meppel)*

Volgens IVM is het eerst van belang om consensus te krijgen over (de aanwezigheid van) het probleem en de oplossing binnen de keten. De zorgkant van de keten is er volgens het IVM nog niet van overtuigd dat geneesmiddelenresten in het milieu een probleem vormen, en legt andere prioriteiten. De taak van IVM hierin kan zijn het agenderen van het onderwerp milieu. Verder is volgens IVM nu agendasetting belangrijk. Er is op dit moment wel een maatschappelijke bewustwording gaande waar huisartsen onderdeel van zijn, maar zij zijn nog niet rechtstreeks benaderd. Er moet meer draagvlak komen. Milieuaspecten moeten in de medicijnketen een plek op de prioriteiten lijst krijgen. Het IVM zou graag milieu als één van de aspecten in de afweging van het voorschrijven agenderen. Hoe meer bewijs er is, hoe meer er ook geïntegreerd kan worden in onderwijs en voorlichtingsmaterialen.

*"Het is niet genoeg om een module voor het farmacotherapeutisch overleg (FTO) te maken waar ook milieu in staat, het moet óók in de richtlijnen staan, het moet in Radar [televiesieprogramma; red] komen, en de patiënten moeten zeggen: wat gebeurt er als ik dit uitplas. Dat is natuurlijk iets van de lange adem. Aan de andere kant, vergeleken met 8 jaar geleden is er heel veel meer aandacht voor." (Menno van Woerkom – IVM)*

*"Er is een soort maatschappelijke bewustwording gaande waar huisartsen ook onderdeel van zijn, maar zij worden niet rechtstreeks getarget." (Menno van Woerkom – IVM)*

*"Het gaat om agendasetting om de case te kunnen maken, en ik vind dat dat op dit moment onvoldoende gebeurt." (Menno van Woerkom – IVM)*

Naast het verkrijgen van hard bewijs over milieuaspecten, is ook de verspreiding van kennis hierover onder de verschillende actoren in de medicijnketen van belang zoals bij IenM, NHG, UvW en de huisarts en apotheker in Meppel. De kennisverspreiding is op dit moment beperkt, en daar valt volgens deze actoren winst te behalen. Ook het perspectief van de verschillende actoren over de mate waarin maatregelen bij kunnen dragen verschilt. De UvW noemt dat de zuiveringskosten kunnen verminderen als de totale vracht al iets afneemt, en als er

speciaal aandacht wordt besteed aan een aantal specifieke, moeilijk te verwijderen geneesmiddelresten. Aan de kant van de voorschrijver, noemt de internist dat een verschil van 10-20% als zeer beperkt gezien wordt, en vraagt men zich af of het dan wel echt helpt.

Het bewustzijn van elkaars rol in de keten is volgens Bogin aan het groeien bij de actoren in de keten, alleen nog niet bij de burger. Volgens Bogin moeten partijen veel meer in gesprek met elkaar over wat er nu precies gebruikt wordt, waarom het wordt gebruikt, en hoeveel daarvan daadwerkelijk in het water terechtkomt. Dit zijn langdurige processen. Het gaat ook om kennis over hoe een stof wordt afgebroken, welke metabolieten er worden gevormd en wat het effect is van die metabolieten. Ook NHG noemt dat er te weinig gegevensuitwisseling is tussen de gezondheidszorg en de kant van de waterhuishouding. Als voorbeeld wordt het toepassen van lidocaïne genoemd. Huisartsen zuigen lidocaïne op in de injectienaald en het teveel wordt vaak in de gootsteen weggespoten. Daardoor kan lidocaïne gemeten worden in het rioolwater. Het verminderen van lidocaïne gebruik heeft dus hierop geen effect, wel voorlichting over goed gebruik en instructie voor afvalverwerking.

*"We moeten meer out of the box denken, meer linkjes leggen, zodat we meer van elkaar begrijpen hoe processen werken en gebruik maken van elkaars kennis en netwerken, zodat je ideeën krijgt over waar oplossingen mogelijk zijn!" (Monique Verduijn – NHG)*

*"Er is momentum voor de problematiek van geneesmiddelresten in water, maar iedereen moet wel nog op hetzelfde kennisniveau komen, daarvoor is echt nog wel het een en ander nodig, bijvoorbeeld probleemdefinitie: wanneer is het water nu goed genoeg? Wat gebeurt er vooraan in de keten en wat is ons aandeel? En wat zijn de kosten en hoe gaan we dat op een goede manier wegzetten in de maatschappij? (Ciska Blom - UvW)"*

*"Met zomaar minder voorschrijven door huisartsen gaan jullie het niet redden, realiseer je je dat de Nederlandse huisartsen in vergelijking met de landen om ons heen al weinig voorschrijven?" En hoeveel procent geneesmiddelen moet de huisarts dan minder voorschrijven om aantoonbaar minder geneesmiddelresten in oppervlaktewater te krijgen? (Monique Verduijn – NHG)*

### **3.4 Mogelijkheden en barrières rondom specifieke koppels**

#### **3.4.1 Diclofenac**

CBG, NHG en KNMP benoemen dat paracetamol niet gezien zou mogen worden als alternatief voor diclofenac, omdat het vóór diclofenac op de pijnladder staat en dus al de eerste stap zou moeten zijn. In de NHG-Standaard voor pijn zijn naproxen, diclofenac en ibuprofen de voorkeurs-NSAIDs. Toepassing in gelvorm of als injectie is niet beschikbaar voor alle NSAID's. De geltoepassing is 'over the counter' (OTC; bij de drogist, zonder recept) verkrijgbaar, de injectietoepassing niet. Volgens de huisarts en apotheker in Meppel wordt diclofenac in injectievorm maar bij een paar patiënten per jaar voorgeschreven in hun regio.



Bij OTC gebruik is niet bekend of paracetamol als eerste stap altijd genomen wordt. Bij voorschrijven door een arts wordt op patiëntniveau bepaald welke van de NSAID's zoals diclofenac, naproxen, ibuprofen voor de patiënt de beste keuze is. Hierbij houdt de voorschrijver rekening met bijwerkingen, patiëntkenmerken en risicogroepen en ook met de toedieningsvorm (oraal, injectie, gel). Naproxen geeft bijvoorbeeld verhoogd risico op maagbloedingen, en diclofenac geeft een verhoogd cardiovasculair risico. Om deze redenen zijn de drie betreffende NSAIDs niet voor alle patiënten zondermeer uitwisselbaar. Er is volgens de Bogin echter ook een groep patiënten waarvoor het niet veel uitmaakt.

De huisarts en apotheker die in Meppel meewerken aan het initiatief om diclofenac te vervangen door naproxen erkennen de verhoogde kans van bijwerkingen op de maag van naproxen. Echter, deze bijwerkingen zijn volgens hen relatief gemakkelijk te ondervangen door het toevoegen van een maagbeschermer. Volgens hen zijn de cardiovasculaire bijwerkingen van diclofenac moeilijker te ondervangen. Er is niet gesproken over de mogelijke nadelen van het voorschrijven van een extra geneesmiddel (maagbeschermer) wat betreft kosten en milieubelasting.

*"Hoezo gaat dit zo makkelijk? Waarom moet het zover komen dat we vanuit milieuoogpunt diclofenac gaan vervangen, terwijl wij als apothekers al langer roepen dat diclofenac ook vanwege de vele interacties met andere geneesmiddelen problematisch kan zijn voor de patiënt, daar moeten we steeds voor heen en weer bellen."* (Marjan Quekel – openbaar apotheker in Meppel)

Bij de gesproken actoren is het niet bekend hoe groot de handverkoop bij de drogist is van NSAIDs. Ook via andere openbare bronnen zijn deze gegevens niet te achterhalen. De huisarts en apotheker in Meppel verwachten dat de hoeveelheid diclofenac voor orale toepassing via de drogist relatief klein is omdat ibuprofen naar verwachting hier het hoogste aandeel heeft. Dit is echter niet te onderbouwen met data. Maar hoe zich dit verhoudt bij de producten in gelvorm is onduidelijk.

### **Box 1: Lokaal initiatief vervangen diclofenac door naproxen in Meppel (informatie van S. van Dam en M. Quekel)**

Via het regionale farmacotherapeutisch overleg (FTO) met 14 huisartsen en 3 apotheken is een regionaal initiatief gestart in Meppel om gezamenlijk actief diclofenac te gaan vervangen door naproxen. Diclofenac is sinds die tijd (1 april 2016) 40% minder voorgeschreven en naproxen 50% meer.

Er is een aantal redenen aangegeven waardoor dit een relatief makkelijke vervanging bleek in deze regio. Ten eerste is het gebruik van NSAIDs meestal kortdurend en maar weinig mensen gebruiken de middelen chronisch. Ten tweede zijn beide middelen generiek, en is naproxen zelfs iets goedkoper dan diclofenac. Ten slotte speelt mee dat het lichaam minder efficiënt om gaat met diclofenac dan met naproxen, er wordt meer van uitgescheiden.

Deze geneesmiddelen verschillen wel in bijwerkingenprofiel. Er is niet gesproken over de mogelijke nadelen van het ondervangen van deze bijwerkingen wat betreft kosten en milieubelasting.

#### *Lokaal vs. landelijk?*

Er zijn regionale verschillen in efficiëntie van rioolwaterzuiveringen en dit kan per te verwijderen stof verschillen. Dit verschil hangt af van de specifieke processen en ingezette technieken in de zuivering. In de regio Meppel wordt naproxen, anders dan diclofenac, vrijwel volledig verwijderd door de rioolwaterzuivering. Dit geldt niet voor alle rioolwaterzuiveringen in Nederland.

### **Box 2: Diclofenac en toedieningsvorm**

Diclofenac is in Nederland ook 'over the counter' (OTC) verkrijgbaar bijvoorbeeld in drogisterijen. Deze afleverstatus wordt vastgesteld door het CBG. Diclofenac is OTC verkrijgbaar in tabletten en in gelvorm die gebruikt kan worden als toepassing op de huid voor klachten als artrose. Van de op de huid gebruikte diclofenac uit de geltoepassing wordt 6% daadwerkelijk opgenomen in het lichaam aldus Bogin en KNMP. De rest kan door afspoelen onder de douche, het wassen van de handen, of via het wassen van kleding in het rioolwater terecht komen. Omdat de opname van diclofenac zo beperkt is, geldt dit ook wanneer men de gel voldoende laat intrekken. Het vermoeden is gerezen dat de diclofenac die als zodanig in het rioolwater is gemeten afkomstig zou kunnen zijn van deze geltoepassing (13). De orale toepassing wordt in het lichaam voor een groot deel omgezet in verschillende metabolieten die niet worden gemeten in het milieu (4).

#### *Lessen uit de casus diclofenac*

De meeste actoren zijn het erover eens dat diclofenac, ibuprofen en naproxen niet zonder meer uitwisselbaar zijn. Bij een lokaal initiatief zoals in Meppel is rekening gehouden met het bijwerkingenprofiel van de middelen. Echter, in Meppel is het vervangen van diclofenac door naproxen vanwege milieuaspecten vooral haalbaar omdat naproxen daar, door de specifieke inrichting van de rioolwaterzuivering, veel beter verwijderd wordt (zie box 1). Dit is specifiek voor de zuiveringsinstallatie bij het betreffende Waterschap, en is niet automatisch te vertalen naar de rest van de Nederlandse installaties. Er is nog te veel onduidelijk om

een gedegen generieke afweging te kunnen maken van de precieze milieurisico's en veiligheid van deze geneesmiddelen. Er moet eerst goed gekeken worden naar de daadwerkelijke milieuwinst. Welke zuiveringseigenschappen precies bepalen dat naproxen goed wordt verwijderd in deze regionale zuivering is niet bekend. Dit zou wel waardevolle informatie zijn bij het afwegen van investeringen in vergaande zuiveringstechnieken. Ook moet er bijvoorbeeld worden gekeken naar gevolgen van het ondervangen van bijwerkingen (bv voorschrijven van extra geneesmiddelen).

*"Diclofenac van de markt halen gaat niet gebeuren want de patiënt/consument accepteert dat niet tenzij er een gelijkwaardig alternatief is zowel qua (bij)werking als prijs"* (Martin Favié – Bogin)

*"Het is voor ons een leermomentje, te beseffen dat zoveel diclofenac via douchewater wordt teruggevonden"* (Sebastiaan Dam – Huisarts in Meppel)

*"Noem een reden om niet diclofenac te vervangen voor naproxen, ik kan het niet verzinnen"* (Sebastiaan Dam – Huisarts in Meppel)

### 3.4.2

#### *Metformine*

Volgens Bogin, KNMP, NHG, CBG en de internist is metformine bij diabetes type 2 het enige bloedglucose verlagende middel waarvoor de effectiviteit en veiligheid voldoende bewezen zijn, ook op lange termijn. Volgens deze actoren is metformine goedkoop, effectief en veilig, waardoor een vervanging van metformine door een ander geneesmiddel geen optie is. Volgens het NHG wordt in Nederland alleen een ander middel dan metformine voorgeschreven wanneer een patiënt dit middel niet verdraagt, bijvoorbeeld door melkzuuracidose.

*"Het feit dat metformine op zo'n lijstje komt is eigenlijk het teken van het succes van goed voorschrijven"* (Bert Leufkens – CBG)

De effectiviteit en bijwerkingen van de alternatieven, zoals sulfonyleureumderivaten, zijn volgens de actoren nog zeker niet goed genoeg onderbouwd, aldus Bogin, en is daarnaar meer onderzoek nodig. Er zijn ook nieuwere groepen diabetesgeneesmiddelen op de markt die aanzienlijk duurder zijn, aldus VWS, NHG, KNMP en de internist. Volgens het NHG is van deze middelen bekend dat ze diabetesparameters zoals HbA1c verlagen, maar er is onderzoek nodig naar effecten op lange termijn. NHG, KNMP en de internist benoemen dat in landen om ons heen diabetespatiënten vaak worden behandeld door de specialist en niet door de huisarts en dat er wellicht om die reden in het buitenland sneller wordt gekozen voor (duurdere) alternatieven.

