



ALTERRA

WAGENINGEN UR

Nieuwe verontreinigingen in de bodem

Een verkennende literatuurstudie naar de mogelijke risico's van
hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen

J. Lahr

Alterra-rapport 1619, ISSN 1566-7197



Nieuwe verontreinigingen in de bodem

Nieuwe verontreinigingen in de bodem

**Een verkennende literatuurstudie naar de mogelijke risico's van
hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen**

J. Lahr

Alterra-rapport 1619

Alterra, Wageningen, 2007

REFERAAT

Lahr, J., 2007. *Nieuwe verontreinigingen in de bodem. Een verkennende literatuurstudie naar de mogelijke risico's van hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen*. Wageningen, Alterra, Alterra-rapport 1619. 80 blz.; 3 fig.; 3 tab.; 214 ref.

In het rapport worden de resultaten gepresenteerd van een verkennende studie van de wetenschappelijke literatuur naar het voorkomen en de mogelijke risico's van hormoonverstorende stoffen (inclusief hormonen) en diergeneesmiddelen in het bodemmilieu. De landbouw kan hierbij zowel veroorzaker als ontvanger van de verontreinigingen en de daarmee gepaard gaande risico's zijn. De belangrijkste conclusie is dat er nog veel onbekend is over het voorkomen van deze stoffen in de bodem. Dit komt vooral doordat er zeer weinig metingen zijn verricht. Omdat er geen inzicht bestaat in de concentratieniveaus en ook nauwelijks in de effecten, zijn de risico's van deze stoffen voor bodemgezondheid, voedselkwaliteit en de gezondheid van landbouwhuisdieren moeilijk in te schatten. Verder is de omvang van de verontreiniging met de meeste van deze stoffen onbekend en kan dus de schaal van de problematiek moeilijk worden vastgesteld. Op basis van het gevondene in de literatuur kan van een aantal mogelijke verontreinigingsscenario's met hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen echter wel worden aangegeven of deze meer of minder risicovol zijn. Deze worden in het rapport besproken.

Trefwoorden: literatuurstudie, milieu, nieuwe verontreinigingen, hormonen, hormoonverstorende stoffen, diergeneesmiddelen, risicobeoordeling, bodem, bodemkwaliteit, bodemverontreiniging, diergezondheid, voedselkwaliteit

ISSN 1566-7197

Dit rapport is digitaal beschikbaar via www.alterra.wur.nl. Een gedrukte versie van dit rapport, evenals van alle andere Alterra-rapporten, kunt u verkrijgen bij Uitgeverij Cereales te Wageningen (0317 46 66 66). Voor informatie over voorwaarden, prijzen en snelste bestelwijze zie www.boomblad.nl/rapportenservice

© 2007 Alterra
Postbus 47; 6700 AA Wageningen; Nederland
Tel.: (0317) 474700; fax: (0317) 419000; e-mail: info.alterra@wur.nl

Foto omslag: xxxx ©

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Alterra.

Alterra aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Inhoud

Woord vooraf.....	7
Samenvatting.....	9
1 Inleiding	15
1.1 Wat zijn nieuwe verontreinigingen?	15
1.2 LNV & nieuwe verontreinigingen	17
1.3 Doelstelling & afbakening	17
1.4 Aanpak	18
1.5 Leeswijzer	18
2 Hormoonverstorende stoffen	19
2.1 Achtergrond	19
2.2 Soorten stoffen & werking	20
2.3 Bronnen & blootstellingroutes	24
2.3.1 Atmosferische depositie	24
2.3.2 Uitscheiding door landbouwhuisdieren	25
2.3.3 RWZI effluent & zuiveringslib	27
2.3.4 Compost & vast afval	27
2.3.5 Berekening met oppervlaktewater	27
2.4 Voorkomen en lotgevallen in milieu & voedselketens	28
2.4.1 Mest & urine	28
2.4.2 Bodem	29
2.4.3 Oppervlakte- & grondwater (via de bodem)	31
2.4.4 Gewassen & landbouwhuisdieren	32
2.4.5 Humane voeding	33
2.5 Risico's	34
2.5.1 Bodembiodiversiteit & bodemprocessen	34
2.5.2 Gezondheid van landbouwhuisdieren	35
2.5.3 Gezondheid van mensen	36
3 Diergeneesmiddelen	39
3.1 Achtergrond	39
3.2 Soorten stoffen & gebruik	40
3.3 Voorkomen en lotgevallen in milieu en voedselketens	42
3.3.1 Mest & urine	42
3.3.2 Bodem	44
3.3.3 Oppervlakte- & grondwater (via de bodem)	45
3.3.4 Gewassen & humane voeding	45
3.4 Risico's	46
3.4.1 Bodembiodiversiteit en bodemprocessen	46
3.4.2 Resistentie tegen antibiotica	49
4 Algemene discussie & conclusies	53
4.1 Hormoonverstorende stoffen	53
4.2 Diergeneesmiddelen	55
5 Kennislacunes	59

5.1	Hormoonverstorende stoffen	59
5.2	Diergeneesmiddelen	60
	Literatuur	63

Woord vooraf

Dit rapport is geschreven in opdracht van het Ministerie van LNV, Beleidsondersteunend Onderzoek (BO) cluster 'Vitaal Landelijk Gebied', Thema 'Bodem' (BO-01-002). De literatuurstudie werd uitgevoerd door Joost Lahr van Alterra (Centrum Ecosystemen). Contactpersoon namens het Ministerie van LNV was Rob Theelen (Directie Voedsel en Diergezondheid) en het onderzoek werd verder begeleid door een contactgroep waarin tevens zitting hadden Marian Hopman (Directie Platteland), Jan Huinink (Directie Kennis) en Jep Karres (Directie Natuur, tot begin 2007).

Dank aan Nico van den Brink (Alterra) voor het kritisch doornemen van het manuscript en aan het personeel van Bibliotheek De Haaff in Wageningen voor de ondersteuning bij de literatuurrecherches.

Samenvatting

In dit rapport worden de resultaten gepresenteerd van een verkennende studie van de wetenschappelijke literatuur naar het voorkomen en de mogelijke risico's van hormoonverstorende stoffen (inclusief natuurlijke hormonen) en diergeneesmiddelen in het bodemmilieu. De landbouw kan hierbij zowel veroorzaker als ontvanger van de verontreinigingen en de daarmee gepaard gaande risico's zijn. De risico's voor bodemkwaliteit, diergezondheid en voedselveiligheid staan centraal.

Belangrijkste conclusies

De belangrijkste conclusie is dat er nog veel onbekend is over het voorkomen van deze stoffen in de bodem. Dit komt vooral doordat er zeer weinig metingen zijn verricht. Omdat er geen inzicht bestaat in de concentratieniveaus en ook nauwelijks in de effecten, zijn de risico's van deze stoffen voor bodemgezondheid, voedselkwaliteit en de gezondheid van landbouwhuisdieren moeilijk in te schatten. Verder is de landelijke omvang van de verontreiniging met de meeste van deze stoffen onbekend en kan dus de schaal van de problematiek moeilijk worden vastgesteld. Op basis van de literatuur is van een aantal mogelijke verontreinigingsscenario's met hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen echter bij benadering aan te geven of deze meer of minder risicovol zijn. Deze worden in de volgende alinea's samengevat. Een voorbeeld van een situatie met mogelijk verhoogde risico's is het gebruik van diergeneesmiddelen tegen wormen in vee. Deze ontwormingsmiddelen komen via de mest in het milieu en zijn giftig voor insecten die mest helpen afbreken. In de laatste paragraaf van deze samenvatting worden de belangrijkste kennislacunes benoemd en aanbevelingen gedaan om deze lacunes op te vullen.

