



Opkomende perceptie van het belang van milieueffectbeoordeling van geneesmiddelen

Michel De Jonghe, médecine généraliste ; centre académique de médecine générale, UCLouvain

Dit editoriaal sluit aan bij de gesprekken die ik heb gevoerd met studenten van de aanvullende masteropleiding in de algemene geneeskunde aan de UCLouvain. Ze lieten me weten dat ze verbaasd waren dat Minerva nog nooit een topic had behandeld dat vandaag voor hen centraal staat, namelijk duurzame ontwikkeling. Ze vertelden me dat ze zich, als gezondheidswerkers, verantwoordelijk voelen voor dit aspect van de geneeskunde. Ze vroegen zich af waarom Minerva nooit stilstaat bij deze bezorgdheid. Ik kon alleen maar antwoorden dat dit niet tot de doelstellingen van Minerva behoorde. Gênant.

De onderstaande informatie is geenszins volledig. Zij is er hoogstens op gericht het kader in herinnering te brengen waarin een geneesmiddel op de markt wordt gebracht. Vervolgens gaan we meer specifiek in op de vermindering van residuen van geneesmiddelen in ons water, dat een klein onderdeel vormt van het thema duurzame ontwikkeling in verband met gezondheid, maar dat het voordeel heeft goed gedocumenteerd en gereguleerd te zijn. Bovendien is er reeds onderzoek naar gedaan. De redactie van Minerva hoopt dat deze inleiding tot een debat zal leiden.

FAGG (1)

*"In de nationale procedure wordt de aanvraag voor een VHB (Vergunning voor het in de handel brengen) door de aanvrager ingediend bij het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, het FAGG. De Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH) benoemt de beoordelaars van de dossiers en hun verslag wordt voor advies aan de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik voorgelegd. Het CGH is dus het wetenschappelijk orgaan binnen het FAGG en is opgericht om advies te geven over aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen, over het beschikbaar stellen van geneesmiddelen aan patiënten en over wetenschappelijke vraagstukken in verband met geneesmiddelen. De Commissie beslist over de **kosten-batenafweging** van een geneesmiddel, gebaseerd op drie criteria: werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van het geneesmiddel. Na een beoordeling ontvangt de aanvrager de beslissing van de minister of zijn afgevaardigde. Na een positieve beoordeling ontvangt de aanvrager een nationale VHB (die genummerd is)".*

Als we naar de wet kijken, vinden we de volgende vermeldingen: Art 5 § 2 "De aanvraag van een VHB omvat [...] 4) de beoordeling van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden. Dit effect wordt bestudeerd en per geval worden specifieke bepalingen overwogen om deze te beperken; [...] 8) de toelichting op de voorzorgs- en veiligheidsmaatregelen die bij [...] de verwijdering van de afvalstoffen genomen moeten worden, alsook een indicatie van de mogelijke risico's die het geneesmiddel voor het milieu kan inhouden". We vonden veel juridische verduidelijkingen in verband met veiligheid en bewaking van geneesmiddelen.

Op dit punt moeten we opmerken dat de begrippen werkzaamheid en veiligheid centraal staan bij Minerva, wanneer zij in de oorspronkelijke studies als uitkomstmaten vermeld worden. De waargenomen resultaten worden beoordeeld aan de hand van strenge methodologische criteria, zodat de voordelen/risico's van de besproken moleculen zo goed mogelijk tegen elkaar afgewogen kunnen worden. De laatste jaren hebben wij gemerkt dat in oorspronkelijke studies ook vaak het begrip zorggerelateerde kwaliteit van leven als uitkomstmaat wordt toegevoegd. Zorgverstrekkers en patiënten hebben echter onvoldoende zicht op de effecten van geneesmiddelen op het leefmilieu.

GGO's

Bij GGO's (genetisch gemodificeerde organismen) ligt het enigszins anders.