#### *Lessen uit de casus metformine*

Op dit moment is metformine het enige geneesmiddel voor diabetes type 2 dat bewezen effectief en veilig is. Daarnaast is er jarenlange ervaring mee en is het goedkoop. Vervanging door een ander middel wordt om die redenen door geen van de actoren als reëel gezien.

### 3.4.3 Fluoxetine

De huidige NHG-Standaard Depressie en Angst (NHG) adviseert voorlichting, dagstructurering en activiteitenplanning en kortdurende psychologische behandeling als eerste stap, behalve indien de patiënt de voorkeur geeft aan behandeling met antidepressiva. Los van de milieudruk, zijn er volgens de geraadpleegde psychiater een aantal argumenten om liever voor gedragstherapie te kiezen dan voor behandeling met antidepressiva. Deze psychiater, werkzaam in de tweede lijn, benoemt dat uit meta-analyses is gebleken dat de lange termijn effecten van antidepressiva voor de behandeling van angststoornissen heel bescheiden zijn of mogelijk zelfs ongunstig. Antidepressiva zijn niet verslavend maar het is wel bekend dat de kans op terugval bij stoppen van medicatie erg groot is wanneer ze gebruikt worden zonder dat daarnaast nog andere interventies toegepast worden. Daardoor blijft men volgens hem deze middelen dus gebruiken.

*"Als het gaat over angststoornissen, daarvan weten we uit meta analyses dat de lange termijn effecten van antidepressiva heel bescheiden zijn of mogelijk zelfs ongunstig." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

Bij psychologische interventies zoals gedragstherapie beïnvloedt het feit dat mensen al antidepressiva gebruiken volgens de psychiater waarschijnlijk de effecten van de behandeling. Het beste is volgens hem om – in de tweede lijn - de mensen 'schoon' binnen te krijgen, want er zijn aanwijzingen uit het beperkte onderzoek dat hiernaar is gedaan, dat de leereffecten van gedragstherapie verminderd worden doordat er daarnaast antidepressiva gebruikt worden. Daarnaast benoemt de psychiater dat de veiligheid van antidepressiva bij o.a. oudere patiënten niet optimaal is, vanwege wisselwerkingen met andere geneesmiddelen en valrisico. Er is dus vanuit therapeutische hoek (en niet vanuit milieuoogpunt) om meerdere redenen al een voorkeur om patiënten met angststoornissen en depressie niet meteen te laten starten met medicatie maar te beginnen met psychologische interventies volgens deze arts.

*"In de specialistische geestelijke gezondheidszorg (GGZ) wil je zo veel mogelijk mensen laten stoppen met geneesmiddelen. Op deze manier kunnen zij leren om de gereedschappen die zij tijdens de behandeling aangereikt krijgen goed te leren toepassen en ook vasthouden. De meeste mensen willen op termijn van de pillen af." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

*"Ook als mensen ouder worden, boven de 65, is er meer kans op neveneffecten. De middelen laten zich niet combineren, en verhogen bijvoorbeeld valrisico. Ze zijn helemaal niet optimaal veilig vergeleken met oudere middelen." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

Volgens de psychiater is de keuze om antidepressiva te geven o.a. afhankelijk van regio, samenwerking van huisartsen en opleidingsniveau van de patiënt. Volgens de huisarts in Meppel, kan het bij fluoxetine versus een psychologische interventie erg uitmaken hoeveel tijd men voor een patiënt heeft. Mogelijke argumenten van patiënten om toch voor gedragstherapie te kiezen zijn volgens de psychiater waarschijnlijk

de zorg om bijwerkingen en om afhankelijkheid van een geneesmiddel, of het opzien tegen lang gebruik. Waarschijnlijk is de interactie tussen de voorschrijvend arts en de patiënt zeer belangrijk bij deze afweging: het gaat erom hoe goed de patiënt geïnformeerd is en hoe deze informatie gebracht wordt.

*"De meeste mensen hebben veel liever een pil dan therapie bij een depressie." (Martin Favié – Bogin)*

In Meppel is gebleken dat sinds de komst van een praktijkondersteuner (POH) GGZ in de huisartspraktijk, er meer tijd is voor een goed gesprek en men minder snel automatisch bij een medicamenteuze behandeling uitkomt, aldus de huisarts in Meppel. De introductie van de praktijkondersteuner POH GGZ biedt ook volgens de psychiater veel kansen. De POH GGZ is in 2014 grootschalig geïntroduceerd, en op dit moment heeft ca. 80% van de huisartsen beschikking over een POH GGZ en dit percentage neemt nog toe. Een huisarts moet in slechts 10 minuten een afweging maken, en met de POH GGZ is er meer tijd om alle mogelijkheden af te wegen, samen met de patiënt.

*"Ik denk dat ik met de komst van de praktijkondersteuner GGZ minder SSRIs heb voorgeschreven, dat zouden we eigenlijk eens moeten meten" (Sebastiaan Dam – Huisarts in Meppel)*

*"Als de POH GGZ beschikt over het juiste instrumentarium om de eerste stappen te zetten ondervang je al een hele groep." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

Bij het vervangen van fluoxetine door gedragstherapie spelen andere factoren een rol dan bij het vervangen van een geneesmiddel door een ander geneesmiddel. VWS benoemt bijvoorbeeld dat men zich op deze manier meer op het medische domein begeeft. Je wilt voorkomen dat je op de stoel van de arts gaat zitten. Dit soort voorbeelden kunnen ook juist meer weerstand oproepen.

#### *Kosten*

Volgens de KNMP zullen de kosten oplopen wanneer psychologische interventies meer toegepast gaan worden, de zorgverzekeraar zou daarvoor moeten betalen, en daarmee dus de patiënt in de vorm van zorgpremie. Fluoxetine is een goedkoop middel. Volgens de psychiater zou een verschuiving van gebruik van antidepressiva naar gedragstherapie voor de capaciteit van de specialistische GGZ waarschijnlijk geen grote gevolgen hebben. Wanneer men naar de specialistische GGZ gaat, gebruiken de meeste mensen al een antidepressivum. Het volume zit volgens de psychiater in de eerste lijn, en dus bij de huisarts, omdat veel mensen daar al een antidepressivum krijgen voorgeschreven. Als aangetoond kan worden dat de POH GGZ doelmatige en kosteneffectieve zorg biedt is dat volgens de psychiater een goede basis. Het kostenplaatje speelt in de tweede lijn niet echt mee, want specialistische zorg zit in het basispakket, aldus de psychiater. De aanvangskosten van psychologische interventies zijn hoger dan bij medicamenteuze behandeling, al vallen de kosten voor de POH GGZ waarschijnlijk wel mee. Als je de kosten afzet tegen het

zorggebruik daarna, zoals afgenomen gebruik van medicatie, vallen die kosten waarschijnlijk mee, aldus de psychiater.

*"De POH GGZ blijft achter omdat de financiering voor de huisarts achterblijft, de huisarts wordt niet gestimuleerd om de POH GGZ capaciteit uit te breiden. Daar valt veel winst te behalen." (Gert-Jan Hendriks – Psychiater)*

#### *Andere alternatieven*

In plaats van het vervangen van fluoxetine door gedragstherapie zijn er nog andere alternatieven denkbaar om de milieudruk ervan te verminderen. Eén daarvan is iets doen met dosering en intensiteit van fluoxetine zelf, aldus de psychiater. Als andere optie noemt hij de zogenaamde enhancers of therapieversterkers. Er zijn bijvoorbeeld computertrainingen ontwikkeld waarbij mensen getraind worden om hun automatische voorkeuren beter te beheersen. Ook zijn er mogelijke enhancers in de farmacologische hoek zoals d-cycloserine, een oud tuberculostaticum. In een zeer lage dosering blijkt dat het leerproces te versterken, blijkt volgens de psychiater uit experimenteel onderzoek. Ook met andere stoffen zoals propranolol en testosteron in lage doseringen wordt onderzoek gedaan. Doordat de doseringen laag zijn geeft dit niet zo'n hoge milieudruk. Daarnaast zou gekeken kunnen worden naar milieueffecten van andere SSRI's dan fluoxetine. Volgens de psychiater zijn deze SSRI's therapeutisch nagenoeg uitwisselbaar.

#### *Lessen uit de casus fluoxetine*

Het vervangen van een geneesmiddel door therapie omwille van milieueffecten ligt anders en gevoeliger dan het vervangen van een geneesmiddel door een geneesmiddel. De keuze is en blijft een afweging die plaatsvindt tussen arts en patiënt. Desalniettemin zijn er argumenten vanuit gezondheidszorgperspectief om voor therapie te kiezen in plaats van behandeling met antidepressiva. Milieuwinst is hiervan een bijproduct.

### **3.5 Overige maatregelen**

Naast de mogelijke maatregel om geneesmiddelen met een milieurisico te vervangen door minder milieubelastende middelen zijn er in gesprekken met actoren meer ideeën geopperd om milieudruk van geneesmiddelresten te verminderen. Deze ideeën zijn hieronder weergegeven. Ze vertegenwoordigen dus geen uitputtende lijst maar eerder een selectie van spontaan genoemde mogelijkheden.

#### **3.5.1 *Andere afvoer***

Er wordt bijvoorbeeld gedacht aan gescheiden afvoersystemen voor ziekenhuizen of verpleeghuizen, of zelfs het inbouwen van een koolstoffilter in toiletten.

*"Wordt ook de vraag gesteld, als een vervanging niet mogelijk blijkt, of er dan bij waterschappen of bij het toilet zelf maatregelen mogelijk zijn?" (Annemieke Horikx – KNMP)*

*"Is het mogelijk dat je in de wc een koolstofbinder inbouwt, zodat stoffen daar al aan binden? Dan vang je ook de metaboliëten al meteen af" (Annemieke Horikx – KNMP)*

### 3.5.2 *Manier van aanpak*

Ook wordt benoemd dat er verschillende manieren zijn om een bepaalde maatregel door te voeren. Volgens VWS kunnen koplopers (zoals artsen en apothekers) die samen aan de slag gaan en het voortouw nemen, zoals in Meppel, een heel goede manier zijn om verandering in gang te zetten in de zorg. Als het initiatief dan ergens aantoonbaar werkt, dan is deze groep koplopers de beste groep als ambassadeur om anderen te overtuigen dat het zinvol is, aldus VWS.

VWS geeft ook aan dat de NHG-richtlijnen kunnen worden aangepast door de huisartsen zelf. Daarnaast kunnen artsen via nascholing geïnformeerd worden over milieudruk van geneesmiddelresten, dit lijkt VWS effectiever dan alleen de NHG-Standaard aanpassen. IenM geeft aan dat bewustwording onder artsen ook tijdens de opleiding gekweekt kan worden, bijvoorbeeld via een vak over de milieuaspecten van geneesmiddelen in de basisopleiding geneeskunde. Dit is wel een lange route, dat zal niet zomaar met een druk op de knop zijn aangepast.

*"De belangrijkste factor voor het slagen is een intrinsieke motivatie. Het voelt gewoon goed om hiermee bezig te zijn." (Sebastiaan Dam-huisarts Meppel)*

*"Mensen doen graag iets uit zichzelf en niet omdat het moet" (VWS)*

### 3.5.3 *Beperken milieueffecten diclofenac*

Er zijn ook andere mogelijkheden genoemd om de milieueffecten van diclofenac in te perken. Gebruik van bij de drogist gekocht diclofenac is een probleem want daardoor is er geen toezicht op gebruik. Gezien de hoeveelheid diclofenac die wordt gevonden in het douche- en gootsteenafvoerwater (13) lijkt de gelvorm veel gebruikt te worden. Er kan volgens VWS een signaal uitgaan, bijvoorbeeld door maatschappelijke druk, naar de industrie om bijvoorbeeld een andersoortige geltoepassing te maken uit milieuoverwegingen.

### 3.5.4 *Minder gebruik geneesmiddelen*

CBG benoemt dat het onterecht is dat de discussie over het meespelen van milieuaspecten vooral gaat over het wel of niet toelaten van een geneesmiddel. Er is maar weinig aandacht voor het minder gebruiken van bepaalde geneesmiddelen. Diclofenac is een goed middel, maar het lijkt er volgens het CBG op dat het ook veel wordt gebruikt bij klachten waar het niet voor bedoeld is. Als de vracht van geneesmiddelen vanaf de bron zoveel mogelijk wordt beperkt, met zo min mogelijk verspilling en zo goed mogelijke optimalisatie van behandeling per patiënt, dan heeft de zuivering daar al veel profijt van, aldus de UvW. Hoe groter de vracht aan geneesmiddelresten die aankomt bij de zuivering, hoe groter de investeringen die gedaan moeten worden om de zuivering aan te passen, bijvoorbeeld in het geval van actief kool. De hoge kosten daarvan zijn rechtstreeks gerelateerd aan de vracht.

*"Als de hele vracht teruggebracht kan worden met bronaanpak, als er minder hoeft gezuiverd te worden, dan scheelt dat in de kosten. Ook al vang je maar een klein deel van de vracht af. Vooral als we end-of-pipe met actief kool aan de gang gaan."* (Ciska Blom – UvW)

*"Je kunt zeggen, het middel komt er niet of wel, je gebruikt het ten opzichte van andere, of gebruikt het veel minder, en daar is veel te weinig aandacht voor. Diclofenac is een goed middel, maar het wordt veel te veel gebruikt."* (Bert Leufkens – CBG)

### 3.5.5 *Milieuaspecten meewegen bij toelating*

NHG noemt dat bij diergeneesmiddelen milieuafwegingen een reden kunnen zijn om een middel niet toe te laten op de markt. Dat zou ook voor humane geneesmiddelen moeten kunnen gelden, immers is milieuschade door de aanwezigheid van geneesmiddelresten in oppervlaktewater uiteindelijk ook een 'last' voor de patiënt. Dat zou volgens NHG in Europees kader opgepakt moeten worden.