Aandachtsstoffen

'Nieuwe verontreinigingen' zijn stoffen die niet of niet volledig zijn gereguleerd en waarvan de risico's in het milieu vaak onbekend zijn. Nieuwe verontreinigingen komen in de aandacht te staan doordat hun aanwezigheid in het milieu recent pas is aangetoond, wanneer het gebruik van de stoffen toeneemt of doordat er nieuwe gegevens over de toxiciteit bekend worden. Bekende groepen nieuwe verontreinigingen van de laatste jaren zijn hormoonverstorende stoffen en diergeneesmiddelen. Daar richt deze studie zich ook op. Onder hormoonverstoorders schaaft men zowel natuurlijke hormonen, plantaardige stoffen met een hormonale werking (bijvoorbeeld fyto-oestrogenen), synthetische hormonen (zoals 'de pil') en synthetische stoffen die de hormoonhuishouding verstoren. Deze laatste groep chemische verbindingen bevat onder andere weekmakers (ftalaten), detergenten (alkylfenolen/alkylfenoethoxylaten) en gebromeerde vlamvertragers. Antibiotica, ontwormingsmiddelen en middelen tegen een bepaalde darmparasiet (coccidiostatica) zijn de bekendste en meest gebruikte werkzame groepen diergeneesmiddelen. Aan nieuwe verontreinigingen is vooral door het waterbeleid en

wateronderzoek veel aandacht besteed. Vanuit de bodemwereld is er minder naar deze stofgroepen gekeken.

Risico's van hormoonverstorende stoffen in de bodem

Er bestaat nauwelijks kennis over de gehalten van hormonen en hormoonontregelaars in de bodem. Alleen van ftalaten is gevonden dat ze in Nederland op veel plaatsen in de bodem voorkomen, maar hierbij zijn enige twijfels over de analysemethode. Uit de literatuurscan blijkt dat ook andere hormoonverstorende stoffen in de bodem terecht kunnen komen. Gebromeerde vlamvertragers bereiken de bodem via depositie van regenwater, evenals ftalaten en alkylfenolen. Mest en urine van landbouwhuisdieren bevat natuurlijke oestrogene (vrouwelijke) en androgene (mannelijke) hormonen. Deze komt via grazend vee direct in weilanden terecht of wordt als drijfmest in de bodem geïnjecteerd. Kippenmest en varkensmest worden als meststof in de akkerbouw toegepast.

Veel natuurlijke hormonen en ook sommige synthetische hormoonverstoorders breken redelijk tot goed af in de bodem onder aerobe omstandigheden. Onder anaerobe condities vindt afbraak echter nauwelijks of veel langzamer plaats. Er is dus mogelijk een langzame afbraak van deze verbindingen in gebieden met hoge grondwaterstanden. Daarnaast bestaat de kans dat de hormonen uitspoelen naar het grondwater. Het uitlooggedrag van deze verbindingen is echter niet voldoende onderzocht.

Andere in de internationale literatuur vaak genoemde bronnen van natuurlijke hormonen en hormoonverstoorders zijn zuiveringsslib van rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's), effluenten van rwzi's en effluenten en afval uit de (intensieve) veehouderij. In veel landen worden zuiveringsslib en effluenten op het land gebracht. In Nederland is dit echter geen gangbare praktijk. De belasting van de bodem met synthetische hormoonverstorende stoffen die vooral gevonden worden in rwzi's (alkylfenolen en alkylfenoethoxylaten, bisfenol-A, bepaalde ftalaten, gebromeerde vlamvertragers) is via deze route dus mogelijk gering. In Nederland wordt echter wel bagger op de kant gezet. Indien deze bagger afkomstig is van plaatsen dichtbij het lozingspunt van een rwzi of dichtbij een riooloverstort, zou dit lokaal aanleiding kunnen geven tot belasting van de landbodem met hormonen en hormoonverstoorders.

Wanneer hydrofobe en persistente hormoonverstorende stoffen zoals gebromeerde vlamvertragers in de bodem voorkomen, kan in principe ook doorvergiftiging naar dieren hoger in de voedselketen plaats vinden. Hier is zeer weinig over gepubliceerd in vergelijking met bijvoorbeeld PCB's die deels dezelfde eigenschappen hebben. In één studie is aangetoond dat egels hoge niveaus gebromeerde vlamvertragers bevatten. Egels eten onder meer regenwormen en die nemen weer verontreinigingen uit de bodem op.

Het is dus aannemelijk dat hormoonverstorende stoffen op en in de bodem terecht komen. Hier leven vele soorten organismen die soms nuttige functies vervullen voor

de ecologie en de landbouw. De effecten van hormonen en hormoonverstoorders in dit terrestrische milieu zijn echter nauwelijks onderzocht.

Uit de literatuurscan bleek dat mensen en dieren via het voedsel worden blootgesteld aan hormoonverstoorders. Maar er is weinig kennis over de effecten hiervan op de gezondheid van mensen en dieren. De rol van de bodem als doorgeefluik binnen de voedselketen is onbekend.

Risico's van diergeneesmiddelen in de bodem

De meest gebruikte en ook meest bestudeerde groepen diergeneesmiddelen zijn de antiparasitica (merendeels ontwormingsmiddelen), de antibiotica en de coccidiostatica (gebruikt tegen bepaalde parasieten in pluimvee, kalveren en biggen). Diergeneesmiddelen komen vooral in het milieu via de mest en urine van dieren.

In de bodem gedragen de diverse diergeneesmiddelen zich verschillend. Sommigen hechten zich sterk aan bodemdeeltjes terwijl anderen snel uitspoelen. De mate waarin de middelen in mest en in de bodem worden afgebroken verschilt eveneens sterk tussen verbindingen en is afhankelijk van de lokale omstandigheden. Uiteindelijk breken de meeste middelen in de bodem af. Aerobe afbraak is de meest gangbare wijze van degradatie. Ondanks de vele studies naar diergeneesmiddelen in het milieu is er zeer weinig informatie beschikbaar over de (begin)concentraties van deze stoffen in de bodem, en zeker niet uit Nederland.

Over diergeneesmiddelen in gewassen en in humane voeding is geen wetenschappelijke informatie aangetroffen. In hoeverre contaminatie optreedt en of de routes via de bodem kunnen lopen is niet duidelijk. Besmetting met diergeneesmiddelen in het milieu is in principe mogelijk. Residuen van diergeneesmiddelen in dierlijke voedingsproducten kunnen echter ook het gevolg zijn van toediening aan de dieren zelf of van applicaties via het voer. Dit is misschien waarschijnlijker.

Van ontwormingsmiddelen, en met name van de zogenaamde 'macrocyclische lactonen', is uitgebreid gedocumenteerd dat zij bij veterinair gebruik toxische effecten veroorzaken op de ongewervelde mestfauna. Dit leidt tot soortenverschuivingen en het verdwijnen van deze dieren uit de mest. Omdat de mestfauna de afbraak van mest stimuleert, kan dit proces hierdoor onder bepaalde omstandigheden sterk worden vertraagd. Dit effect is echter afhankelijk van de toedieningswijze en milieuomstandigheden. De ecologische gevolgen van deze middelen voor het milieu kunnen verminderd worden door risicoreducerende maatregelen in de sfeer van het gebruik en het kuddebeheer.

Antibiotica veroorzaken in de bodem waarschijnlijk weinig directe effecten op planten en bodemdieren. Er is echter veel te weinig bekend over de concentraties van antibiotica in de bodem en grondwater. Het risico van antibiotica in de bodem is op het eerste gezicht het grootst voor micro-organismen. De laatste jaren is daarom onderzoek gedaan naar de effecten op bacteriegemeenschappen en microbiële

processen zoals bodemrespiratie. Uit deze resultaten blijkt echter dat er voor een aantal bekende antibiotica misschien weinig effecten te verwachten zijn bij milieurelevante concentraties. Maar mogelijk zijn andere bodemprocessen zoals nitrificatie gevoeliger.

Het grootste gezondheidsprobleem door diergeneesmiddelengebruik is resistentieontwikkeling. Het is in diverse studies aangetoond dat resistentiegenen na de uitscheiding van mest in de bodem worden gevonden en daar kortere of langere tijd aanwezig blijven. Het is niet precies bekend waar deze resistentie ontstaat, in het vee of in de bodem zelf. Het is ook vrijwel onbekend wat het belang is van de bodem als mogelijk reservoir van resistentie in het milieu, van waaruit de resistentie in de voedselketen of in andere milieucompartimenten terecht kan komen. De EU heeft vanwege het resistentiegevaar het gebruik van antibiotica als groeipromotoren per 2006 volledig uitgebannen. Naar verwachting neemt de blootstelling van de bodem aan antibiotica hierdoor af maar stopt deze niet. Het therapeutische gebruik van antibiotica neemt in Nederland thans sterk toe.