Eerste vraag: **worden GGO's gebruikt door artsen, apothekers of patiënten?**

De **Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (DBB)**, een van de diensten van [Sciensano](#), herinnert ons eraan dat "in 2005 de eerste aanvraag is ingediend bij het EMA voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat uit een GGO bestaat" (2). De FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de

Voedselketen en Leefmilieu preciseert: "Dit geldt met name voor het 'recombinante' type insuline (...) dat in 1982 op de markt kwam en het eerste product was dat met behulp van gentechnologie werd ontwikkeld. Een eerste genetisch gemodificeerd vaccin (tegen hepatitis B), vervaardigd in België, volgde en is sinds 1986 beschikbaar" (2). In beide voorbeelden zijn de werkzame stoffen in de geneesmiddelen afgeleid van GGO's, maar zijn zij zelf geen levende GGO's. In 2019 was voor 10 GGO-geneesmiddelen op Europees niveau een VHB verleend. De FOD meldt ook dat er steeds meer sprake is van het gebruik van transgene planten en dieren (GGO's) voor de productie van moleculen met therapeutische eigenschappen (bijvoorbeeld vaccins op basis van dierlijke melk) (2).

Tweede vraag: wat zijn de kennisgevingspecificaties voor het in de handel brengen van GGO's bevattende geneesmiddelen?

De Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (DBB) schrijft op zijn website (3):

"Om in de Europese Unie op de markt gebracht te worden, moet ieder geneesmiddel afkomstig uit de biotechnologie (dus ook geneesmiddelen die GGO's bevatten of eruit bestaan) een toelating krijgen van de Europese Commissie, op advies van het EMA (European Medicines Agency)" na een [gecentraliseerde procedure](#) gedefinieerd in [Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#). Op dit punt dient te worden opgemerkt dat indien de toelating gegeven wordt, zij meteen geldig is voor alle lidstaten van de EU.

De registratieaanvraag wordt beoordeeld aan de hand van wetenschappelijke criteria inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het betrokken geneesmiddel. "Voor ieder dossier wordt de evaluatie gecoördineerd door een rapporteur en een co-rapporteur, aangeduid door het CHMP ("[Committee for Medicinal Products for Human Use](#)" - CHMP), het CVMP ("[Committee for Medicinal Products for Veterinary Use](#)" - CVMP) of het CAT ("[Committee for Advanced Therapy](#)" - CAT)". Aan de aanvrager kunnen vragen worden gesteld. Na diens antwoorden ontvangen te hebben, wordt het finaal beoordelingsrapport ter evaluatie voorgelegd aan het overeenkomend comité van het EMA. De kosten-batenanalyse van het gebruik van het geneesmiddel wordt beoordeeld; indien deze beoordeling positief is, "wordt die aan de Commissie overgemaakt, die dan de uiteindelijke beslissing neemt". Ook hier moet men opmerken dat de beoordeling is toegespitst op de kosten-batenafweging, d.w.z. op criteria inzake kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. De DBB stelt echter: "De geneesmiddelen die GGO's bevatten of eruit bestaan, vormen een bijzonder reglementair geval, door de wederzijdse bepalingen aanwezig in [Richtlijn 2001/18/EG](#) (art. 12.2) en [Verordening \(EG\) 726/2004](#) (art. 6.2 en 6.3). In dit geval moet de aanvraag vergezeld zijn van een **risicobeoordeling voor het leefmilieu (ERA)**. De ERA is niet van toepassing op geneesmiddelen die vanuit GGO's geproduceerd werden. In België is het de Adviesraad voor Bioveiligheid (ARB), met de ondersteuning van externe experts en van de DBB, die deze analyse uitvoert.

Wat betekent risicobeoordeling voor het leefmilieu (ERA)?

"De ERA betreft de risico's voor de biotische omgeving, alsook de eventuele risico's van het GGO voor de naasten van de patiënt of het verzorgend personeel, en voor de volksgezondheid. In dit deel van het rapport worden ook de eventuele mankementen van de ERA opgelijst, en worden, indien nodig, vragen voor de kennisgever gesuggereerd". Aan het eind van de procedure is het de ARB die voor elk beoordelingsverslag een advies uitbrengt aan het EMA (3).

Wie maakt zich zorgen over de effecten van geneesmiddelen op het leefmilieu?

De problematiek van de effecten van geneesmiddelen op het leefmilieu is aan de orde gesteld door biologen en beheerders van water- en bodemkwaliteit: "Door mens en dier geconsumeerde geneesmiddelen worden in de vorm van moedermoleculen en metabolieten in het milieu uitgescheiden. Dankzij krachtige analyseapparatuur worden deze residuen nu in zeer lage concentraties in het aquatisch milieu opgespoord. De ontdekking van de alomtegenwoordigheid van deze chemische stoffen in het milieu heeft geleid tot een nieuwe bezorgdheid, waarvoor de term 'opkomende perceptie' meer op zijn plaats is dan 'opkomend risico'" (4).