### 3.5.6 *Publiekscampagne*

Een aantal actoren, zoals NHG, KNMP en IenM geeft aan dat het zinnig is om via een publiekscampagne de bewustwording rond deze problematiek te bevorderen bij het brede publiek, dus ook de patiënt. Als voorbeelden worden genoemd dat geneesmiddelen in dranktoepassing niet weggegooid moeten worden door het toilet of dat je bij medicinale crèmes je handen afveegt aan een tissue en die in de vuilnisbak doet voordat je je handen wast. Maar ook de gewoonte van artsen om restanten van injecties in de gootsteen weg te spuiten kan ter discussie gesteld worden.

### 3.5.7 *Apotheken inzameling geneesmiddelen*

Inzameling van ongebruikte geneesmiddelen via de apotheek wordt door meerdere actoren (NHG, KNMP, ZN) aangekaart. Volgens NHG betalen apothekers in sommige gemeentes nu voor de afvoer hiervan, terwijl dit eigenlijk een taak van gemeentes is. Het NHG stelt voor dat apothekers vrijgesteld zouden moeten worden van deze kosten, als ze de goodwill tonen om ongebruikte geneesmiddelen in te nemen en op de juiste manier te laten afvoeren zodat er zo min mogelijk risico is op milieubelasting.

*"Is er ook aandacht voor mensen die ongebruikte geneesmiddelen weggooien? Want daar is volgens mij veel winst te behalen"* (Annemieke Horikx – KNMP)



## 4 Conclusies en aanbevelingen

Dit project had als doel het beschrijven van mogelijke maatregelen om emissie van milieubelastende geneesmiddelresten te verminderen, waarbij werd ingezoomd op de vraag of geneesmiddelen kunnen worden vervangen door minder milieubelastende alternatieven. Om de gesprekken met actoren te faciliteren werd gebruik gemaakt van een aantal voorbeelden, gebaseerd op een drietal geneesmiddelen: diclofenac, metformine en fluoxetine. Aan de hand van deze voorbeelden werden in gesprekken met actoren vanuit de gehele medicijnketen mogelijkheden en barrières verkend om deze geneesmiddelen te vervangen door minder milieubelastende alternatieven. Naast het vervangen van de geneesmiddelen aan de hand van deze voorbeelden werd in algemene zin gesproken over milieuafwegingen over de hele medicijnketen heen en mogelijke maatregelen om emissie van geneesmiddelresten naar het milieu te verminderen. Hiervoor wordt bijvoorbeeld door waterschappen gekeken waar het beste de rioolwaterzuiveringen kunnen worden aangepast, maar ook naar maatregelen bij ontwikkeling, toelating, voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen

### Hoofdconclusies:

1. Actoren zijn bereid om binnen hun rol open in discussie te gaan over milieuafwegingen.
2. Het is niet mogelijk gebleken om een minder milieubelastende behandeling te vinden ter vervanging van een milieubelastend geneesmiddel, omdat er bij de keuze voor een vervangende behandeling soms nog onduidelijkheid bestaat op het gebied van effectiviteit, veiligheid en vooral milieuaspecten.
3. Voordat behandelingen als uitwisselbaar kunnen worden beschouwd moet er een wetenschappelijke onderbouwing zijn op gebied van zowel therapeutisch effect, veiligheid als milieuaspecten.
4. Bewustwording in de hele keten wordt gezien als cruciaal in het op de kaart zetten van het belang van milieu in de afwegingen die men maakt in de gezondheidszorg.
5. Perceptie en interpretatie met betrekking tot de milieuaspecten van geneesmiddelengebruik spelen een rol bij de uiteindelijke afweging. Door actoren uit de zorg- en uit de milieusector wordt verschillend gekeken naar de beschikbare gegevens over milieuaspecten van geneesmiddelen.
6. Het valt op dat er over bepaalde zaken veel overeenstemming is onder de actoren, zoals over het belang van wetenschappelijk bewijs.

In het kader van dit project zijn gesprekken gevoerd met actoren uit de gehele medicijnketen. Dit heeft een beeld gegeven van de rol van de verschillende actoren in de keten, van hun visie op geneesmiddelen en milieu en hun standpunten en ideeën op het gebied van het vervangen van geneesmiddelen. Dit beeld, inclusief de conclusies die hieruit getrokken kunnen worden, zijn gericht op maatregelen op landelijk,

overkoepelend, niveau. Onderstaande conclusies kunnen aan de hand van de gesprekken getrokken worden:

**1. Actoren zijn bereid om binnen hun rol open in discussie te gaan over milieufwegingen.**

De actoren waarmee werd gesproken waren werkzaam in verschillende disciplines en hadden een variabel kennisniveau over de rol van milieu in relatie tot de geneesmiddelvoorziening. Zo zijn milieufwegingen een vanzelfsprekendheid voor het ministerie van IenM en voor de UvW, maar spelen deze van nature in de patiëntenzorg een veel minder concrete rol. Echter, juist ook bij de zorg-gerelateerde actoren was er veel bereidheid om over milieufwegingen het gesprek aan te gaan, en om mee te denken over hoe de betreffende actor een rol zou kunnen hebben in het proces.

**2. Het is niet mogelijk gebleken om een minder milieubelastende behandeling te vinden ter vervanging van een milieubelastend geneesmiddel, omdat er bij de keuze voor een vervangende behandeling soms nog onduidelijkheid bestaat op het gebied van effectiviteit, veiligheid en vooral milieuaspecten.**

De effectiviteit en veiligheid van een vervangende behandeling bleek vaker onderwerp van discussie dan voor de bestaande behandeling. Meestal komt dit doordat er veel meer ervaring is met de bestaande behandeling (bv metformine). Vanwege een gebrek aan (vergelijkbare) milieugegevens bleek het lastig om - wanneer een geneesmiddel als milieubelastend werd gekarakteriseerd of een risico werd aangetoond - van de mogelijke alternatieven te achterhalen of ze beter zijn voor het milieu. Wanneer het ene middel met het andere middel vergeleken moet worden, is het belangrijk dat dit gebeurt op basis van dezelfde gegevens, of met een methodiek waarmee op basis van ongelijke kennis toch met enige zekerheid uitspraken kunnen worden gedaan. Bij het vergelijken van geneesmiddelen op basis van hun milieueigenschappen zou het alternatief beter moeten zijn voor het milieu, bij voorkeur op alle fronten, maar in ieder geval voor de meest kritische factoren. Hiervoor kan naast een milieurisico vanwege giftigheid ook gekeken worden naar bijvoorbeeld afbreekbaarheid, PBT eigenschappen (persistentie, bioaccumulatie en toxiciteit) en mogelijke uitspoeling naar grondwater (afbreekbaarheid in en bindingscapaciteit aan bodem). Vaak zijn over deze eigenschappen vrijwel geen gegevens beschikbaar.

Ook voor de geneesmiddelen die in dit rapport besproken zijn, bleek het gebrek aan gegevens en het gebrek aan een afwegingskader een goede vergelijking in de weg te staan.

Voor dit rapport is een aantal geneesmiddelen met elkaar vergeleken op basis van de beschikbare gegevens over hun stofspecifieke eigenschappen en risico's met betrekking tot hun aanwezigheid in het milieu. Wat, naast deze milieuaspecten, ook zou moeten worden meegenomen bij een dergelijke vergelijking, zijn verschillen in dosering, omzetting in de patiënt, en

uitscheiding. Als deze gegevens niet beschikbaar zijn, kunnen werkelijk aangetroffen concentraties vergeleken worden met de gebruikte hoeveelheden. Hierbij gaat het dus niet alleen om stofs specifieke eigenschappen, maar ook om de feitelijke milieubelasting van een stof en de mogelijke risico's van aanwezigheid in het milieu. Een middel dat beter omgezet wordt in de rioolwaterzuiveringsinstallatie, maar in een 10 maal hogere dosering wordt toegediend, kan zo toch een groter milieuprobleem vormen dan een middel dat minder goed wordt omgezet. Het voorbeeld van diclofenac/naproxen/ibuprofen (zie Bijlage A) illustreert dat verschillen in deze factoren ertoe kunnen leiden dat uiteindelijk de milieubelasting toch vergelijkbaar is. Een goed afwegingskader zou hierbij kunnen helpen.

Over de mogelijke maatregel om milieubelastende geneesmiddelen te vervangen door minder belastende alternatieven wordt geconcludeerd dat er op dit moment nog veel onduidelijk is op het gebied van effectiviteit, veiligheid, en vooral milieuaspecten van deze geneesmiddelen. Het lijkt voornamelijk niet mogelijk om therapeutisch vergelijkbare middelen te vinden, waarvan het verschil in relevante milieueigenschappen eenduidig in kaart gebracht kan worden. Wanneer er in de toekomst getracht wordt koppels geneesmiddelen te identificeren met het doel daadwerkelijk de één door de ander te vervangen, dan is het belangrijk dat zowel werkzaamheid, veiligheid, dosering, uitscheiding en milieuaspecten meegewogen worden in een transparant afwegingskader. Van al deze onderwerpen zal dan voldoende én vergelijkbare informatie beschikbaar moeten zijn.

Alhoewel voor een aantal geneesmiddelen vanuit de toelatingsbeoordeling de milieugegevens beschikbaar zijn, is dit voor de meeste geneesmiddelen niet het geval. Dit blijkt onder andere uit Bijlage D, waar is opgenomen welke milieugegevens beschikbaar zijn voor de mogelijke alternatieven voor metformine. Voor de meeste van deze middelen ontbreken de belangrijkste gegevens of is helemaal niets bekend.

In Hoofdstuk 2 en Bijlage A zijn de keuzes voor de koppels van behandelingen verder uitgewerkt.

**3. Voordat behandelingen als uitwisselbaar kunnen worden beschouwd moet er een wetenschappelijke onderbouwing zijn op gebied van zowel therapeutisch effect, veiligheid als milieuaspecten.**

Voorschrijvers moeten bij een keuze voor een geneesmiddel al met veel factoren rekening houden. Als daar de factor milieu nog bovenop komt moet het volgens de actoren wel heel duidelijk zijn dat het meewegen van deze factor ook nodig is en een duidelijke verbetering oplevert.

Helderheid over de omvang van het probleem van geneesmiddelresten in het milieu in zijn algemeenheid is nodig voor bewustzijn en het creëren van draagvlak in de medicijnketen. Volgens de UvW is ook inzicht in de grootte van

de milieuwinst bij het deels verminderen van vrachten geneesmiddelresten nodig.

Als het gaat om het vervangen van een specifiek geneesmiddel moet bovendien inzichtelijk zijn wat het vervangen van één middel daadwerkelijk oplevert voor het milieu. Het moet zeker zijn dat een eventuele maatregel ook echt milieuwinst oplevert. Een beslissing is niet makkelijk teruggedraaid en het verliezen van draagvlak is een risico. Ook moet er inzicht komen in de kosteneffectiviteit. Er kan worden onderzocht of het uitmaakt wáár in de keten kosten gemaakt moeten worden om de milieudruk van bepaalde geneesmiddelresten te verminderen. Hierbij kan worden afgewogen waar de investering het meest loont: of bij de rioolwaterzuivering of door het vervangen van een middel door een minder milieubelastende maar wellicht duurdere behandeling.

**4. Bewustwording in de hele keten wordt gezien als cruciaal in het op de kaart zetten van het belang van milieu in de afwegingen die men maakt in de gezondheidszorg.**

De visie op het belang van het milieu varieert tussen actoren. Ook de mate van bewustzijn wat betreft het probleem van geneesmiddelresten in het milieu verschilde tussen de actoren. Logischerwijs waren niet alle actoren al bekend met de meest recente informatie over geneesmiddelresten en waterkwaliteit (1). Tijdens het voeren van gesprekken ontstond er soms bewustwording bij de betreffende actor. Actoren geven aan dat er draagvlak nodig is in de samenleving voor zij kunnen overwegen om milieuaspecten een rol te geven. Actoren hebben behoefte aan kennisuitwisseling in de keten, bijvoorbeeld tussen de voorschrijver en de waterbeheerder. Niet alle beschikbare informatie komt ook bij andere partijen in de keten terecht. Als voorbeeld werd lidocaïne genoemd, dat geregeld in het milieu wordt aangetroffen. Dit komt wellicht doordat veel huisartsen restjes in de gootsteen spuiten, en dat artsen zich er niet bewust van zijn dat geneesmiddelresten op deze manier terecht kunnen komen in het watermilieu.

**5. Perceptie en interpretatie met betrekking tot de milieuaspecten van geneesmiddelengebruik spelen een rol bij de uiteindelijke afweging.**

Door actoren uit de zorg en uit de milieusector wordt op verschillend gekeken naar de beschikbare gegevens over milieueffecten van geneesmiddelen. Artsen willen in hun eigen vak dat iets hard bewezen is, liefst in een randomized controlled trial, alvorens zij iets aannemen als een waarheid, aldus de internist. Men denkt dat dergelijke harde data er over het algemeen niet zijn wat betreft milieueffecten van geneesmiddelen. Hier wordt vaak gebruik gemaakt van vertaling van laboratoriumtesten naar het veld, soms met behulp van veiligheidsfactoren. Communicatie over de methodes die gebruikt worden bij de milieubeoordeling kan dit verschil in perceptie en evaluatie van bewijs meenemen. Ook binnen de zorgsector wordt dezelfde beschikbare informatie door de één anders geïnterpreteerd dan door de ander. Blijkbaar is er ook bij

beschikbaarheid van wetenschappelijk bewijs, toch ruimte voor verschillende interpretatie daarvan. Zo is bekend dat naproxen meer risico geeft op bijwerkingen aan de maag dan diclofenac. Op basis daarvan concludeert de één dat vervanging geen optie is terwijl de ander zoekt naar een oplossing voor de bijwerking en de vervanging wel mogelijk acht. Een transparant afwegingskader waarin milieuaspecten ook kunnen worden meegenomen, ontbreekt.