Kennislacunes & aanbevelingen

De literatuurstudie wees uit dat er zeer veel onbekend is over het voorkomen van nieuwe verontreinigingen in de bodem en de mogelijke ongewenste effecten. Er zou dus meer aan de monitoring van deze stoffen in de bodem moeten worden gedaan en hierbij dient ook goed naar het grondwater en de emissiebronnen gekeken te worden, inclusief het gedrag van stoffen in de mestopslag en de lotgevallen na injectie van drijfmest in de bodem.

Verder is een aantal belangrijke kennislacunes op te vullen als we de risico's van hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen nader willen bepalen. Gezien de ernst en waarschijnlijkheid van de mogelijke risico's verdienen de volgende onderwerpen prioriteit:

- *Bioaccumulatie van persistente hormoonverstoorders* zoals gebromeerde vlamvertragers en bepaalde ftalaten in terrestrische voedselketens. Gebromeerde vlamvertragers zoals PBDE's gedragen zich vergelijkbaar als de aan deze stoffen verwante maar veel bekendere PCB's. Nu de concentraties van gebromeerde vlamvertragers wereldwijd in verschillende milieucompartimenten toenemen, is er behoefte aan meer kennis over het gedrag en de effecten van deze stoffen in de bodem en aan meer inzicht in de risico's voor ecologie, diergezondheid en voedselkwaliteit.
- *Lotgevallen en effecten van natuurlijke hormonen en diergeneesmiddelen* in de bodem. Via vee in de wei en mestinjectie komen natuurlijke mannelijke en vrouwelijke hormonen en ook diergeneesmiddelen in de bodem. Uit een klein aantal studies blijkt dat deze mogelijk snel afbreken, maar dat bijvoorbeeld testosteron en goed oplosbare antibiotica het grondwater kunnen bereiken. Dit vergt nadere studie in de Nederlandse situatie. Wat de effecten van deze stoffen op het bodemleven kunnen zijn, is zo goed als onbekend.

- *Bagger op de kant* zetten kan lokaal leiden tot belasting van de bodem met natuurlijke hormonen, synthetische hormonen en hormoonverstoorders (en overigens ook met humane geneesmiddelen, geen onderwerp van deze studie). Onderzoek op een worst case locatie kan uitwijzen hoe groot deze belasting werkelijk is en wat de mogelijke risico's zijn. Zo'n locatie is vlak na het lozingspunt van een rwzi of bij een frequente riooloverstort.
- De *ecologische effecten van ontwormingsmiddelengebruik* zijn nog niet voldoende onderzocht. Het is duidelijk dat mest die deze middelen bevat toxisch kan zijn voor mestfauna, maar het is nauwelijks bekend of dit effecten heeft op de populaties van deze insecten in het veld en op de hogere dieren die zich er mee voeden. Daarnaast is onvoldoende in beeld gebracht wat de omvang is van het ontwormingsmiddelengebruik in de Nederlandse veehouderij en in andere sectoren als ruitersport en grazers in natuurgebieden. En dus is de omvang van de problematiek onvoldoende bekend.
- *Resistentie tegen antibiotica* is een toenemend probleem en een risico voor de gezondheid van dier en mens. Resistentiegenen worden ook in de bodem aangetroffen maar de betekenis van deze bevinding dient nader te worden bepaald. Het is onduidelijk hoe en waar deze resistentie precies ontstaat en of er ook van nature al resistentiegenen in de bodem voorkomen. Deze kennis is van groot belang om de doorgifte van resistentie te voorkomen.

In hoofdstuk 5 van het rapport worden nog meer kennislacunes beschreven.

1 Inleiding

1.1 Wat zijn nieuwe verontreinigingen?

Nieuwe verontreinigingen worden in het Engels vaak aangeduid als ‘emerging substances’. Het is een relatief begrip dat toegepast wordt op een groot aantal groepen potentieel milieubezwaarlijke stoffen die recent in de belangstelling van onderzoekers en beleidsmakers zijn komen te staan en waarvan onbekend is wat de risico’s in het milieu zijn. De reden voor de belangstelling kan sterk uiteen lopen. Er is een aantal categorieën te onderscheiden:

1. *Oudere stoffen die ‘plotseling’ gedetecteerd worden.* Eigenlijk zijn bij deze categorie stoffen nog twee subcategorieën te onderscheiden. 1a. Verontreinigingen die nooit eerder zijn waargenomen omdat de monitoring en analysemethoden daar niet op waren gericht en die – al dan niet toevallig – worden opgemerkt tijdens een bredere analytische screening. Deze worden ook aangeduid als ‘vergeten stoffen’. Voorbeeld: antioxydantia, weekmakers, vlamvertragers, geurstoffen, oplosmiddelen en andere stoffen gemeten in oppervlaktewater (Barreveld *et al.*, 2001; Berbee *et al.*, 2004; Geerdink & Schrap, 2004). 1b. Stoffen waarvoor nieuwe, betere detectiemethoden zijn ontwikkeld waardoor men de aanwezigheid in het milieu opeens kan vaststellen, vaak in lage concentraties. Voorbeeld: de tientallen geneesmiddelen die worden aangetroffen in oppervlakte- en drinkwater (Mons *et al.*, 2000; Versteegh *et al.*, 2003; Sacher & Stoks, 2003; Schrap *et al.*, 2003).
2. *Echte nieuwe stoffen.* Verbindingen waarvan de productie en het gebruik relatief nieuw zijn waardoor de concentraties in het milieu en de voedselketen toenemen. Voorbeeld: gebromeerde vlamvertragers (o.a. Vethaak *et al.*, 2002); geperfluoreerde verbindingen die worden gebruikt om materialen vuilafstotend en vetvrij te maken (Hekster *et al.*, 2002; Schrap *et al.*, 2004).
3. *Nieuwe kennis over effecten van oudere stoffen.* Stoffen waarvan wel bekend was dat ze werden gebruikt en in het milieu of de voedselketen voorkwamen maar waarvan de risico’s door onvoldoende kennis over de werking en de toxiciteit onderschat werden. Voorbeeld: asbest.
4. *Onbekende stoffen die effecten veroorzaken.* Stoffen waarvan aangetoond of vermoed wordt dat ze verantwoordelijk zijn voor toxische of andere schadelijke effecten die in mensen en dieren worden waargenomen. Voorbeelden: hormonen en hormoonverstoorders die verantwoordelijk bleken te zijn voor vervrouwelijking van mannelijke vis in oppervlaktewater (zie Sumpter, 2005); de vermannelijking van schelpdieren in zee en in havens als gevolg van organotin in aangroeiwerende verf op scheepswanden (Birchenough *et al.*, 2002); enorme sterfte onder gieren in India, Pakistan en Nepal als gevolg van - zoals later pas bleek - de massale toediening van het ontstekingsremmende geneesmiddel diclofenac aan koeien (Oaks *et al.*, 2004).

Alle bekende verontreinigende en prioritaire stoffen zijn uiteraard ooit ‘nieuwe’ verontreinigingen geweest. Chapman (2006) spreekt van ‘emerging problems’ in relatie tot ‘emerging substances’. Feitelijk gaat het vaak om nieuwe potentiële problemen met stoffen waarvan de exacte risico’s voor mens en milieu nog onvoldoende bekend zijn. Problemen uit klasse 1 en 2 vereisen een nadere risicobeoordeling om na te gaan of het voorkomen van de stoffen wel of niet kan leiden tot ongewenste effecten. Voor klasse 3 problemen is in de meeste gevallen monitoring in combinatie met een nieuwe risicobeoordeling gewenst om vast te stellen of de niveaus van deze stoffen in het milieu aanvaardbaar zijn met de nieuwe kennis. De klasse 4 problemen zijn het meest urgent omdat er al ongewenste effecten worden waargenomen maar men de oorzaak nog moet achterhalen en wegnemen.

De publieke opinie heeft een grote invloed op de belangstelling die er voor bepaalde nieuwe verontreinigingen bestaat. Soms ontstaat publieke onrust, zoals een aantal jaren geleden over weekmakers in plastic kinderspeelgoed. De risico’s konden door deskundigen snel weerlegd worden. Zo is er ook in Nederland veel aandacht voor geneesmiddelen in de waterketen omdat deze stoffen in lage concentraties in oppervlaktewater en drinkwater zijn gemeten (klasse 1b probleem). De risico’s voor de consument via het behandelde drinkwater zijn waarschijnlijk echter minimaal en ook voor het oppervlaktewater is er tot op heden weinig overtuigend bewijs geleverd van ernstige ecologische effecten bij vigerende milieuconcentraties. De risico’s van hormonen en hormoonverstoorders in oppervlaktewater zijn in Nederland echter uit de directe publieke belangstelling verdwenen, terwijl bekend is dat er plaatsen in ons land zijn waar mannelijke vissen rondzwemmen met vrouwelijke eicellen in hun (mannelijke) testisweefsel (klasse 4 probleem).