De Franse Algemene raad voor milieu en duurzame ontwikkeling herinnert er in een verslag van 2010 aan dat "Deze moleculen geen onschadelijke chemische stoffen zijn: de moedermoleculen zijn ontworpen en vervaardigd om een activiteit te hebben op levende materie. Zo wijzigen zij door hun farmacologische eigenschappen de biologische mechanismen van de doelorganismen (de doelsoorten), en kunnen zij ook tot doel hebben virussen, bacteriën, schimmels, parasieten (protozoa, helminten, geleedpotigen, enzovoort) te doden. Deze moedermoleculen en sommige van hun metabolieten kunnen derhalve inwerken op de biologische mechanismen van niet-doelsoorten, zoals die van de flora en fauna die het aquatisch milieu en de bodem bewonen en permanent aan deze moleculen worden blootgesteld" (4). De auteurs noemen drie klassieke voorbeelden die de ecotoxiciteit van residuen van geneesmiddelen illustreren: geneesmiddelen tegen kanker met carcinogene, mutagene en genotoxische eigenschappen zijn potentieel zeer gevaarlijk voor de flora en fauna die er permanent aan worden blootgesteld;

natuurlijke en synthetische oestrogenen kunnen effecten hebben die leiden tot fysiologische wijzigingen in de voortplanting van dieren in het aquatisch milieu (vissen, vogels, zeezoogdieren, enzovoort); er is aangetoond dat residuen van sommige antibiotica bij zeer lage doses toxisch zijn voor algen en het is niet uitgesloten dat zij de selectie van resistente bacteriën bevorderen door een selectiedruk uit te oefenen op bacteriën in het leefmilieu (4). Ondanks deze erkende feiten worden de farmaceutische industrie en de artsen gezien als de actoren die zich het minst betrokken voelen bij de milieueffecten van geneesmiddelen (5). De uitkomstmaten van de oorspronkelijke studies beoordelen de werkzaamheid en veiligheid van de moleculen. Werkzaamheid is het symbool van de zorg. De bekwaamheid van de arts wordt beoordeeld op basis van diens doeltreffendheid. Artsen streven ook naar zo weinig mogelijk nadelige gevolgen voor de patiënt, zowel op korte als lange termijn. Ten slotte is de laatste jaren ook de gezonde levenskwaliteit een vaak gebruikte uitkomstmaat geworden. In 2022 zijn dit de hoofdpunten die met de patiënt worden besproken. Apothekers voelen zich meer betrokken bij deze problematiek omdat zij betrokken zijn bij de recyclage van geneesmiddelen (5).

Hoe kan de perceptie van zorgverstrekkers over de effecten van geneesmiddelen op het leefmilieu worden verbeterd?

In 2015 werd reeds een kwalitatieve studie bij artsen, apothekers en patiënten uitgevoerd om dit onderwerp te onderzoeken. Opleiding, opvoeding, bewustmaking en communicatie zijn uiteraard de hoekstenen van deze doelstelling (5). Mogen we ervan dromen dat in de oorspronkelijke studies het milieueffectcriterium wordt opgenomen in de opzet van de studies en in de publicatie van de resultaten? Dat zou ideaal zijn! En voor Minerva zou het een gelegenheid zijn om dit onderwerp geregeld aan bod te laten komen. Het zou er ook voor zorgen dat deze uitkomstmaat wordt onderwezen. Het is ongetwijfeld de maatschappelijke verantwoordelijkheid van zorgverstrekkers en faculteiten om deze ontwikkeling te eisen. Een ander voordeel van een dergelijke aanpak is dat dit het onderzoek op dit gebied zou versterken. In het hierboven geciteerde kwalitatieve onderzoek wordt gesteld dat *"het overbruggen van milieu en gezondheid en multidisciplinariteit in het onderzoek belangrijke elementen zijn voor succesvol onderzoek en begrip van deze complexe mechanismen. Gezondheids- en milieuwerkers noemen de ontwikkeling van het onderzoek van essentieel belang voor de vermindering van residuen van geneesmiddelen in ons water, want om te kunnen handelen, moet men eerst begrijpen en dus weten."* (5).