**6. Het valt op dat er over bepaalde zaken veel overeenstemming is onder de actoren, zoals over het belang van wetenschappelijk bewijs.**

Er was over een aantal onderwerpen veel overeenstemming onder de actoren over de hele keten heen. Alle actoren zijn het erover eens dat er wetenschappelijk bewijs moet zijn over de milieueffecten van geneesmiddelresten voordat maatregelen kunnen worden genomen. Dit betreft zowel de omvang van het probleem in zijn totaliteit als maatregelen voor een specifiek geneesmiddel. Ook over de volgorde van afwegingen bij het voorschrijven van een geneesmiddel is men het eens. Het grootste belang wordt gehecht aan de effectiviteit van een middel voor de patiënt, gevolgd door veiligheid en kosten. Veel actoren, zoals het NHG, de KNMP, huisarts en apotheker, en de specialisten zijn positief over de mogelijkheid om milieuaspecten mee te nemen als volgende stap in deze afweging wanneer hier voldoende bewijs en draagvlak voor is. Bewustwording en kennisuitwisseling tussen de actoren wordt door verschillende partijen genoemd als zeer belangrijk voor het op de kaart zetten van milieuaspecten van geneesmiddelen.

## **Aanbevelingen**

### *Koppels van behandelingen*

Het vervangen van geneesmiddelen door minder milieubelastende middelen blijkt complex, omdat van de verschillende geneesmiddelen geen vergelijkbare set milieugegevens beschikbaar is. Ook effecten van verschillende zuiveringsmethodes op individuele geneesmiddelen zijn van belang bij het maken van een keuze. Er is een afwegingskader nodig om deze gegevens van verschillende geneesmiddelen met elkaar te kunnen vergelijken. Pas wanneer dit voldoende in kaart is gebracht kunnen beslissingen worden genomen. Het verdient dus aanbeveling om van milieubelastende geneesmiddelen deze gegevens goed in kaart te brengen, zodat mogelijke alternatieven daar vrij eenvoudig naast gelegd kunnen worden.

De lange-termijn mogelijkheden van de ontwikkeling van 'green pharmacy', waarbij milieueffecten al bij de ontwikkeling van een geneesmiddel worden meegenomen, zouden hiervoor ook onderzocht kunnen worden.

### *Afwegingskader*

Voor het vergelijken van verschillende behandelingen, verdient het aanbeveling om een afwegingskader vast te stellen. Binnen zo'n afwegingskader zou ook een prioritering kunnen worden gemaakt van geneesmiddelen die nader moeten worden bekeken vanwege milieuaspecten. Hiervoor is het nodig om te analyseren welke milieufactoren (emissies, giftigheid, persistentie, uitspoeling naar grondwater, etc.) het meest kritisch zijn, maar ook hoe zich dit verhoudt tot gebruik (dosering), omzetting in de patiënt, en zuivering in de rioolwaterzuiveringsinstallatie. Hierbij gaat het dus niet alleen om stofs specifieke eigenschappen, maar ook om de feitelijke milieubelasting van een stof en de mogelijke risico's van aanwezigheid in het milieu. Binnen zo'n afwegingskader kan dan ook beschreven worden hoe de verschillende aspecten van geneesmiddelengebruik zoals therapeutisch effect, veiligheid, kosten effectiviteit en milieuaspecten doelmatig met elkaar vergeleken kunnen worden.

### *Kennisuitwisseling*

Er is waarschijnlijk winst te behalen door kennisuitwisseling tussen de actoren uit de medicijnketen. Partijen geven zelf aan te kunnen leren van de kennis op therapeutisch of milieugebied van anderen. Dit gaat om algehele bewustwording over milieuaspecten van geneesmiddelen, maar ook over specifiek milieubelastende geneesmiddelen. In de gesprekken zijn een aantal aanknopingspunten genoemd om kennis meer beschikbaar te maken, zoals het aankaarten van het onderwerp in een farmacotherapeutisch overleg (FTO), opnemen in NHG standaarden, publiceren in tijdschriften voor de doelgroep zoals het Pharmaceutisch Weekblad, Huisarts en Wetenschap, Arts en Auto en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Het onderwerp milieuaspecten van geneesmiddelengebruik kan ook worden opgenomen in opleidingen.

### *Keuze voor gedragstherapie of medicamenteuze behandeling*

Uit gesprekken met een huisarts en een psychiater komt naar voren dat er veel factoren een rol spelen bij de afweging van een voorschrijver om voor gedragstherapie of medicamenteuze behandeling te kiezen. Eén interview laat zien dat de beschikbaarheid van een praktijkondersteuner GGZ wellicht kan leiden tot een vermindering van het voorschrijven van antidepressiva. Er is dus mogelijk ruimte voor goede zorg met milieuwinst als bijproduct. Het is voor het milieu van belang om vast te stellen hoe groot deze ruimte daadwerkelijk is. Daarom is op populatieniveau meer inzicht gewenst in de behandeltrajecten die patiënten doorlopen. Hierbij is het ook van belang met patiëntengroepen te overleggen over de keuzes die kunnen worden gemaakt, en de redenen om te kiezen voor een bepaalde behandeling.

## Literatuur

1. Moermond CTA, Smit CE, van Leerdam RC, van der Aa NGFM, Montforts MHMM. Geneesmiddelen en waterkwaliteit. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Bilthoven; 2016.
2. van der Grinten E, Breure AM, Lambooi MS, Lette M. Towards balancing the benefits of pharmaceutical care and minimizing its environmental harm :Identification of potential levers in the medicinal product chain. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Bilthoven; 2016.
3. Evenblij H, Moll S, Schuman E, Kujawa-Roeleveld K. Inventarisatie Röntgencontrastmiddelen. Haskoning DHV, Amersfoort; 2016.
4. Zorginstituut. Farmacotherapeutisch Kompas. Doorzocht in december 2016. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. 2016.
5. NHG. NHG-Standaard Pijn.: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2015.
6. NHG. NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). Nederlands Huisartsen Genootschap; 2012.
7. Fong PP, Ford AT. The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: a review. *Aquatic Toxicology* 2014;151:4-13.
8. Schelstraete G. The relevance of non-standard toxicity endpoints for assessing Dutch surface water quality: the case of fluoxetine. Thesis Open Universiteit; 2016.
9. NHG. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2013.
10. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD004654.
11. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(5):973-84.
12. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Epilepsie Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. 2006.
13. Butkovskiy A, Hernandez Leal L, Rijnaarts HHM, Zeeman G. Fate of pharmaceuticals in full-scale source separated sanitation system. *Water Research* 2015;85:384-92.
14. Rorije E VEMJ, Hollander A, Traas TP, Janssen MPM. Identifying potential POP and PBT substances. Development of a new Persistence/Bioaccumulation score. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Bilthoven; 2016.; 2011.
15. Lienert J, Gudel K, Escher BI. Screening method for ecotoxicological hazard assessment of 42 pharmaceuticals considering human metabolism and excretory routes. *Environ Sci Technol.* 2007;41:4471-8.
16. CBG. IB tekst diclofenac na retard TEVA 75 mg/100 mg. November 1, 2016
17. Vergouwen A, Pieters B, Kools S. Zorg Deel C. Eindrapportage. STOWA rapport 2011-02. STOWA, Amersfoort. 2011.

18. Becker R. Cattle drug threatens thousands of vultures. *Nature*. 2016;Doi:10.1038/nature.2016.19839.
19. Ter Laak TL, Kooij PJF, Tolkamp H, Hofman J. Different compositions of pharmaceuticals in Dutch and Belgian rivers explained by consumption patterns and treatment efficiency. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21(22):12843-55.
20. WHO. ATC/DDD index 2017. Geraadpleegd januari 2017. [[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)].
21. Van Donk E, Peacor S, Grosser K, De Senerpont Domis LN, Lürling M. Pharmaceuticals May Disrupt Natural Chemical Information Flows and Species Interactions in Aquatic Systems: Ideas and Perspectives on a Hidden Global Change. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 2016;238:91-105.
22. Cuijpers P, Andersson G, Donker T, van Straten A. Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(6):354-64.
23. Ter Laak TL, Baken K. The occurrence, fate and ecological and human health risks of metformin and guanilurea in the water cycle – a literature review. KWR rapport 2014.001. KWR, Nieuwegein.; 2014.
24. Moermond CTA. Environmental risk limits for pharmaceuticals : Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM Rapport 270006002; 2014.
25. Niemuth NJ, Klaper RD. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere*. 2015;135:38-45.
26. Zorginstituut. Medicijnkosten. Geraadpleegd december 2016. [<https://www.medicijnkosten.nl/>]
27. European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 2.0. November 2014.
28. US EPA. 2012. EPI Suite™ (computer program). Version 4.11. Washington, DC, U.S.A.: U.S. Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
29. BioByte. 2006. BioLoom for Windows (computer program). Version 1.5. Claremont, CA, USA: BioByte Corporation.
30. UBA, 2016. EQS Datasheet Environmental Quality Standard Ibuprofen. UBA, Dessau, Germany.



## Bijlage A: Koppels geneesmiddelen

### **A.1 Wanneer is een geneesmiddel een probleem voor het milieu?**

Er zijn verschillende categorieën geneesmiddelen, waarvan de werkzame stoffen mogelijk schadelijk zijn voor het milieu of waarvan de aanwezigheid in het milieu onwenselijk is. In de volgende paragrafen wordt uitgelegd welke milieuaspecten relevant zijn. Hierbij gaat het zowel om stofspecifieke eigenschappen als om de feitelijke milieubelasting van een stof en de mogelijke risico's van aanwezigheid in het milieu.

#### *Overschrijding van het risicoquotiënt*

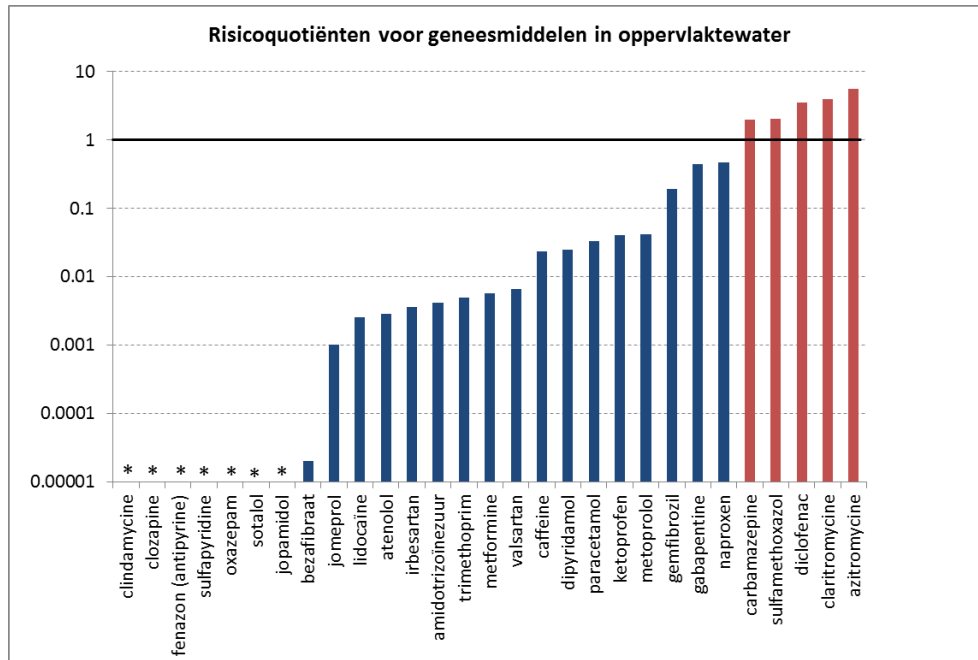
Een risicoquotiënt van een stof laat zien hoe de daadwerkelijke hoeveelheid van deze stof in het water zich verhoudt tot de norm: de grenswaarde waarboven deze stof nadelige effecten zou kunnen opleveren voor waterorganismen. Bij het bepalen van een risicoquotiënt wordt de gemeten concentratie in het water vergeleken met een veilige concentratie. Wanneer de gemeten concentratie hoger is dan de veilige concentratie is het risicoquotiënt groter dan 1, en is er een risico. Een veilige concentratie kan een formeel vastgestelde norm zijn, een Predicted No Effect Concentration (PNEC), of een Environmental Quality Standard (EQS). PNEC en EQS waarden zijn soms in openbare wetenschappelijke literatuur te vinden, of ze worden afgeleid bij de toelatingsbeoordeling of door (nationale en internationale) overheden. De juridische consequenties van deze verschillende veilige concentraties zijn verschillend, maar de methode waarop ze worden afgeleid is over het algemeen identiek. Ze worden bepaald aan de hand van toxiciteitstesten met verschillende waterorganismen, waarbij een assessmentfactor gebruikt wordt op het laagste toxiciteitsgetal. Meer informatie over de betekenis van veilige concentraties kan gevonden worden in (1).