De Nederlandse voorbeelden bij de klassenindeling laten zien dat er vooral in de waterwereld al veel aandacht is besteed aan nieuwe verontreinigingen. Er zijn inmiddels documenten met adviezen voor monitoring en toekomstig waterbeleid verschenen (Laane *et al.*, 2001; Rijs *et al.*, 2003; Kalf & Berbee, 2005) en er is in het mariene milieu aanvullende monitoring uitgevoerd (Åkerman *et al.*, 2004). Aan het mogelijke voorkomen van nieuwe verontreinigingen in de bodem is tot op heden veel minder aandacht besteed en is zeer weinig onderzoek gedaan naar het voorkomen van ‘nieuwe’ verontreinigingen in de bodem. Bij nieuwe verontreinigingen in de bodem kan het ook om andere stoffen gaan dan in water.

Er is voor zover bekend bij het schrijven van dit rapport slechts één voorbeeld van metingen van ‘nieuwe verontreinigingen’ in de bodem. TNO en Alterra (Lamé *et al.*, 2005) hebben op een 100-tal locaties genormeerde en niet-genormeerde stoffen in de bodem gemeten om de achtergrondwaarden voor Nederland te bepalen. Een opvallend resultaat was dat er op sommige locaties hoge concentraties van een tweetal groepen nieuwe verontreinigingen werden aangetroffen, ftalaten en organotinverbindingen. Er is tot op heden verder echter een groot gebrek aan kwantitatieve gegevens over de niveaus en het gedrag van nieuwe verontreinigingen in de Nederlandse bodem. Hierdoor kan op dit moment niet worden ingeschat wat het precieze belang van de problematiek is en of er ook daadwerkelijk risico’s zijn.

1.2 LNV & nieuwe verontreinigingen

Het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) is verantwoordelijk voor beleid m.b.t. voedselkwaliteit en diergezondheid en samen met het Ministerie van Volksgezondheid, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) mede verantwoordelijk voor het beleid aangaande de bodemkwaliteit in Nederland (Wet Bodembescherming, Europese Bodemstrategie). De landbouw kan voor sommige groepen nieuwe verontreinigingen in het milieu een niet te verwaarlozen bron zijn, bijvoorbeeld voor diergeneesmiddelen (Lahr, 2004). De Gezondheidsraad (1999, 2001) signaleert eveneens dat diergeneesmiddelen maar ook hormonen (vooral natuurlijke) via landbouwhuisdieren op het land terecht komen. Aan de andere kant kan de landbouw zelf natuurlijk hinder ondervinden van nieuwe verontreinigingen in de bodem. Dit kan in theorie leiden tot risico's voor de voedselveiligheid en diergezondheid. Er zijn dus twee manieren waarop de landbouw met nieuwe verontreinigingen te maken heeft:

- Als veroorzaker van risico's. Door landbouwkundig handelen komen verontreinigende stoffen vrij in het milieu die negatieve effecten kunnen hebben op mensen, planten en dieren.
- Als ontvanger van risico's. Door activiteiten elders komen stoffen in de landbouw of in het landelijk gebied terecht.

LNV constateert in de Kaderbrief voor de DLO in 2004 dat veel inzicht in de oorsprong, de mate van verontreiniging en de mogelijke effecten van 'nieuwe' verontreinigingen ontbreekt en dat een inventarisatie m.b.t. de relevantie van deze verontreinigingen voor het LNV-beleid derhalve gewenst is.

1.3 Doelstelling & afbakening

Naar aanleiding van bovengeschetste kennisvraag van LNV is een verkennende literatuurstudie verricht naar het voorkomen en de eventuele risico's van enkele nieuwe verontreinigingen in de bodem. Dit rapport vormt daar de weerslag van. Het doel was om een 'state-of-the-art' overzicht op te stellen van de wetenschappelijke kennis over de problematiek. Centraal hierbij stonden de risico's voor bodemkwaliteit (waaronder bodemfuncties t.b.v. de landbouw en natuur), voedselveiligheid en diergezondheid.

Het project beoogde niet een uitputtend overzicht te genereren van de mogelijke risico's van alle soorten nieuwe verontreinigingen. Voor deze eerste verkennende studie hormoonverstoorders is op twee stofgroepen gefocust, hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen. Dit zijn groepen verbindingen die relevant voor het LNV-beleid werden geacht omdat zij via landbouwhuisdieren in het milieu terecht komen of in theorie via de voedselketen bij mens en dier terecht kunnen komen. Het zijn ook stofgroepen die ten behoeve van het waterbeheer reeds zijn geëvalueerd en die eveneens internationaal sterk in de (wetenschappelijke) belangstelling staan. Andere bekende nieuwe verontreinigingen en potentiële risicofactoren vielen buiten de scope van het project (humane geneesmiddelen, persoonlijke verzorgingsproducten,

nanodeeltjes, pathogenen, genetisch gemodificeerde organismen, enz.). Ook is besloten tijdens dit project geen aandacht te besteden aan bestrijdingsmiddelen omdat hiervoor al aparte wet- en regelgeving bestaat. Dit betekent dat er in dit rapport bijvoorbeeld verder geen extra aandacht wordt besteed aan in de Nederlandse bodem gevonden organotinverbindingen (Lamé *et al.*, 2005, 2006), ondanks het feit dat deze een hormoonversturende (vermannelijkende) werking hebben. Dit zijn namelijk restanten van vroeger bestrijdingsmiddelengebruik (trifenylytin in de aardappelteelt). Naar al deze ontbrekende groepen nieuwe verontreinigingen kunnen in de toekomst uiteraard vergelijkbare verkenningen worden uitgevoerd.

1.4 Aanpak

De literatuurrecherche is hoofdzakelijk eind 2005 uitgevoerd. In het literatuursysteem van de bibliotheek van Wageningen UR is gezocht met relevante Engelse keywords als bijvoorbeeld 'soil', 'endocrine disruptors', 'veterinary pharmaceuticals', 'terrestrial', 'risk', 'crop', 'plant', 'food', 'wildlife', 'cattle', 'human health' and 'resistance'. Dit leverde een groot aantal wetenschappelijke artikelen op waarvan de relevante titels zijn doorgenomen. Het accent ligt in deze studie dan ook op de 'peer-reviewed' wetenschappelijke literatuur. De geraadpleegde grijze literatuur betrof vooral Nederlandse rapporten en in veel mindere mate enkele buitenlandse reviews. Hierdoor ligt de nadruk enerzijds nogal op de bekende wetenschappelijke informatie, maar houdt deze benadering ook een zekere kwaliteitsborging van het gebodene in. Sinds eind 2005 is nog wel de verschenen literatuur op het gebied van hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen in het milieu bijgehouden, maar zijn geen aanvullende searches meer gedaan

1.5 Leeswijzer

In Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 worden de resultaten van de literatuurrecherches samengevat voor respectievelijk hormoonversturende stoffen en diergeneesmiddelen. Deze hoofdstukken bevatten relatief veel wetenschappelijk detail en zijn daarom vooral geschikt voor deskundigen en als achtergrond en verantwoording van de algemene conclusies. De algemene discussie en conclusies voor beide groepen stoffen staan in Hoofdstuk 4. Dit hoofdstuk is ook geschreven voor niet-specialisten, evenals het Hoofdstuk 5 dat een overzicht van de geconstateerde kennislacunes bevat.