Verbetering van de geneesmiddelenpraktijken (productie, distributie, verstrekking, voorschrijven, verbruik, verwijdering en recyclage) is een andere hefboom die is vastgesteld om de milieueffecten van geneesmiddelen te verminderen. Een interessant punt is de nadruk die wordt gelegd op het belang van de vertrouwensrelatie tussen de zorgverstrekker en de patiënt (5). Om een vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt te bevorderen, besprak Minerva een systematische review met meta-analyse van methodologisch correct uitgevoerde, gerandomiseerde gecontroleerde studies, waaruit bleek dat beslissingsondersteuning leidt tot betere informatie over patiënten, meer kennis van hun waarden en voorkeuren (bewijs van hoge kwaliteit) (6,7). Ook bleek dat beslissingsondersteuning tot een actievare rol van patiënten bij het nemen van een beslissing kan leiden en tot een betere inschatting door patiënten van de werkelijke risico's van de verschillende strategische opties (bewijs van gemiddelde kwaliteit). Op basis van de resultaten van deze systematische review kon echter geen uitspraak worden gedaan over de vraag welk type beslissingsondersteuning het meest doeltreffend is of in welke context het beste resultaat wordt bereikt. In deze systematische review is de kwestie van duurzame ontwikkeling inzake gezondheid geenszins aan de orde gekomen, maar het is te hopen dat de beslissingsondersteuningstools ook met deze parameter rekening zullen kunnen houden. Het is ook van essentieel belang de recyclage van geneesmiddelen te verbeteren door de samenwerking tussen patiënten, apothekers en de overheid te bevorderen. Ook bewustmaking van de milieueffecten van geneesmiddelen kan een denkspoor zijn. Dat kan bijvoorbeeld met een logo op de doos of een opschrift op de bijsluiter (6). Ten slotte zijn ook water- en bodemzuivering en adequate wetgeving natuurlijk onmisbare hulpmiddelen.

Samenvattend kan worden gesteld dat de opkomende perceptie van de milieueffecten van geneesmiddelen bij zorgverstrekkers en in het bijzonder bij huisartsen in opleiding, een reële kans biedt om een proces te versterken dat bij politici en actoren op het vlak van water- en bodemzuivering reeds goed verankerd is. Zorgverstrekkers spelen een belangrijke rol bij de beslissing welke geneesmiddelen aan de patiënten worden gegeven en het is hun maatschappelijke verantwoordelijkheid om deze kwestie publiekelijk aan te kaarten. De eis dat de milieueffecten van geneesmiddelen een even belangrijke uitkomstmaat worden als deze die betrekking hebben op de werkzaamheid, de veiligheid en de levenskwaliteit binnen de zorg, zou een ideale manier zijn om gezondheidswerkers in staat te stellen deze kwestie met hun patiënten te bespreken op basis van evidence-based gegevens. Ten slotte blijkt uit dit onderwerp hoe belangrijk het is dat het effect van het beleid op gezondheid globaal en multidisciplinair wordt benaderd.

Referenties

1. FAGG. Nationale procedure: Algemene informatie. Url: https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/procedures_vhb/Registratie_procedures/Nationale_Procedure/Algemene_Informatie (geraadpleegd op 27/05/2022).
2. FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Genetisch gewijzigde organismen? 30/03/2016. Url: <https://www.health.belgium.be/nl/dieren-en-planten/planten/genetisch-gemodificeerde-organismen-ggo/ggos-en-wetgeving-algemeenheden> (geraadpleegd op 27/05/2022).
3. Belgian Biosafety Server. Kennisgevingsprocedures voor het in de handel brengen van GGO-geneesmiddelen. Url: <https://www.biosecurite.be/content/procedure-de-notification-pour-la-commercialisation-de-medicaments-ogm> (geraadpleegd op 27-05-2022).
4. Conseil général de l'environnement et du développement durable. Rapport n° : 007058-01. Médicament et environnement. Bouvier M, Durand F, Guillet R. La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. Novembre 2010. (geconsulteerd op 27/05/2022).
5. Mettoux-Petchimoutou A-P. Sept leviers pour réduire à la source les médicaments SHF, dans « Les polluants émergents : de nouveaux défis pour la gestion des eaux souterraines ? 19-20 mai 2016, Orléans ». Url :
6. Delvaux N, Aertgeerts B. Keuzehulpen voor 'shared decision making'. Minerva 2018;17(6):79-83.
7. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5