Van de ruim 2000 actieve ingrediënten van geneesmiddelen die in Nederland zijn toegelaten, is maar voor een beperkt deel bekend wat hun risicoquotiënt is. In Moermond et al (1) is een risicoquotiënt bepaald voor de in het jaar 2014 in Nederland door de verschillende waterbeheerders gemeten stoffen. Van de 80 geanalyseerde geneesmiddelen werden er 29 drie of meer keer aangetroffen. Van 22 van deze 29 stoffen kon een veilige concentratie in de openbare literatuur worden gevonden. Voor vijf stoffen bleek er een milieurisico te zijn (zie figuur A1): carbamazepine, sulfamethoxazol, diclofenac, claritromycine en azitromycine. Een aantal stoffen is in 2014 niet in de monitoringscampagnes opgenomen, terwijl daarvan wel bekend is dat ze bij milieurelevante concentraties (gemeten in Nederland in andere jaren, of in andere Europese landen) in laboratoriumtesten effecten laten zien. Dit zijn onder andere ethinylestradiol en fluoxetine.

Ethinylestradiol (het actieve bestandsdeel van 'de pil') laten we buiten beschouwing, omdat het discussies over de keuzevrijheid van de vrouw met betrekking tot het gebruik van anticonceptie kan oproepen. Deze ethische kwesties zijn relevant maar ook al in beeld.

De stoffen claritromycine, azitromycine, diclofenac, carbamazepine en fluoxetine hadden een relatief hoog risicoquotiënt en zijn in dit

onderzoek gekozen als de geneesmiddelen waarvoor gezocht is naar een minder milieubelastend alternatief.



Figuur A1. Risikoquotiënten voor in Nederland gemeten geneesmiddelen in 2014. Bij een risikoquotiënt hoger dan 1 is er een risico voor het watermilieu. Meer uitleg kan worden gevonden in Moermond et al. (1).

\* Voor deze stoffen waren geen veilige concentraties beschikbaar.

### PBT-stoffen

In verschillende wettelijke kaders worden chemische stoffen, waaronder ook geneesmiddelen, op grond van drie eigenschappen onderzocht: persistentie (P), bioaccumulatie (B) en toxiciteit (T). Elk van de drie eigenschappen wordt pas toegekend als een vastgelegde grens is overschreden. Van stoffen die de combinatie van deze drie eigenschappen (P en B en T) hebben, is de verwachting dat ze op termijn kunnen accumuleren in (top)predatoren, mens en dier, waar ze hun toxische werking nog steeds uitoefenen.

In het Europese wetgevende registratie- en beoordelingskader voor industriële chemicaliën (REACH) zijn zogenaamde PBT criteria vastgelegd (zie bijlage B). Een chemische stof waarvan de eigenschappen voldoen aan deze criteria is persistent én bioaccumulerend én toxisch (voor mens en/of milieu): PBT. Binnen het REACH kader worden PBT-stoffen meestal uitgefaseerd.

Van de meeste geneesmiddelen is niet bekend of ze voldoen aan de REACH PBT criteria uit bijlage B. Van de geneesmiddelen waarvan in de toelatingsbeoordeling de PBT eigenschappen onderzocht zijn, is een klein aantal dat voldoet aan de PBT criteria, maar dit zijn geen generieke geneesmiddelen. Omdat er geen PBT informatie beschikbaar is van de meeste geneesmiddelen, is het niet mogelijk om op basis van PBT eigenschappen geneesmiddelen te identificeren.

*Persistente of recalcitrante stoffen*

Dit zijn stoffen waarvan de aanwezigheid in het milieu vanwege hun slechte afbreekbaarheid ongewenst is. Dit zou kunnen worden beoordeeld aan de hand van de REACH criteria voor persistentie (zie bijlage B). Ook wanneer een stof slecht verwijderd kan worden door rioolwaterzuivering of drinkwaterzuivering is de aanwezigheid van een stof in het milieu ongewenst.

Van de meeste geneesmiddelen is niet bekend hoe persistent ze zijn. Zuiveringspercentages van een aantal geneesmiddelen zijn opgenomen in Moermond et al (1).

Van pseudo-persistentie wordt gesproken wanneer een stof wel afbreekt (de criteria voor persistentie worden niet gehaald), maar toch geregeld in het milieu aangetroffen wordt. Dit soort stoffen wordt wel afgebroken in het milieu, maar voortdurend of in grote hoeveelheden gebruikt, waardoor er toch sprake is van een continue aanwezigheid in het milieu. Een voorbeeld van zo'n stof is metformine, een middel tegen diabetes. Metformine was in 2014 het geneesmiddel met de hoogste gemiddelde concentratie in oppervlaktewater (1). De metaboliet van metformine, guanylurea, is slecht afbreekbaar. De veilige concentratie van metformine is echter relatief hoog, waardoor de stof geen risico vormt voor het watermilieu (zie A.4). Toch zijn er indicaties dat metformine wellicht al bij lagere gehalten toxisch is voor vissen dan voorheen werd aangenomen (zie discussie in Moermond et al. (1)). Daarom is er voor gekozen ook verder naar metformine te kijken.

Een ander voorbeeld van persistente stoffen zijn röntgencontrastmiddelen. Deze middelen worden in het algemeen langzaam afgebroken, en vormen daarnaast een probleem voor de drinkwatervoorziening omdat ze moeilijk te verwijderen zijn. Omdat in een andere studie al is gekeken naar mogelijke vervanging van röntgencontrastmiddelen (3), zijn deze middelen hier verder buiten beschouwing gelaten.

*Grondwater-relevante geneesmiddelen*

Geneesmiddelresten zijn relevant voor grondwater wanneer ze persistent zijn, of mobiel in de bodem (lage organisch koolstof/water partitie [ $K_{oc}$ ]). Deze middelen kunnen uitspoelen naar of infiltreren in het grondwater. Voorbeelden van middelen die in Nederlands grondwater worden aangetroffen zijn carbamazepine (anti-epilepticum), fenazon en paracetamol (pijnstillers) (1).

**A.2 Selectie geneesmiddelen**

Met de in hoofdstuk 2 aangegeven randvoorwaarden (vergelijkbare werkzaamheid, alleen generieken, verschillende therapeutische groepen), en de overwegingen uit paragraaf A.1, is een eerste keuze gemaakt voor de volgende geneesmiddelen waarvoor minder milieubelastende alternatieven gezocht worden:

- Diclofenac
- Fluoxetine
- Metformine

Zoals in hoofdstuk 2 aangegeven, zijn na een eerste selectie het anti-epilepticum carbamazepine en de antibiotica azitromycine en claritromycine afgefallen. Van de drie overgebleven stoffen is een

inventarisatie gemaakt van hun milieueigenschappen en van de milieueigenschappen van mogelijke alternatieven.

### A.3 Gebruikte literatuurbronnen

In deze studie zijn geen milieunormen voor werkzame stoffen in geneesmiddelen afgeleid. Er is gezocht naar reeds beschikbare, gepubliceerde milieunormen. Er is niet gezocht in de wetenschappelijke literatuur naar individuele (eco)toxicologische studies. Wel zijn studies uit de wetenschappelijke literatuur gezocht waarin de auteurs een milieunorm hebben afgeleid en gepubliceerd.

De volgende bronnen zijn gebruikt:

- [www.fass.se](http://www.fass.se). Een publiek toegankelijke database waarin resultaten van beoordelingen van geneesmiddelen bij toelating tot de Zweedse markt openbaar worden gemaakt. Indien aanwezig, publiceert [fass.se](http://fass.se) de milieugegevens en afgeleide PNECs uit de milieubeoordeling.
- [www.wikipharma.org](http://www.wikipharma.org). Een publiek toegankelijke database waarin resultaten van ecotoxiciteitsstudies met geneesmiddelen verzameld zijn. In het algemeen kunnen hier geen milieunormen voor individuele stoffen gevonden worden.
- [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). De EMA website bevat een sectie met European public assessment reports (EPAR). Indien er een risicobeoordeling voor het milieu is uitgevoerd voor een geneesmiddel, dan worden de eindpunten in het EPARs gepubliceerd. Randvoorwaarde is dat EMA alleen de resultaten (EPARs) publiceert van geneesmiddelen die via een centrale procedure zijn geregistreerd.
- [www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com). Deze geneesmiddelenfabrikant publiceert op de eigen website de door de firma gegeneerde gegevens van milieustudies van werkzame stoffen.
- [www.rivm.nl/rws/normen](http://www.rivm.nl/rws/normen). Database waarin voor Nederlandse geldende normen zijn ontsloten, met actuele status (beleidsmatig vastgesteld of niet). Bevat een sectie met Nederlandse milieunormen.
- <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>. De database van het Europees Chemicaliën Agentschap.

Met de internetzoekmachines Google™ en Google Scholar™ is gezocht naar documenten waarin eindpunten van milieurisicobeoordelingen van geneesmiddelen gepubliceerd kunnen zijn. Gezocht is naar:

- PARs: Public Assessment Reports. Door de Europese bevoegde autoriteiten voor toelating van geneesmiddelen is afgesproken dat eindpunten van een milieurisicobeoordeling openbaar worden gemaakt in het publieke deel van de risicobeoordeling. Dit is echter voor lang niet alle geneesmiddelen het geval, zeker wanneer deze voor 2006 al zijn toegelaten op de markt. De vindbaarheid van deze gegevens hangt sterk af van de lidstaat die het voortouw in de beoordeling heeft genomen.
- Door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gepubliceerde milieurisicobeoordelingen (Environmental Assessment, EA of Finding of No Significant Impact, FONSI) of eindpunten daarvan.

### *Veilige concentraties*

In de milieuriscobeoordeling wordt de mate van toxiciteit van een geneesmiddel uitgedrukt in een veilige concentratiegrens of 'milieunorm' per milieucompartiment. Relevante milieucompartimenten voor de milieuriscobeoordeling zijn: water, grondwater, bodem en sediment. Voor deze rapportage is gezocht naar normen die het watersysteem moeten beschermen als gevolg van continue, langdurige blootstelling aan een geneesmiddel. Er zijn verschillende soorten milieunormen voor dit doel. Deze drie normen worden in verschillende wettelijke kaders afgeleid. Ook in de openbare wetenschappelijke literatuur worden soms milieunormen gepubliceerd.

1. Bij de milieuriscobeoordeling die wordt uitgevoerd bij de toelating van geneesmiddelen binnen Europa, wordt een 'Predicted No Effect Concentration' (PNEC) voor zoet water afgeleid. Dit gebeurt op basis van laboratorium-toxiciteitsstudies met drie representatieve organismen (species) uit het aquatisch ecosysteem. De drie soorten representeren elk een deel van de voedselketen: primaire producenten (groenalg of cyanobacterie), primaire consumenten (vlokreeftje) en secundaire consumenten (vis). De toxiciteitsexperimenten zijn chronisch van opzet: organismen worden gedurende tenminste een hele levenscyclus blootgesteld, of tijdens een gevoelig stadium in hun ontwikkeling. Het laagste toxiciteitsgetal bepaalt de hoogte van de norm. Afhankelijk van de hoeveelheid beschikbare toxiciteitsgegevens wordt een veiligheidsfactor (assessment factor) op dit laagste toxiciteitsgetal toegepast waarmee de norm wordt afgeleid.
2. In het kader van de Europese Kaderrichtlijn Water (KRW) worden milieunormen (AA-EQS) afgeleid voor individuele stoffen, waaronder ook geneesmiddelen. Dit gebeurt grotendeels zoals hierboven beschreven voor de PNEC, maar voor de afleiding van de KRW-normen wordt gebruik gemaakt van alle beschikbare gegevens in de openbare literatuur. De Europese Commissie heeft een aantal geneesmiddelen op de 'watchlist' gezet, maar KRW-normen (AA-EQS) voor deze stoffen zijn nog niet formeel vastgesteld.
3. Op nationaal (Nederlands) niveau is het JG-MKN (jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm) de norm die vergelijkbaar is met de AA-EQS uit KRW kader.

De veilige concentraties voor verschillende stoffen zijn niet altijd eenvoudig vergelijkbaar. Een PNEC uit een toelatingsdossier voor stof A kan op de drie minimaal vereiste toxiciteitsgegevens gebaseerd zijn, waarbij alleen naar sterfte, groei en voortplanting is gekeken. In een milieunorm voor stof B (bijvoorbeeld een JG-MKN) kunnen mogelijk studies naar effecten op andere organismen zijn meegenomen, of studies naar andere toxicologische eindpunten zoals gedragseffecten.

Voor de geneesmiddelen die in dit rapport besproken zijn, is dezelfde zoekstrategie gevolgd als voor het rapport Geneesmiddelen en waterkwaliteit (1). In die studie zijn alle verzamelde milieunormen per werkzame stof vergeleken op basis van de onderliggende gegevens en de afleidingsmethodiek en is een keuze gemaakt voor de meest representatieve milieunorm per stof. De keuze die gemaakt is door Moermond et al. (1) is in dit rapport overgenomen.

*PBT eigenschappen*

PBT criteria volgens REACH zijn opgenomen in Bijlage B. Indien de PBT status van de stof niet in openbaar toegankelijke bronnen gevonden werd is een eenvoudige screening uitgevoerd op basis van de in de Bijlage C vermelde SMILES code van de stof. Log  $K_{OW}$  is berekend met de schattingsmodellen, QSARs, zoals KOWWIN uit de programma's EPISuite™ en Bioloom. Indien een experimenteel bepaalde waarde in de bijbehorende database van genoemde QSARs aanwezig was, is deze ook vermeld. Bij  $\log K_{OW} < 3$  is niet verder gescreend en wordt de stof als 'niet PBT' benoemd. Bij  $\log K_{OW} \geq 3$  is ook een PB score berekend (14).

*Verwijderingsfractie in RWZIs*

Eén manier om milieueffecten van chemische stoffen te verminderen is vermindering van emissie. Toxiciteit is immers het samenspel van dosis en effect. De grootste vracht aan geneesmiddelresten vindt zijn weg naar het water via de rioolwaterzuivering (RWZI). De mate van verwijderbaarheid in een RWZI is een relevante parameter die de emissie van geneesmiddelresten (en andere stoffen) helpt karakteriseren. Er zijn aanmerkelijke verschillen tussen RWZIs, zowel in bouw als in werking en als gevolg daarvan de mate waarin chemische stoffen worden verwijderd. Een manier om deze parameter voor stoffen te karakteriseren is door van een (groot) aantal RWZIs de concentraties in influent en effluent te meten en hun ratio te berekenen.