2 Hormoonverstorende stoffen

2.1 Achtergrond

De laatste jaren staat de problematiek van hormoonverstorende stoffen in het milieu sterk in de belangstelling. De aanleiding hiertoe is een aantal gevallen van effecten bij wilde dieren in het milieu, met name waterorganismen, waarvan de effecten te herleiden waren tot stoffen van antropogene oorsprong die de hormoonhuishouding dusdanig verstoorden dat de effecten hiervan waarneembaar werden. Bekend is onder meer de vervrouwelijking van mannelijke vis in rivieren, voor het eerst waargenomen in Groot-Brittannië. Onder invloed van effluënten van rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) bleken mannetjesvissen eicellen in hun testisweefsel te ontwikkelen en grote hoeveelheden van het typisch vrouwelijke dooierewit vitellogenine aan te maken (Purdom *et al.*, 1994; Harries *et al.*, 1996, 1997). Andere voorbeelden van hormoonverstoring in het milieu zijn effecten van bestrijdingsmiddelen op de voortplanting en ontwikkeling van alligators in verontreinigde meren in de Verenigde Staten (zie o.a. Guillette *et al.*, 2000) en de vermannelijkende effecten van organotin uit aangroeiwerende verf voor schepen op diverse schelpdieren, o.a. in de Noordzee (Birchenough *et al.*, 2002; Konstantinou & Albanis, 2004). Inmiddels is het gebruik van de boosdoener tributyltin verboden. De organotin verbindingen komen in dit hoofdstuk verder niet aan de orde.

Naast de effecten bij wilde dieren zijn ook bij mensen afwijkingen waargenomen die mogelijk samen hangen met blootstelling aan hormoonverstorende stoffen. Berucht zijn de epidemiologische studies waarin is aangetoond dat de kwaliteit van sperma over de afgelopen decennia is gedaald (Carlsen *et al.*, 1992; Irvine *et al.*, 1996). Andere waarnemingen bij mensen die kunnen samenhangen met hormoonverstoring en waarvan de frequentie toeneemt, zijn borstkanker (ook bij mannen) en testiculaire kanker. Ook is wel gesuggereerd dat afwijkingen bij de geboorte, zoals aan de geslachtsorganen bij jongetjes, zijn toe te schrijven aan hormoonverstoorders (Gezondheidsraad, 1997). Het oorzakelijke verband tussen deze waarnemingen en blootstelling aan bepaalde stoffen in het milieu is tot op heden echter veel minder duidelijk dan bij de genoemde ecologische 'cases' (zie o.a. Ibarreta *et al.*, 2002; Boerjan *et al.*, 2002; Shaw & McCully, 2002).

Nadat een aantal van deze gevallen aan het licht was gekomen, is de problematiek van de hormoonverstorende stoffen in een groot aantal landen op de agenda gezet. De meest bekende voorbeelden van ecologische effecten van hormoonverstoring zijn allen afkomstig uit het aquatische milieu. Hier is de afgelopen 20 jaar dan ook het meeste onderzoek naar verricht (Pickering & Sumpter, 2003; Sumpter, 2005; Sumpter & Johnson, 2005). Ook in Nederland heeft de waterwereld in de jaren '90 van de vorige eeuw veel aandacht aan hormoonverstoorders besteed en is een groot aantal rapporten verschenen van o.m. RIZA, RIKZ, RIWA en STOWA. Voor een overzicht van dit onderzoek t/m 2002 wordt verwezen naar de review door Derksen & Lahr (2003). In 1999 is het Landelijk Onderzoek oEstrogene Stoffen (LOES)

uitgevoerd, waarbij het aquatische milieu in Nederland op een zeer brede wijze is doorgelicht op de aanwezigheid en effecten van deze vervrouweljkende verbindingen (Vethaak *et al.*, 2002, 2005). Deze stoffen bleken inderdaad voor te komen en onder bepaalde omstandigheden effecten op vissen te veroorzaken, vooral in kleine wateren waar rwzi effluenten op worden geloosd.

Ook van overheidswege is sinds de jaren '90 aandacht besteed aan hormoonverstoorders. In 1997 kwam een rapport uit over hormoonontregelaars in de mens door de Gezondheidsraad (1997). Hierin constateert de verantwoordelijke commissie dat er geen aanwijzingen voor een acute bedreiging bestaan maar dat subtiele effecten op de voortplanting en ontwikkeling 'biologisch plausibel' zijn en dat dit serieuze aandacht verdient. Twee jaar later volgt een advies over hormoonontregelaars in ecosystemen (Gezondheidsraad, 1999). Er wordt geconcludeerd dat bij dieren in Nederlands ecosystemen effecten op de voortplanting aangetoond of aannemelijk zijn. Hierbij wordt ook nadrukkelijk gewezen naar landbouwhuisdieren in de intensieve landbouw als een van de vermoedelijke bronnen van hormoonontregelende stoffen (natuurlijke hormonen). De commissie beval indertijd aan om monitoringsprogramma's vooral te richten op water en mest. De vele studies binnen de waterwereld zijn reeds genoemd. Aan het advies tot onderzoek van hormoonverstoorders in mest is in Nederland tot 2007 echter weinig gevolg gegeven. Naar verwachting verschijnt in 2008 echter een rapport van het RIZA over de effecten van hormoonverstoorders uit de veehouderij op het watermilieu in kleine sloten.

Hormoonversturende stoffen staan dus al een aantal jaren in de belangstelling en zijn dus op zich misschien niet meer zo nieuw. Het is echter veel minder goed bekend in welke mate hormoonversturende verbindingen naast in het aquatische ook in het terrestrische milieu, met name in de bodem, terecht komen en of hieraan bepaalde risico's verbonden zijn. In dit hoofdstuk wordt daarom een overzicht gegeven van hetgeen uit de beschikbare literatuur bekend is over hormoonverstoorders in de bodem en het terrestrische milieu en de mogelijke consequenties voor de vitaliteit van de bodem en de gezondheid van landbouwhuisdieren en de mens.

2.2 Soorten stoffen & werking

Sinds de problematiek van hormoonverstoorders in de belangstelling is komen te staan, is van een grote hoeveelheid natuurlijke en chemische stoffen vastgesteld dat zij op een of andere manier invloed hebben op het functioneren van het endocriene systeem in mensen en dieren. Hieronder bevinden zich ook tal van stoffen die al langer bekend stonden als zeer milieugevaarlijk omdat ze ook andere effecten hebben maar waarvan de hormoonversturende werking tot dusverre onbekend was, bijvoorbeeld DDT, PCB's, dioxines, dibenzofuranen en bepaalde – inmiddels in Europa veelal verboden – gewasbeschermingsmiddelen (alachlor, atrazin, linuron). Aan deze groepen stoffen wordt in dit hoofdstuk verder geen aandacht besteed omdat hier in de meeste gevallen al beleid en regelgeving voor bestaat (Wet Milieugevaarlijke Stoffen, Bestrijdingsmiddelenwet). Hier wordt vooral ingegaan op een aantal 'nieuwere' stofgroepen die ook internationaal in de belangstelling staan:

- natuurlijke hormonen,
- synthetische hormonen,
- fyto-oestrogenen, en
- xeno-oestrogenen.

Het verschil tussen hormonen en hormoonverstoorders is dat hormonen zijn ontstaan of, in het geval van synthetische hormonen, zijn ontworpen vanwege hun werking op het hormoonsysteem, terwijl bij hormoonverstoorders zoals sommige lichaamsvreemde (xenobiotische) stoffen de werking op het hormoonsysteem onbedoeld is.

Bij de natuurlijke hormonen is vooral van de vrouwelijke steroidhormonen of oestrogenen bekend dat zij in het milieu bij voldoende hoge concentraties effecten hebben. Het belangrijkste en meest potente natuurlijke oestrogene hormoon is 17β -oestradiol (ook aangeduid als E2). De oestrogene potentie van andere hormonen en stoffen wordt altijd uitgedrukt ten opzichte van de potentie van dit 17β -oestradiol. Andere oestrogene hormonen zijn 17α -oestradiol (E2- 17α), oestron (E1) en oestriol (E3). Enkele van de mannelijke, androgene steroïde geslachtshormonen zijn testosteron en dehydrotestosteron. Steroidhormonen kunnen in het lichaam ook in elkaar worden omgezet. Voor een uitgebreide beschrijving van de huishouding van deze geslachtshormonen wordt verwezen naar de Gezondheidsraad (1999) of de WHO publicatie door Damstra *et al.* (2002). Naast deze steroidhormonen zijn er nog vele andere hormonen die in het lichaam van gewervelde dieren worden aangemaakt. Een andere groep van hormonen waarvan de werking verstoord wordt door giftige stoffen zijn de schildklierhormonen.

Synthetische hormonen worden onder meer geproduceerd en gebruikt ten behoeve van de anticonceptie. Zo is het oestrogene hormoon 17α -ethinyloestradiol (EE2) het belangrijkste bestanddeel van 'de pil'. Dit synthetische hormoon is potenter dan 17β -oestradiol. Een ander synthetisch oestrogeen gebruikt voor anticonceptie is mestranol (MeEE2). In sommige landen zoals de V.S., Canada, Australië en Nieuw Zeeland worden synthetische hormonen als groeipromotor aan veevoeder toegevoegd (Lange *et al.*, 2002). Dit zijn anabole steroïden zoals 17β -trenbolon (toegevoegd als trenbolonacetaat, TBA) en melengestrol (als melengestrolacetaat, MGA). Deze toevoegingen zijn in de EU niet toegestaan.

Hormonaal actieve verbindingen kunnen ook door planten worden geproduceerd (Mazur & Adlercreutz, 1998; Dixon, 2004). Verger & Leblanc (2003) noemen twee belangrijke families: de fyto-oestrogenen en de fyto-sterolen. Voorbeelden van fyto-oestrogenen zijn de isoflavon verbindingen genisteïne (uit soja) en de coumestan verbinding coumestrol.

Naast de lichaamseigen (endogene) hormonen, synthetische hormonen en fytohormonen bestaat er een groot aantal chemische stoffen van industriële oorsprong die in meer of mindere mate de hormoonhuishouding van organismen kunnen verstoren. Voor stoffen met een oestrogene werking spreekt men dan van

xeno-oestrogenen. Dit is tevens de meest bekende groep lichaamsvreemde (xenobiotische) verbindingen die ook in dit hoofdstuk aan de orde komt. Hieronder worden kort enkele groepen xenobiotische stoffen met een (vermeende) hormoonversturende werking genoemd.

Bisfenol-A (in het Engels afgekort tot BPA) wordt gebruikt voor de productie van polycarbonaat plastics die o.a. worden toegepast in flessen. Wereldwijd worden er meerdere honderdduizenden tonnen BPA per jaar gebruikt (Rhind, 2005).

Alkylfenol(poly)ethoxylaten (APEO's) zijn (industriële) detergenten die in (afval)water snel afbreken tot alkylfenolen (AP's). Het bekendst zijn de nonylfenoethoxylaten (NPEO's) en het afbraakproduct nonylfenol (NP) dat een mengsel is van twee isomeren, 4-*n*-NP en 4-*t*-NP. Er bestaan ook octylfenoethoxylaten (OPEO's) die afbreken tot octylfenolen (OP), o.a. 4-*t*-OP. In 1988 werd er wereldwijd 360.000 ton APEO's gebruikt (Rhind, 2005) en in 1990 in Nederland zo'n 5000 ton per jaar (Denneman *et al.*, 1998, geciteerd door Derksen & Lahr, 2003).

Ftalaatesters of ftalaten zijn een grote groep verbindingen die als weekmakers in PVC plastics worden gebruikt. Dit zijn de stoffen die enige tijd geleden in het nieuws waren omdat ze vrij zouden komen uit de plastic scoobydoo-touwtjes voor kinderen. De jaarlijkse wereldproductie van ftalaten loopt in de miljoenen tonnen. In Nederland werd in 1985 van drie ftalaten (DEHP, DBP en BBP) tezamen ruim 21000 ton gebruikt (Denneman *et al.*, 1998, geciteerd door Derksen & Lahr, 2003).

De bekendste groep vlamvertragers die in verband worden gebracht met hormoonverstoring zijn de polygebromeerde difenyl ethers of PBDE's. Dit is een vrij grote groep stoffen met verschillende hoeveelheden broomatomen aan het molecuul en verschillende stereoisomeren. De PBDE-verbindingen worden genummerd, analoog aan de PCB's. Een uitgebreider overzicht van individuele stoffen binnen de beschreven groepen xenobiotische hormoonverstoorders is te vinden in onder meer van Dooren & Kaiser (1997) en Vethaak *et al.*, (2002). Een aantal van de hier genoemde stoffen en stofgroepen wordt nog eens op een rij gezet in Tabel 1.

De oestrogene hormonen en xeno-oestrogene stoffen die de laatste jaren sterk in de belangstelling staan, hebben gemeen dat ze in de cellen van mensen en dieren hechten aan de zogenaamde oestrogeen(ER)-receptor, waarna bepaalde genen worden geactiveerd en eiwitten worden geproduceerd. Analoog aan de ER-receptor is er ook een androgeen(AR)-receptor voor mannelijke geslachtshormonen. Natuurlijke en milieuvreemde stoffen die qua structuur passen op deze receptoren, kunnen door hechting hiermee de productie door de cel van vrouwelijke, respectievelijk mannelijke, eiwitten initiëren (Shaw & McCully, 2002). Dit zijn receptor agonisten. Naast deze oestrogene en androgene werking, kunnen bepaalde stoffen de receptor ook blokkeren en de aanmaak van eiwitten juist verhinderen, de receptorantagonisten. In dat geval spreekt men van anti-oestrogeniteit en anti-androgeniteit. Veel van de in Tabel 1 genoemde stoffen hebben een oestrogene werking, o.m. de vrouwelijke hormonen (oestradiol en aanverwanten, sterk

oestrogeen), de phyto-oestrogenen, de alkylfenolen en sommige ftalaten (vaak licht oestrogeen). De mannelijke hormonen (testosteron e.d.) werken uiteraard androgeen. DDE, de pesticiden vinchlozolin en linuron, en de ftalaatester DEHP zijn voorbeelden van anti-androgene verbindingen (Boerjan *et al.*, 2005; Rhind, 2005).

Tabel 1. Belangrijke hormoonverstorende stoffen en groepen stoffen die in dit hoofdstuk aan de orde komen.

Stof of stofgroep	Oorsprong/toepassing
<i>Natuurlijke hormonen</i>	
17 β -oestradiol (E2)	endogeen (lichaamseigen)
17 α -oestradiol (E2-17 α)	endogeen
Oestron (E1)	endogeen
Oestriol (E3)	endogeen
Testosteron	endogeen
Dehydrotestosteron	endogeen
Androstenedion	endogeen
<i>Synthetische hormonen</i>	
17 α -ethinyloestradiol (EE2)	anticonceptie
Mestranol (MeEE2)	anticonceptie
17 β -trenbolon	groeipromotor (niet in EU)
Melengestrol	groeipromotor (niet in EU)
<i>Fyto-oestrogenen</i>	
Genisteïne	vnl. in soja
Daidzeïne	vnl. in soja
Coumestrol	vnl. in soja
<i>Xenobiotische hormoonverstoorders</i>	
Bisfenol-A (BPA)	productie polycarbonaat plastics en epoxyhars, coating van blikjes
Alkylfenoethoxylaten en alkylfenolen (APEO's & AP's resp.)	detergenten met diverse toepassingen
Ftalaten	weekmakers in plastics
Polygebromeerde bifenyl ethers (PBDE's)	vlamvertragers in plastics en textiel

Behalve via de receptoren zijn er talloze andere manieren waarop stoffen de huishouding van geslachtshormonen en andere hormonen kunnen verstoren. Van deze werkingsmechanismen zijn er thans veel meer bekend dan tot voor kort (Sonnenschein & Soto, 1998; Myers *et al.*, 2003). Bestrijdingsmiddelen als lindaan en pentachloorfenol verstoren bijvoorbeeld de schildklierhormoonhuishouding in schapen (Boerjan *et al.*, 2002). PBDE's veroorzaken verschillende effecten, waaronder verstoring van het transport en metabolisme van het thyroïd (schildklier) hormoon en mogelijk oestrogene effecten (Darnerud *et al.*, 2001; Legler & Brouwer, 2003; Vos *et al.*, 2003). De hormoonverstorende werking en de effecten in (wilde) dieren van 'oude' verontreinigingen zoals PCB's, DDT, dioxines (via de Ah-receptor) en enkele bestrijdingsmiddelen zijn uitgebreid beschreven door Janssen *et al.* (1998). Een recente lijst met honderden stoffen en hun hormoonontregelende werking staat in het rapport van het Britse Institute for Environment and Health (IEH, 2005).

2.3 Bronnen & blootstellingroutes

2.3.1 Atmosferische depositie

Bij de (industriële) productie en het gebruik (door consumenten) van hormoonverstorende stoffen kunnen deze in de atmosfeer terecht komen en naar andere gebieden worden getransporteerd. Daar kunnen ze neerslaan als deeltjes, de droge depositie, of met regen of sneeuw, de natte depositie. Depositie kan er toe leiden dat stoffen in de bodem terecht kunnen komen ook al worden ze op dezelfde locaties niet gebruikt.