De verwijderingsfracties zoals verzameld door Moermond et al. (1) zijn voor dit rapport overgenomen. Indien gegevens voor de hydrolysesnelheid en afbreekbaarheid in actief slib (ready biodegradability) of water/sedimentsystemen gevonden werden, zijn deze in de tabellen in Bijlage C vermeld. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat verwijderingsfracties sterk per RWZI kunnen verschillen. Wanneer het vervangen van geneesmiddelen verder onderzocht wordt, is het essentieel om meer gegevens over verwijderbaarheid en de verschillen tussen RWZIs te achterhalen.

**A.4 Milieueigenschappen van de koppels geneesmiddelen**

Er zijn korte factsheets opgesteld (Bijlage C) met de beschikbare milieu informatie. Voor deze rapportage is gekozen voor het presenteren van drie 'milieuparameters' van de geselecteerde werkzame stoffen: een milieunorm voor zoet oppervlaktewater, verwijderbaarheid in RWZIs en PBT eigenschappen. Ook de mate waarin een geneesmiddel door de mens wordt gemetaboliseerd beïnvloedt de milieubelasting van de stof. De potentie van een werkzame stof om onveranderd grondwatervoerende pakketten van de bodem te bereiken is relevant (zie A.1), maar om dit te beoordelen zijn gegevens over binding aan bodem nodig en die zijn vrijwel niet beschikbaar voor geneesmiddelresten.

#### **A.4.1 Diclofenac/ibuprofen/naproxen**

##### *Diclofenac*

Diclofenac wordt na orale toediening onveranderd uitgescheiden in urine (ca. 1%) en feces (ca. 15%) (15). Het wordt ook deels uitgescheiden als metaboliet in de vorm van een direct conjugaat met diclofenac (16).

Diclofenac is in principe terugvormbaar door hydrolyse van dit conjugaat in het milieu of de RWZI (15). Ook door gebruik van cutane preparaten (gels) kan onveranderd diclofenac in rioolwater terecht komen: ca. 6% van de actieve stof wordt opgenomen in het lichaam en de rest wordt afgespoeld. Een recent onderzoek (13) vergeleek de diclofenac concentraties in een woonwijk in Sneek, waar grijs water (douche, gootsteen, wasmachine) en zwart water (toilet) gescheiden behandeld worden. Hier bleek dat 70 % van de totale concentratie diclofenac via het grijze water werd afgevoerd. Eén van de mogelijke oorzaken die zij hiervoor opperden was het wegspoelen van diclofenac na cutane toepassing, zoals via afspoeling onder de douche of uit kleding.

Diclofenac is geclassificeerd als 'niet gemakkelijk afbreekbaar' in actief slib. Dit blijkt ook uit de verwijderingsfractie van diclofenac in RWZIs. De gevonden waarden variëren, maar geven in het algemeen een laag percentage verwijdering aan:  $29 \pm 23$  % (17).

Diclofenac komt in het milieu voor in gedissocieerde vorm. Een experimenteel bepaalde bioconcentratie-factor, bepaald in vis, laat zien dat de stof niet sterk accumuleert. Er kan worden geconcludeerd dat diclofenac geen PBT-stof is. Dit wil overigens niet zeggen dat doorvergiftiging via de voedselketen geen rol speelt; van diclofenac is bekend dat het voor sommige vogelsoorten, waaronder gieren, zeer giftig kan zijn (18). Wegens gebrek aan chronische toxiciteitsgegevens voor relevante vogelsoorten is een milieunorm voor doorvergiftiging vanuit het watersysteem nog niet afgeleid. De gebruikte milieunorm voor diclofenac is  $0,1 \mu\text{g/L}$ . Dit getal is een concept-norm uit de Kaderrichtlijn Water. De concept-norm is gebaseerd op histopathologische effecten op nier en kieuwen van vissen.

##### *Naproxen*

Naproxen wordt in de lever gemetaboliseerd, door o.a. demethylering (30%). 95% van de actieve stof naproxen en de metabolieten wordt via de urine geëlimineerd. Uiteindelijk verlaat 10% van de stof onveranderd het lichaam (4).

Naproxen is geclassificeerd als 'niet gemakkelijk afbreekbaar' in actief slib. Het gemiddelde verwijderingspercentage in RWZIs is met  $84 \pm 23$ % hoger dan dat van diclofenac (17).

Naproxen komt in het milieu voor in gedissocieerde vorm. Op grond van de relatief lage hydrofobiciteit kan worden geconcludeerd dat de stof niet aan de PBT karakteristieken voldoet. De geselecteerde milieunorm is  $1,7 \mu\text{g/L}$  (zie bijlage C). Dit is hoger dan de milieunorm voor diclofenac. Op grond van de in [www.fass.se](http://www.fass.se) aanwezige resultaten zou mogelijk een nog hogere norm afgeleid kunnen worden, omdat [fass.se](http://www.fass.se) een chronische toxiciteitsstudie met vissen bevat die niet in de norm van  $1,7 \mu\text{g/L}$  is betrokken (Bijlage D). De studie is aanwezig in een registratiedossier en waarschijnlijk niet openbaar. Als de vissenstudie

valide is, zou een lagere veiligheidsfactor kunnen worden toegepast, met een hogere norm als resultaat. Omdat voor deze rapportage geen milieunormen worden afgeleid, wordt de waarde van 1,7 µg/L als leidend beschouwd.

### *Ibuprofen*

Ibuprofen wordt in de lever omgezet tot inactieve metabolieten. Circa 23% van de stof wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Via de urine wordt ca. 7% van de stof wordt onveranderd uitgescheiden en ca. 9% als direct conjugaat van ibuprofen (15).

Ibuprofen is geclassificeerd als 'niet gemakkelijk afbreekbaar' in actief slib. Het gemiddelde verwijderingspercentage in RWZIs is met 96±5% het hoogst van alle drie de NSAIDs (17).

Ibuprofen komt in het milieu voor in gedissocieerde vorm. Op grond van de relatief lage hydrofobiciteit kan worden geconcludeerd dat de stof niet aan de PBT karakteristieken voldoet. De geselecteerde milieunorm is 0,01 µg/L (zie bijlage C), gebaseerd op de concept-norm van de Europese Commissie en een normvoorstel van de UmweltBundesAmt uit Duitsland (30). Deze norm is gebaseerd op effecten op de voortplanting (misvormingen in embryos). Dit is lager dan de milieunorm voor diclofenac. De validiteit van de studie waarop de concept norm voor ibuprofen is bepaald wordt door de industrie echter ter discussie gesteld. Mocht deze studie niet meer meegenomen worden dan valt de norm waarschijnlijk hoger uit.

### *Vergelijking diclofenac, naproxen en ibuprofen (orale toediening)*

*Tabel A1. Doseringen, onveranderde uitscheiding door de gebruiker, verwijderbaarheid in de RWZI en veilige concentraties van diclofenac, naproxen en ibuprofen*

	Standaard dagdosis <sup>1</sup> [g/dag]	% Onveranderde uitscheiding <sup>2</sup>	% Verwijdering bij RWZI (17)	Veilige concentratie <sup>3</sup> [µg/L]
Diclofenac	0,1	16 (15)	29±23	0,1
Naproxen	0,5	10 (19)	84±23	1,7
Ibuprofen	1,2	30 (15)	96±5	0,01

<sup>1</sup> Dit betreft de Defined Daily Dosis, zoals gerapporteerd door de WHO (20)

<sup>2</sup> Verondersteld dat eventuele conjugaten volledig hydrolyseren.

<sup>3</sup> Zie tekst hierboven voor onderbouwing.

Uit Tabel A1 blijkt dat wanneer de dagdosis, het percentage uitscheiding en het percentage verwijdering met elkaar vergeleken worden, de uiteindelijke emissie naar het milieu van deze drie stoffen maximaal een factor 1,8 van elkaar verschilt. Hierbij zijn dan lokale variaties niet meegenomen. Op basis van deze gegevens zou bij een gelijk aantal gebruikers, de laagste milieuconcentratie voor naproxen verwacht worden.

Echter, een belangrijk verschil tussen de milieunormen voor diclofenac en naproxen/ibuprofen is dat voor de diclofenac-norm histopathologische effecten op kieuwen en lever van vissen in de norm zijn betrokken en voor ibuprofen de norm is gebaseerd op een studie



met embryos. Deze studies zijn niet voor alle drie de stoffen uitgevoerd. De vertrouwelijke studie met vis voor naproxen ([www.fass.se](http://www.fass.se)) waarop de norm is gebaseerd, is een 'early life stage' toxiciteitstest, waarin geen histopathologische eindpunten onderzocht worden. Hoewel de milieunorm voor ibuprofen lager is dan die voor diclofenac en die weer lager is dan die van naproxen, moet de kanttekening gemaakt worden dat het meest gevoelige eindpunt voor deze stoffen dus op niet op dezelfde wijze is onderzocht voor naproxen. Bovendien staat de validiteit van de meest kritische studies voor diclofenac en ibuprofen momenteel ter discussie. Dit zou weer tot een verhoging van de veilige concentraties van deze stoffen kunnen leiden.

Op basis van bovenstaande gegevens kan momenteel niet geconcludeerd worden welke van de drie NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, naproxen) het minst schadelijk is voor het milieu.

#### *Fluoxetine met als alternatief cognitieve gedragstherapie*

Fluoxetine wordt gemetaboliseerd door het enzym CYP2D6, deels tot het actieve norfluoxetine (4). Ca. 16% van de dosis fluoxetine wordt onveranderd uitgescheiden via de feces. Via de urine wordt nog eens ca. 8% onveranderd fluoxetine uitgescheiden en ca. 20% als direct conjugaat met fluoxetine (15). Fluoxetine is in principe terugvormbaar door hydrolyse van dit conjugaat in het milieu of de RWZI.

Het verwijderingspercentage van fluoxetine in RWZIs is onbekend. De stof wordt in oppervlaktewater aangetroffen (8).

Er is zorg over de effecten van fluoxetine bij milieurelevante concentraties; fluoxetine veroorzaakt bij deze concentraties gedragsveranderingen bij vissen en waterkreeftjes. Recent verzamelde gegevens over toxiciteit van fluoxetine voor waterorganismen leiden tot een lage veilige concentratie van rond de 0.1 µg/L (8). Hierbij zijn dan echter niet de effecten op gedrag meegenomen; met een standaard veiligheidsfactor zou de veilige concentratie dan 0,03 µg/L bedragen. Daarnaast wordt in literatuur gesuggereerd dat fluoxetine de communicatie tussen organismen kan verstoren ('infochemical-effecten';(21)). Deze effecten zijn aangetoond bij concentraties van 25-30 ng/L.

In de door Moermond et al (1) onderzochte databases met meetgegevens is fluoxetine, de werkzame stof in Prozac (humaan geneesmiddel) en in Reconcile (diergeneesmiddel voor honden), niet aanwezig. Dat komt doordat de stof in 2014 (oppervlaktewater) en 2014/2015 (effluent) niet in de analysepakketten zat. In 2010 is de stof door RIWA-Rijn echter wel geanalyseerd en een aantal keren aangetroffen in concentraties tussen 4 ng/L en 750 ng/L.

De stof paroxetine (werkzame stof in Seroxat), die qua werking vergelijkbaar is met fluoxetine, is de afgelopen jaren vaker in de analysepakketten van RIWA-Rijn en RIWA- Maas opgenomen, en aangetroffen met een maximale concentratie van 551 ng/L.

Van andere SSRIs die als alternatief zouden kunnen dienen voor fluoxetine, zoals paroxetine of sertraline, is bekend dat ze een

vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben en ook in het milieu vergelijkbare effecten kunnen veroorzaken bij vergelijkbare concentraties(7, 8). Daarom ligt het vanuit milieuoverwegingen niet voor de hand om voor fluoxetine te kijken naar chemische alternatieven.

Een alternatief voor het voorschrijven van een antidepressivum, is cognitieve gedragstherapie (CGT). CGT, gedragstherapie of interpersoonlijke psychotherapie zijn in principe de eerste keuze bij een depressie maar hier kan vanaf worden gezien wanneer de patiënt de voorkeur geeft aan medicatie. CGT is tijds- en arbeidsintensief maar toont vergelijkbare effectiviteit te hebben in het verminderen van depressieve klachten als behandeling met antidepressiva (22), terwijl er geen sprake is van bijwerkingen welke bij medicamenteuze behandeling een rol spelen.

Bij een keuze tussen CGT en een antidepressivum spelen kosten van de behandeling waarschijnlijk een rol. Vanuit het pakket van zorgverzekeraars worden tot 10 CGT behandelingen vergoed, welk tevens een minimaal aantal is voor effectiviteit. Voor meer behandelingen vallen kosten natuurlijk hoger uit.