Tijdens het LOES project zijn enkele monsters van regenwater geanalyseerd op (xeno-)oestrogenen (Vethaak *et al.*, 2002). Hormonen, octylfenoethoxylaten en nonylfenol werden niet boven de detectielimiet in regenwater aangetroffen. BPA, octylfenol en nonylfenoethoxylaten werden in enkele monsters aangetroffen. Bijna alle gemeten ftalaten bleken ook in het regenwater voor te komen. De gehalten ftalaten waren verrassend hoog, van dezelfde orde van grootte als die in oppervlaktewateren in Nederland (tot 1,7 µg/L voor DEHP). Naar gebromeerde vlamvertragers in regenwater is tijdens LOES niet gezocht. Regenwater bleek tijdens LOES ook een grotere oestrogene activiteit te bezitten dan oppervlaktewater (gemeten met biologische *in vitro* testen). Er kon echter niet worden vastgesteld in hoeverre deze activiteit door de gemeten oestrogene verbindingen kon worden verklaard. Ook Hamers *et al.* (2003) vonden een verhoogde oestrogene activiteit in regenwater in Zuid-Holland. Deze was incidenteel groter dan de geen-effect concentraties (NOEC's) voor waterorganismen. De activiteit kon niet worden verklaard door de gemeten bestrijdingsmiddelen in het regenwater.

De resultaten van het LOES onderzoek worden bevestigd door metingen van TNO in opdracht van Greenpeace Nederland op een veel groter aantal locaties (Peters, 2003). De meeste ftalaten werden bijna overal in regenwater aangetroffen. De maximum concentraties waren zelfs hoger dan tijdens LOES, tot zo'n 100 µg/L voor sommige componenten. Verder werden BPA, alkylfenolen, alkylfenoethoxylaten en nu ook gebromeerde vlamvertragers (PBDE's en hexabroomcyclododecaan, HBCD) gevonden. Sommige stoffen kwamen diffuus voor, voor andere leken op basis van het verspreidingspatroon lokale bronnen te bestaan (BPA, NPEO en de ftalaten DEHP en DINP). In Duitsland zijn ook ftalaten in regenwater aangetroffen (Streck & Hermann, 2000).

Uit het weinige onderzoek dat hier in Nederland tot dusverre aan is gedaan blijkt dus dat oestrogeen werkende stoffen in regenwater voorkomen en dus ook in de bodem en in landbouwgebieden terecht kunnen komen. Het is echter niet goed bekend hoe belangrijk deze route precies is. Greenpeace stelt op basis van dit onderzoek dat de atmosferische depositie van dit soort stoffen een probleem is voor het aquatische milieu (B. v. Opzeeland, voordracht bij RIKZ, Den Haag, december 2003). Van droge depositie van hormoonverstoorders bestaat voor zover bekend geen informatie.

2.3.2 Uitscheiding door landbouwhuisdieren

Natuurlijke hormonen worden aangemaakt door landbouwhuisdieren: kippen, varkens, schapen, paarden, koeien enz. Er zijn verschillen tussen dieren in het uitscheidingspatroon. Bij koeien bestaat meer dan 90% van de uitgescheiden oestrogenen uit 17α -oestradiol, 17β -oestradiol en oestron (Hanselman *et al.*, 2003). Het aandeel van de 17α -vorm van oestradiol hierin is echter veel groter dan de hoeveelheid 17β -oestradiol. Varkens en kippen scheiden nauwelijks 17α -oestradiol uit, maar de meeste oestrogenen in de vorm van 17β -oestradiol, oestron en oestriol. Verder geschiedt uitscheiding van oestrogene hormonen bij koeien voor een groot deel via de mest (58%), maar bij bijvoorbeeld varkens en kippen - die slechts één maag hebben - voornamelijk via de urine (respectievelijk 96% en 69%; Lange *et al.*, 2002; Hanselman *et al.*, 2003). Hanselman *et al.* (2003) merken op dat het voor de belasting met oestrogenen die via landbouwhuisdieren in het milieu komen waarschijnlijk niet veel uitmaakt of dit via de feces of urine gebeurt. Beiden komen op dezelfde plaats terecht. De oestrogenen in de urine worden echter uitgescheiden in zogenaamde geconjugeerde vorm, als glucuroniden of sulfaten, waardoor zij beter oplosbaar zijn. In de feces komen de meeste oestrogenen voor in de ongeconjugeerde, vrije vorm. Deze zitten waarschijnlijk meer vast in de bodem.

Tabel 2. Schattingen van de jaarlijkse productie steroidhormonen door individuele landbouwhuisdieren (uit Lange *et al.*, 2002).

Soort	Categorie	Oestrogenen (mg/dier/jr.)	Androgenen (mg/dier/jr.)
Koeien	Kalveren	16	120
	Niet-zwangere vaarzen	110	
	Zwangere vaarzen	990	
	Stieren	200	
Varkens	Niet-zwangere zeugen	43	670
	Zwangere zeugen	70	
	Beren (mannetjesvarkens)	830	
Schapen	Niet-zwangere ooien	8,4	
	Zwangere ooien	19	
	Rammen	9,1	
Kippen	Vrouwelijke slachtkuikens	0,34	0,7
	Mannelijke slachtkuikens	0,07	0,7
	Leghennen	7,1	3,4
	Hanen	1,2	8,9

In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de geschatte totale jaarlijkse hoeveelheden steroidhormonen die door verschillende landbouwhuisdieren worden uitgescheiden (Hanselman *et al.*, 2003, en Shore & Shemesh, 2003, verschaffen nog gedetailleerdere gegevens). Het is duidelijk dat er grote verschillen in uitscheiding bestaan tussen diersoorten en tussen mannelijke en vrouwelijke dieren. Daarnaast

scheiden zwangere en eierleggende dieren aanzienlijk grotere hoeveelheden oestrogenen uit dan niet-zwangere, onvolwassen en mannelijke dieren (met mannetjesvarkens als opvallende uitzondering).

De aantallen landbouwhuisdieren in Nederland zijn groot (Gezondheidsraad, 1999). De uitstoot van natuurlijke hormonen door de veestapel is dus aanzienlijk, zeker in het licht van de bijzonder hoge biologische potentie van deze verbindingen. Schattingen van de emissies door landbouwhuisdieren in Nederland worden gegeven door de Gezondheidsraad (1999) en het RIWA (2000) (zie ook Okkerman *et al.*, 2001). De emissies uit de veehouderij bedragen volgens de Gezondheidsraad een veelvoud van de door de mens uitgescheiden hoeveelheden. Dit wordt bevestigd door schattingen uit Groot-Brittannië. Op basis van de samenstelling van de Britse veestapel schatten Johnson *et al.*, (2006) de emissie van oestrogenen door de totale Britse veestapel vier keer zo groot als de emissie door mensen. De grootste bijdrage hieraan is afkomstig van melkkoeien.

Fyto-oestrogenen worden geproduceerd door bepaalde plantensoorten. In Nederland zijn dit met name klavers en luzerne. Wanneer dieren deze planten eten is vastgesteld dat er effecten op de voortplanting van grazende dieren kunnen optreden, maar deze gegevens betreffen buitenlandse studies (zie Adams, 1998). Aangezien deze planten in Nederland relatief weinig verbouwd worden, concludeert de Gezondheidsraad (1999) dat zij in het algemeen waarschijnlijk geen belangrijke bron vormen van fyto-oestrogenen in het milieu, maar dat zij in bepaalde gevallen mogelijk lokaal van betekenis kunnen zijn. Fyto-oestrogenen komen vooral via het gebruik van soja in diervoeders in het milieu terecht (Gezondheidsraad, 1999). In 1997 werd in Nederland 1,7 miljoen ton sojaproducten in diervoeder verwerkt. Dit komt neer op een verbruik van om en nabij de 5000 kg per dag.