#### *Metformine met als alternatief monotherapie met sulfonylureumderivaten*

Metformine wordt onveranderd met de urine uit het lichaam geëlimineerd. In het milieu komt metformine voor in gedissocieerde vorm. De stof voldoet niet aan de PBT karakteristieken en heeft een zeer lage hydrofobiciteit. Doorvergiftiging naar vogels of zoogdieren is voor deze stof niet waarschijnlijk. Metformine hydrolyseert niet en is niet 'gemakkelijk afbreekbaar' in actief slib. Er is bekend dat omzetting in rioolwaterzuiveringsslib leidt tot het transformatieproduct guanylurea dat zeer slecht wordt afgebroken. Van guanylurea zijn geen ecotoxicologische gegevens bekend. De gemiddelde verwijderingsfractie van metformine in RWZIs is zeer variabel [55-99% (23)]. Door het hoge gebruik van metformine is de belasting van het oppervlaktewater, ondanks de afbreekbaarheid in de RWZI, toch redelijk hoog. Metformine wordt van alle gemonitorde geneesmiddelen gemiddeld met de hoogste concentratie in het oppervlaktewater aangetroffen. Door Moermond (24) is een concept norm voor metformine afgeleid van 780 µg/L. Onlangs is een artikel verschenen waarin wordt beschreven dat metformine al bij 40 µg/L seksuele veranderingen in vissen veroorzaakt (25). Omdat de studie onder discussie staat en mogelijk minder betrouwbaar is (er is o.a. maar één concentratie getest), is het echter nog te prematuur om deze mee te nemen in de normafleiding.

Vaak wordt metformine samen met andere bloedglucoseverlagende middelen voorgeschreven. De werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen, net als de mogelijke bijwerkingen, zijn echter zeer verschillend. Een lijst met orale bloedglucoseverlagende middelen is in het farmacotherapeutisch kompas opgenomen

(<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-orale-bloedglucoseverlagende-middelen>).

Aangezien het hier om 19 verschillende middelen gaat, is er geen uitgebreide zoektocht naar milieugegevens ondernomen. Alleen de fass.se website is geraadpleegd. Hieruit blijkt dat er voor deze

alternatieven vaak geen milieugegevens beschikbaar zijn. Wanneer deze gegevens er wel zijn, is de PNEC (veilige concentratie) vaak lager dan die van metformine. De meeste van deze stoffen zijn ook matig tot slecht afbreekbaar in het milieu.

Zowel glicazide als repaglinide worden grotendeels gemetaboliseerd en zouden daarom een milieuvriendelijker alternatief kunnen vormen voor metformine. Maar lange termijneffecten op mortaliteit van deze middelen zijn niet bekend.

Het is dus aan de hand van deze gegevens momenteel niet mogelijk om, vanuit milieuoogpunt, een alternatief aan te wijzen dat beter is dan metformine. Wanneer deze gegevens er wél zijn, kan het wellicht wel mogelijk zijn een alternatief voor metformine te identificeren. In het buitenland worden verschillende middelen als monotherapie toegepast, in Nederland gebeurt dit momenteel niet. Dit heeft voornamelijk te maken met therapeutische overwegingen. Bovendien is metformine zeer goedkoop en zijn alternatieven duurder (26).

#### **A.4 Problemen bij de het vergelijken van milieueigenschappen van geneesmiddelen**

Vanwege een gebrek aan (vergelijkbare) milieugegevens bleek het lastig om - wanneer een geneesmiddel als milieubelastend werd gekarakteriseerd of een risico werd aangetoond - van de mogelijke alternatieven te achterhalen of ze beter zijn voor het milieu. Wanneer het ene middel met het andere middel vergeleken moet worden, is het belangrijk dat dit gebeurt op basis van dezelfde gegevens, of met een methodiek waarmee op basis van ongelijke kennis toch met enige zekerheid uitspraken kunnen worden gedaan.

Wanneer voor het ene middel een veilige concentratie is gebaseerd op een specifieke test met gevoelige organismen, terwijl deze test met het andere middel niet is uitgevoerd, kan niet met zekerheid worden gezegd dat het ene middel een groter probleem vormt dan het andere middel. Dit is onder andere het geval bij diclofenac/naproxen/ibuprofen.

Bij het vergelijken van geneesmiddelen op basis van hun milieueigenschappen zou het alternatief beter moeten zijn voor het milieu op álle fronten, dus ook op het gebied van PBT eigenschappen (persistentie, bioaccumulatie en toxiciteit) en mogelijke uitspoeling naar grondwater (bindingscapaciteit aan bodem). Vaak zijn over deze eigenschappen vrijwel geen gegevens beschikbaar. Ook voor de geneesmiddelen die in dit rapport besproken zijn, bleek het gebrek aan gegevens een goede vergelijking in de weg te staan. Daarnaast ontbreekt een afwegingskader om deze gegevens goed met elkaar te kunnen vergelijken.

Voor dit rapport zijn een aantal geneesmiddelen met elkaar vergeleken op basis van de beschikbare gegevens. Wat, naast een mogelijk milieurisico, ook altijd zou moeten worden meegenomen bij een dergelijke vergelijking, zijn verschillen in dosering, omzetting in de patiënt, en uitscheiding. Een middel dat beter omgezet wordt in de rioolwaterzuiveringsinstallatie, maar in een 10 maal hogere dosering wordt toegediend, kan zo toch een groter milieuprobleem vormen dan een middel dat minder goed wordt omgezet. Het voorbeeld van

diclofenac/naproxen/ibuprofen illustreert dat verschillen in deze factoren ertoe kunnen leiden dat uiteindelijk de milieubelasting toch vergelijkbaar is.

We hebben ons hier gericht op generieke geneesmiddelen om te voorkomen dat het gaat om één specifiek geneesmiddel van één specifieke fabrikant en deze fabrikant zich aangesproken zou kunnen voelen. Daarom betreft het vaak geneesmiddelen die al langer op de markt zijn. De milieubeoordeling bij de toelating gebeurt pas sinds 2006. Bovendien zijn de gegevens uit de toelatingsbeoordeling vaak niet eenvoudig te achterhalen. Wanneer van een geneesmiddel een risico wordt aangetoond, is dus vaak van mogelijke alternatieven niet te achterhalen of ze ook een risico vormen.

Over de mogelijke maatregel milieubelastende geneesmiddelen te vervangen door minder belastende alternatieven wordt geconcludeerd dat er op dit moment bij de keuze voor een vervangende behandeling soms nog onduidelijkheid bestaat op het gebied van effectiviteit, veiligheid en vooral milieuaspecten. Wanneer er in de toekomst getracht wordt koppels geneesmiddelen te identificeren met het doel daadwerkelijk de één door de ander te vervangen, dan is het belangrijk dat zowel werkzaamheid, veiligheid, dosering, uitscheiding en milieuparameters meegewogen worden. Van al deze onderwerpen zal dan voldoende én vergelijkbare informatie beschikbaar moeten zijn. Een transparant afwegingskader is nodig om deze gegevens met elkaar te kunnen vergelijken.

## Bijlage B: REACH PBT criteria (Annex XIV van REACH)

Voor uitleg zie de REACH guidance (27):

*Table R.11—1: PBT and vPvB criteria according to Section 1 of Annex XIII to REACH.*

Property	PBT criteria	vPvB criteria
<b>Persistence</b>	A substance fulfils the persistence criterion (P) in any of the following situations: (a) the degradation half-life in marine water is higher than 60 days; (b) the degradation half-life in fresh or estuarine water is higher than 40 days; (c) the degradation half-life in marine sediment is higher than 180 days; (d) the degradation half-life in fresh or estuarine water sediment is higher than 120 days; (e) the degradation half-life in soil is higher than 120 days.	A substance fulfils the "very persistent" criterion (vP) in any of the following situations: (a) the degradation half-life in marine, fresh or estuarine water is higher than 60 days; (b) the degradation half-life in marine, fresh or estuarine water sediment is higher than 180 days; (c) the degradation half-life in soil is higher than 180 days.
<b>Bioaccumulation</b>	A substance fulfils the bioaccumulation criterion (B) when the bioconcentration factor in aquatic species is higher than 2000.	A substance fulfils the "very bioaccumulative" criterion (vB) when the bioconcentration factor in aquatic species is higher than 5000.
<b>Toxicity*</b>	A substance fulfils the toxicity criterion (T) in any of the following situations: (a) the long-term no-observed effect concentration (NOEC) or EC10 for marine or freshwater organisms is less than 0.01 mg/L; (b) the substance meets the criteria for classification as carcinogenic (category 1A or 1B), germ cell mutagenic (category 1A or 1B), or toxic for reproduction (category 1A, 1B or 2) according to Regulation EC No 1272/2008; (c) there is other evidence of chronic toxicity, as identified by the substance meeting the criteria for classification: specific target organ toxicity after repeated exposure (STOT RE category 1 or 2) according to Regulation EC No 1272/2008.	

\* EC10 preferred over NOEC (see further explanation in Section R.11.4.1.3). Only long-term/chronic aquatic data can be used for the comparison with the aquatic toxicity criterion.

## Bijlage C: Verzamelde milieugegevens

Voor alle gegevens bij de categorieën persistentie, uitspoeling en ecotoxiciteit zijn openbaar toegankelijke milieueindpunten geciteerd in onderstaande factsheets. Referenties hiervoor worden aan het eind van deze bijlage gegeven. Onder eindpunten wordt verstaan: getalsmatige uitkomsten van studies naar milieugedrag en ecotoxiciteit van de werkzame stof. De gevonden eindpunten zijn ongewijzigd overgenomen, er is geen kwaliteitsevaluatie van de onderliggende gegevens uitgevoerd.

Verdere informatie over de doorzochte databases etc. kan worden gevonden in de hoofdtekst (hoofdstuk 3).

Indien PBT/vPvB status van de stof niet in openbaar toegankelijke bronnen gevonden werd is een eenvoudige screening uitgevoerd op basis van de in de tabel vermelde SMILES code. Log  $K_{ow}$  is berekend met de QSARs van KOWWIN (28) en Bioloom (29). De laatste levert een schatting die wordt afgekort met ClogP. Indien een experimenteel bepaalde waarde in de bijbehorende database van genoemde QSARs aanwezig was, is deze ook vermeld. Bij  $\log K_{ow} < 3$  is niet verder gescreend en wordt de stof als 'niet PBT/niet vPvB' benoemd. Bij  $\log K_{ow} \geq 3$  is ook een PB score berekend volgens Rorije et al. (14).

<b>Naam</b>	<b>Diclofenac</b>		
<b>CAS</b>	15307-86-5		
<b>SMILES</b>	OC(=O)Cc1ccccc1Nc2c(Cl)cccc2Cl		
pK <sub>a</sub>	3,99	éénwaardig zuur; van neutraal naar 1-	[1]
<b>Standaard dagdosis (WHO); metabolisatie/uitscheiding volgens Farmacotherapeutisch Kompas en Lienert et al., 2007</b>			
De standaard dagdosis is 0,1 g/dag. Diclofenac wordt na orale toediening onveranderd uitgescheiden in urine (ca. 1%) en feces (ca. 15%). Het wordt ook deels uitgescheiden als metaboliet in de vorm van een direct conjugaat met diclofenac. Diclofenac is in principe terugvormbaar door hydrolyse van dit conjugaat in het milieu of de RWZI.			
<b>PBT/vPvB</b>			
<b>Parameter</b>	<b>log K<sub>ow</sub></b>	<b>PB score</b>	<b>Conclusie</b>
	ClogP 4,73 MlogP 4,75 KOWWIN 4,02	P 0,57 B 0,29	niet PBT
	BCF <sub>vis</sub> 147 L/kg		[2]
<b>Persistentie</b>			
<b>Parameter</b>	<b>DT<sub>50</sub> (dagen)</b>		<b>bron</b>
ready biodegradability	niet 'readily biodegradable'		[3]
afbraak in water:sediment	5,5 – 18,6 d		[2]
<b>Normen ecotoxiciteit</b>			
<b>Type norm</b>	<b>waarde</b>		
AA-EQS	0,1 µg/L	concept-norm KRW (watch list)	[2]
PNEC	10 µg/L		[4]
PNEC	0,1 µg/L	AF 10	[5]
PNEC	32 µg/L	AF 10	[6]
PNEC	14,3 µg/L	lowest acute L(E)C <sub>50</sub> / 1000	[7]
PNEC	116 µg/L	HC5/5 afleidingsmethode niet volgens guideline	[9]
PNEC	20 µg/L	AF 50; chronische gegevens	[10]
AA=EQS voorstel	0,05 µg/L	voorgestelde norm voor Zwitserland, KRW methodiek	[11]

<b>Naam</b>	<b>(S)-naproxen</b>			
<b>CAS</b>	22204-53-1			
<b>SMILES</b>	<chem>COc2ccc1cc(ccc1c2)C(C)C(O)=O</chem>			
pK <sub>a</sub>	4,18	éénwaardig zuur; van neutraal naar 1-		[1]
	4,15-4,6			[12]
<b>Standaard dagdosis (WHO); metabolisatie/uitscheiding volgens Farmacotherapeutisch Kompas</b>				
De standaard dagdosis is 0.5 g/dag. Naproxen wordt in de lever gemetaboliseerd, door o.a. demethylering (30%). 95% van de actieve stof naproxen en de metabolieten wordt via de urine geëlimineerd. Uiteindelijk verlaat 10% van de stof onveranderd het lichaam.				
<b>PBT/vPvB</b>				
<b>Parameter</b>	<b>log K<sub>OW</sub></b>	<b>PB score</b>	<b>Conclusie</b>	
	ClogP 2,82 MlogP 3,34 KOWWIN 3,10	P 0,10 B 0,24	niet PBT	
<b>Persistentie</b>				
<b>Parameter</b>	<b>DT<sub>50</sub> (dagen)</b>		<b>Studie protocol</b>	<b>Bron</b>
hydrolyse	> 1 jaar		OECD 111	[13]
ready biodegradability	niet 'readily biodegradable'		OECD 301	[13]
afbraak in water	794 d, 836 d, 120 d, 709 d		OECD 309	[13]
<b>Normen ecotoxiciteit</b>				
<b>Type norm</b>	<b>waarde</b>			
AA-EQS voorstel	1,7 µg/L	voorgestelde norm voor Zwitserland, KRW methodiek		[11]
PNEC	15 µg/L	AF 10		[13]
PNEC	0,64 µg/L	AF 50		[13]
PNEC	21 µg/L	acute tox gegevens (AF 1000); voor naproxen acid		[14]
PNEC	14,2 µg/L	laagste acute L(E)C <sub>50</sub> / 1000		[7]
PNEC	4,2 µg/L	AF 100		[15]
ERC <sub>aquatic</sub>	4,2 µg/L	ERC is vergelijkbaar met PNEC		[16]



<b>Naam</b>	<b>Ibuprofen</b>			
<b>CAS</b>	15687-27-1			
<b>SMILES</b>	<chem>CC(C)Cc1ccc(cc1)C(C)C(O)=O</chem>			
pK <sub>a</sub>	4,52	van 0 naar 1-		
<b>Standaard dagdosis (WHO); metabolisatie/uitscheiding volgens Farmacotherapeutisch Kompas en Lienert et al., 2007</b>				
De standaard dagdosis is 1,2 g/dag. Ibuprofen wordt in de lever omgezet tot inactieve metabolieten. Circa 23% van de stof wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Via de urine wordt ca. 7% van de stof wordt onveranderd uitgescheiden en ca. 9% als direct conjugaat van ibuprofen.				
<b>PBT/vPvB</b>				
<b>Parameter</b>	<b>log K<sub>ow</sub></b>	<b>PB score</b>	<b>Conclusie</b>	
	ClogP 3,68 MlogP 3,50 KOWWIN 3,79	P 0,08 B 0,48	niet PBT	
<b>Persistentie</b>				
<b>Parameter</b>	<b>DT<sub>50</sub> (dagen)</b>	<b>Temperatuur</b>	<b>Studie protocol</b>	<b>bron</b>
ready biodegradability	Mogelijk 'readily biodegradable' maar 10 d window niet gehaald	Niet gerapporteerd	OECD 301B	[13]
ready biodegradability	niet 'readily biodegradable'	20°C	OECD 301D	[21]
afbraak in water	DT <sub>50</sub> < 6 d 77% CO <sub>2</sub> na 100 dagen	20°C	OECD 308	[13,21]
<b>Normen ecotoxiciteit</b>				
<b>Type norm</b>	<b>Waarde</b>			
Draft AA-EQS voorstel	0,01 µg/L	zoet oppervlaktewater, ecotoxiciteit		[25]
PNEC	13,9 µg/L	laagste acute L(E)C <sub>50</sub> / 1000		[22]
PNEC	1,65 µg/L			[4]
PNEC	0,01 µg/L	AF 10		[15]
PNEC	20 µg/L	AF 50		[5]

<b>Naam</b>	<b>Fluoxetine</b>		
<b>CAS</b>	54910-89-3		
<b>SMILES</b>	CNCCC(Oc1ccc(cc1)C(F)(F)F)c2ccccc2		
pK <sub>a</sub>	10,09	1+ -> 0	[26]
<b>Standaard dagdosis (WHO); metabolisatie/uitscheiding volgens Farmacotherapeutisch Kompas Lienert et al., 2007</b>			
De standaard dagdosis is 0.02 g/dag. Circa. 16% van de dosis fluoxetine wordt onveranderd uitgescheiden via de feces. Via de urine wordt nog eens ca. 8% onveranderd fluoxetine uitgescheiden en ca. 20% als direct conjugaat met fluoxetine. Fluoxetine is in principe terugvormbaar door hydrolyse van dit conjugaat in het milieu of de RWZI.			
<b>PBT/vPvB</b>			
<b>Parameter</b>	<b>log K<sub>ow</sub></b>	<b>PB score</b>	<b>Conclusie</b>
	ClogP 4,57 MlogP 4,5 KOWWIN 4,65	P 0,64 B 0,59	Potentieel PBT Potentieel vPvB
<b>Persistentie</b>			
<b>Parameter</b>	<b>DT<sub>50</sub> (dagen)</b>	<b>Temperatuur</b>	<b>bron</b>
hydrolyse			
ready biodegradability			
afbraak in water			
<b>Normen ecotoxiciteit</b>			
<b>Type norm</b>	<b>Waarde</b>		
PNEC	0,06 µg/L	AF 10	[15]
PNEC	0,1 µg/L	AF 10	[4]
PNEC	0,06 µg/L	AF 10	
PNEC	0,012 µg/L	AF 50	[23]
PNEC	1,12 µg/L	AF 50	[27]
PNEC	0,003 µg/L	AF 10; chronische ecotox gegevens	[24]
PNEC	0,13 µg/L	HC <sub>5</sub> / 5; chronische ecotox gegevens	[24]

<b>Naam</b>	<b>Metformine</b>			
<b>CAS</b>	657-24-9			
<b>SMILES</b>	CN(C)C(=N)NC(N)=N			
pK <sub>a</sub>	10,3, 12,3	base (amine); 2+ tot aan pH 7, ongeveer 50% 1+ bij pH 10		[17]
<b>Standaard dagdosis (WHO); metabolisatie/uitscheiding volgens Farmacotherapeutisch Kompas</b>				
De standaard dagdosis is 2 g/dag. Metformine wordt onveranderd met de urine uit het lichaam geëlimineerd.				
<b>PBT/vPvB</b>				
<b>Parameter</b>	<b>log K<sub>ow</sub></b>	<b>PB score</b>	<b>Conclusie</b>	
	ClogP -1,63 KOWWIN -2,64	P 0,06 B 0	niet PBT	
<b>Persistentie</b>				
<b>Parameter</b>	<b>DT<sub>50</sub> (dagen)</b>	<b>Temperatuur</b>	<b>Opmerkingen</b>	<b>bron</b>
Hydrolyse	hydrolyseert niet	50°C	pH 5, 7, 9	[3]
ready biodegradability	niet 'readily biodegradable'	21°C	FDA TG 3.11 OECD 301D and F	[3] [18]
afbraak in water:sediment	DT <sub>50water</sub> 7,5 d DT <sub>50sediment</sub> 4,2 d 75%CO <sub>2</sub> in rivier-sediment, 2%CO <sub>2</sub> in poel-sediment	20°C	OECD 308; onbekend voor welk systeem de DT <sub>50</sub> waarden zijn bepaald	[3]
<b>Normen ecotoxiciteit</b>				
<b>Type norm</b>	<b>Waarde</b>			
JG-MKN	780 µg/L	zoet oppervlaktewater, ecotoxiciteit, KRW methodiek		[8,19,20]
AA-EQS voorstel	156 µg/L	voorgestelde norm voor Zwitserland, KRW methodiek		[11]
PNEC	20 µg/L			[4]
PNEC	1030 µg/L	AF 10, chronische tox gegevens		[6]

## Referenties bij de factsheets

1. Avdeef A, Berger CM, Brownell C. 2000. pH-Metric Solubility. 2: Correlation between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-Flask Solubility-pH Methods. *Pharmaceutical Research* (New York) 17: 85-89.
2. European Commission. 2011. Diclofenac EQS dossier 2011. [https://circabc.europa.eu/faces/jsp/extension/wai/navigation/container.jsp?FormPrincipal:\\_idcl=FormPrincipal:\\_id3&FormPrincipal\\_SUBMIT=1&id=2266abad-7e2f-4380-83b8-623c5526d3f6&javax.faces.ViewState=r00ABXVyABNbTGphdmEubGFuZy5PYmplY3Q7kM5YnxBzKWwCAAB4cAAAAAN0AAE1cHQA Ky9qc3AvZXh0ZW5zaW9uL3dhaS9uYXZpZ2F0aW9uL2NvbnRhaW5lci5qc3A=:](https://circabc.europa.eu/faces/jsp/extension/wai/navigation/container.jsp?FormPrincipal:_idcl=FormPrincipal:_id3&FormPrincipal_SUBMIT=1&id=2266abad-7e2f-4380-83b8-623c5526d3f6&javax.faces.ViewState=r00ABXVyABNbTGphdmEubGFuZy5PYmplY3Q7kM5YnxBzKWwCAAB4cAAAAAN0AAE1cHQA Ky9qc3AvZXh0ZW5zaW9uL3dhaS9uYXZpZ2F0aW9uL2NvbnRhaW5lci5qc3A=:)
3. ECHA. REACH - registered substances. Registration dossier. Webpage. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>. Accessed: August 10, 2016.
4. Ågerstrand M, Rudén C. 2010. Evaluation of the accuracy and consistency of the Swedish Environmental Classification and Information System for pharmaceuticals. *Science of the Total Environment* 408: 2327-2339.
5. Grung M, Källqvist T, Sakshaug S, Skurtveit S, Thomas KV. 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 71: 328-430.
6. Vestel J, Caldwell DJ, Constantine I, D'aco VJ, Davidson T, Dolan DG, Millard SP, Murray Smith R, Parke NJ, Ryan JJ, Straub JO, Wilson P. 2016. Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35: 1201-1212.
7. Ortiz de García SA, Pinto GP, García-Encina PA, Irusta-Mata R. 2014. Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. *Ecotoxicology* 23: 1517-1533.
8. Moermond C. 2014. Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM letter report 270006002/2014. RIVM, Bilthoven.
9. Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J. 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55: 359-370.
10. Ferrari B, Vollat B, Fraysse B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J. 2004. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 1344-1354.

11. EAWAG. 2016. Proposals for Acute and Chronic Quality Standards. Webpage. <http://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/>; <http://www.ecotoxcentre.ch/expert-service/quality-standards/proposals-for-acute-and-chronic-quality-standards/>. Accessed: November 30, 2016.
12. FDA. 2012. Finding of No Significant Impact. NDA 205-352. Aleve® PM (naproxen sodium, diphenhydramine HCl) Tablets. Food and Drug Administration (FDA),. United States of America: Report nr. 205352Orig1s000.
13. LIF (Pharmaceutical Service AB). Fass - Allmänhet. Webpage. <http://www.fass.se/LIF/startpage>: <http://www.fass.se/LIF/startpage>. Accessed: May 9, 2016.
14. Straub JO, Stewart KM. 2007. Deterministic and probabilistic acute-based environmental risk assessment for naproxen for Western Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26: 795–806.
15. Boxall ABA, Keller VDJ, Straub JO, Monteiro SC, Fussell R, Williams RJ. 2014. Exploiting monitoring data in environmental exposure modelling and risk assessment of pharmaceuticals. *Environment International* 73: 176-185.
16. Murray-Smith RJ, Coombe VT, Grönlund MH, Waern F, Baird JA. 2012. Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: an environmental quality standard approach. *Integrated Environmental Assessment and Management* 8: 320–330.
17. ChemAxon Ltd. 2016. MarvinSketch (computer program). Version 16.10.24.0. Budapest, Hungary: ChemAxon.
18. Trautwein C, Kümmerer K. 2011. Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug Metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product Guanylurea. *Chemosphere* 85: 765-773.
19. RIVM. 2016. Risico's van stoffen. Webpage. <https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/>: <https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/>. Accessed: November 30, 2016.
20. Moermond CTA, Smit CE. 2016. Derivation of water quality standards for carbamazepine, metoprolol, and metformin and comparison with monitoring data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35: 882-888.
21. ECHA. REACH - registered substances. Registration dossier. Webpage. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>. Accessed: August 10, 2016.
22. Ortiz de García SA, Pinto GP, García-Encina PA, Irusta-Mata R. 2014. Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment plants. *Ecotoxicology* 23: 1517–1533.

23. Oakes KD, Coors A, Escher BI, Fenner K, Garric J, Gust M, Knacker T, Küster A, Kussatz C, Metcalfe CD, Monteiro S, Moon TW, Mennigen JA, Parrott J, Péry ARR, Ramil M, Roennefahrt I, Tarazona JV, Sánchez-Argüello P, Ternes TA, Trudeau VL, Boucard T, Van Der Kraak GJ, Servos MR. 2010. Environmental risk assessment for the serotonin re uptake inhibitor fluoxetine: Case study using the European risk assessment framework. *Integrated Environmental Assessment and Management* 6: 524-539.
24. Schelstraete G. 2016. The relevance of non-standard toxicity endpoints for assessing Dutch surface water quality: the case of fluoxetine. Open University, The Netherlands.
25. UBA, 2016. EQS Datasheet Environmental Quality Standard Ibuprofen. UBA, Dessau, Germany.
26. Box KJ, Corner JEA. 2008. Using measured  $pK_a$ , LogP and solubility to investigate supersaturation and predict BCS class. *Current Drug Metabolism* 9: 869-878.
27. Van der Aa NGFM, Van Vlaardingen PLA, van Leeuwen LC, Post M. 2011. Assessment of potential risks of 11 pharmaceuticals for the environment: Using environmental information from public databases. RIVM rapport 601711003. RIVM, Bilthoven.

## Bijlage D: Gegevens in Fass.se voor bloedsuikerverlagende middelen

Acarbose	geen gegevens
Alogliptine	geen gegevens
Linagliptine	persistent, niet PBT, PNEC = 320 µg/L
Saxagliptine	geen gegevens
Sitagliptine	persistent, niet PBT, PNEC = 84 µg/L
Vildagliptine	zeer persistent, niet PBT, PNEC = 560 µg/L
Repaglinide	wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd; potentieel persistent, niet PBT, PNEC = 34 µg/L
Glibenclamide	geen gegevens
Gliclazide	geen gegevens
Glimepiride	potentieel persistent, bioaccumulerend, potentieel PBT, PNEC = 3,1 µg/L
Pioglitazon	geen gegevens
Exenatide	geen gegevens
Dulaglutide	geen gegevens; geen milieubeoordeling want peptide
Liraglutide	geen gegevens; geen milieubeoordeling want peptide
Lixisenatide	geen gegevens; geen milieubeoordeling want peptide
Canaglifozine	matig afbreekbaar, niet PBT, PNEC = 56 µg/L
Dapagliflozine	matig afbreekbaar, niet PBT, PNEC = 100 µg/L
Empagliflozine	redelijk afbreekbaar, niet PBT, PNEC = 240 µg/L

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*