De mest en urine van melkkoeien, schapen en andere dieren die gedurende de zomer in de wei staan zal voor het grootste deel direct op de bodem terecht komen. Hierdoor komen ook hormonen in het bodemmilieu terecht. Ook drachtige koeien, die grote hoeveelheden oestrogenen uitscheiden, staan voor een groot deel van het jaar in de wei (Gezondheidsraad, 1999). Varkens en drachtige zeugen staan bijna altijd op stal. De mest en urine van varkens uit de intensieve veehouderij en van andere dieren die op stal staan wordt opgevangen in mestkelders en van het voorjaar tot de winter op het land gebracht. Vroeger gebeurde dit door sproeiend uit te rijden op het landoppervlak, maar uit milieuoverwegingen (ammoniakuitstoot) wordt de drijfmest tegenwoordig in de bodem geïnjecteerd. Op deze wijze kunnen hormoonversturende stoffen die zich na de opslag nog in de gier of drijfmest bevinden dus direct in de bodem terecht komen. De meeste leghennen bevinden zich in legbatterijen en hokken. De mest van kippen wordt in de akkerbouw benut, maar ook deels gebruikt in de tuinbouw in binnen- en buitenland, eventueel na drogen en pelletteren (Gezondheidsraad, 1999).

Naast mest wordt in het buitenland ook afvalwater van agrarische bedrijven, zoals spoelwater, op het land gebracht (Hanselman *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004). Dit soort water, met name afkomstig van intensieve veehouderij, kan aanzienlijke

hoeveelheden steroidhormonen bevatten (Irwin *et al.*, 2001; Orlando *et al.*, 2004). In Nederland wordt het afvalwater van veehouderijen echter met mest gemengd en uitgereden, of in enkele gevallen via rwzi's op het oppervlaktewater wordt geloosd.

Ook fyto-oestrogenen en synthetische hormoonverstoorders zouden in de mest en urine van landbouwhuisdieren terecht kunnen komen als de dieren aan deze stoffen blootgesteld zijn geweest via het voedsel of anderszins. Hierover werden tijdens de huidige scan echter geen gegevens gevonden.

2.3.3 RWZI effluent & zuiveringsslib

Effluent en slib van riool- en afvalwaterzuiveringsinstallaties kan een groot aantal soorten hormoonversturende stoffen bevatten. In Nederland worden natuurlijke oestrogene hormonen van menselijke oorsprong, synthetische hormonen, ftalaten en alkylfenolen in rwzi effluenten gemeten (Belfroid *et al.*, 1999; Vethaak *et al.*, 2002). Er bestaan meerdere publicaties in de internationale literatuur over het voorkomen en de effecten van hormoonversturende stoffen na het op het land brengen van zuiveringsslib (Wild & Jones, 1992; Dizer *et al.*, 2002; Rhind *et al.*, 2002, 2005, 2007) en gezuiverd rioolwater (Bouwer, 2000; Pedersen *et al.*, 2005)

In Nederland wordt echter slechts een klein gedeelte van het zuiveringsslib op het land gebracht. Dit mag alleen als dit slib niet te veel met zware metalen is belast.

In sommige landen wordt in droge gebieden gezuiverd afvalwater gebruikt om lokaal het grondwater bij te vullen (Peterson *et al.*, 2000; Mansel & Drewes, 2004; Mansel *et al.*, 2004). In Nederland wordt dit echter nooit gedaan en is dit dus geen belangrijke route van stoffen naar de bodem.

2.3.4 Compost & vast afval

Uit een onderzoek gepubliceerd in 1994 door het RIVM (Rood, 1994) blijkt dat GFT-compost bij vier composteerinrichtingen relatief hoge gehalten ftalaten bevat, 4 tot 25 maal de streefwaarde voor het totale gehalte ftalaten in de bodem volgens de MILBOWA norm. Het meeste van de gemeten hoeveelheden bestond uit de verbinding bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP). Het is onduidelijk waar de ftalaten precies vandaan komen. Kapanen *et al.* (2007) vonden dat de ftalaat DEP in compost voor bacteriën meer toxisch was dan de pure verbinding.

Haarstad & Borch (2004) onderzochten het percolaat van een landfill met gemeentelijk afval. Hierin werden ftalaten, alkylfenolen en gebromeerde vlamvertragers gevonden.

2.3.5 Berekening met oppervlaktewater

Omdat zich in oppervlaktewater, zeker in de nabijheid van de uitlaten van rwzi's, natuurlijke hormonen en synthetische hormoonverstoorders bevinden, kan berekening van gewassen en weiden in de zomer in principe leiden tot belasting van

de bodem met deze stoffen. Over deze mogelijk bron van hormoonverstoorders werden echter geen publicaties en gegevens gevonden tijdens de huidige literatuurscan. Wel is in Nederland aangetoond dat melkkoeien die door riooloverstorten vervuild oppervlaktewater drinken een verminderde melkproductie en vruchtbaarheid hebben (Meijer *et al.*, 1999).

2.4 Voorkomen en lotgevallen in milieu & voedselketens

2.4.1 Mest & urine

Mest en urine en van landbouwhuisdieren bevatten zowel oestrogene als androgene hormonen. Shore & Shemesh (2003) en Hanselman *et al.* (2003) vatten verscheidene studies samen waarbij steroidhormonen in mest en in afval van de veehouderij zijn gemeten. De concentraties 17β -oestradiol lopen uiteen van beneden de detectielimiet tot om en nabij 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ drooggewicht, afhankelijk van het soort landbouwhuisdieren en het soort mest of afval. Voor oestron en 17α -oestradiol werden ook concentraties in de orde van enkele honderden tot enkele duizenden $\mu\text{g}/\text{kg}$ gevonden. Van testosteron bestaan minder gegevens, maar Shore & Shemesh (2003) beschrijven een studie waarbij in kippenmest tussen de 100 en 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ werd aangetroffen. In Nederland is tijdens het LOES onderzoek een drietal monsters uit mestkelders van melkveebedrijven genomen en geanalyseerd. Hierin waren de ranges van de gehalten 17β -oestradiol, 17α -oestradiol en oestron respectievelijk 46-50, 120-190 en 28-72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ drooggewicht (Vethaak *et al.*, 2002). Deze concentraties zijn iets lager dan die in de overzichten van Hanselman *et al.* (2003) en Shore & Shemesh (2003) maar worden door de LOES onderzoekers wel als “hoog” getypeerd.

Lorenzen *et al.* (2004) toonden aan dat ook het dieet van melkkoeien de oestrogeniteit van de mest bepaald. Op bedrijven waar voer met soja werd gebruikt was de oestrogene activiteit van de mest significant groter. Burnison *et al.* (2003) vonden hoge concentraties equol, een afbraakproduct van fyto-oestrogenen, in varkensmest die reeds enige maanden oud was.

Hanselman *et al.* (2003) geven ook een overzicht van studies waarbij de afbraak van natuurlijke steroidhormonen in mest is onderzocht. In de meeste studies werd oestradiol wel afgebroken, maar de snelheid waarmee dit gebeurde varieerde enorm. In een Duitse studie met koeienmest was het totale gehalte in mest van koeien stabiel gedurende 9 weken, maar bleek na 12 weken 80% afgebroken. In veel studies wordt gerapporteerd dat oestradiol in oestron wordt omgezet. Johnson *et al.* (2006) citeren een andere Duitse studie waarin werd gevonden dat oestron een halfwaardetijd van 7 tot 49 dagen heeft, afhankelijk van de temperatuur.

De lotgevallen van de geconjugeerde oestrogene hormonen zijn niet precies bekend. In het algemeen wordt aangenomen dat micro-organismen in het milieu geclucuronideerde oestrogenen snel kunnen omzetten in de oorspronkelijke verbindingen. Het is echter onduidelijk of dit ook voor gesulfateerde oestrogenen geldt (Hanselman *et al.*, 2003).

Veel synthetische steroidhormonen zijn stabiel in mest tijdens opslag (Schiffer *et al.*, 2001; Lange *et al.*, 2002).

Over het voorkomen van andere groepen hormoonverstoorders (fyto-oestrogenen, ftalaten, alkylfenolen en gebromeerde vlamvertragers) in mest en urine werden geen gegevens gevonden.

2.4.2 Bodem

De urine en mest van dieren die in de wei staan komt voor het overgrote deel terecht op de bodem. Daarnaast wordt drijfmest uit winterstallen en uit de intensieve veehouderij in de bodem geïnjecteerd. Het is dus onvermijdelijk dat stoffen in mest en urine ook in de bodem terecht komen. De mate waarin de bodem verontreinigd wordt en blijft met hormonen en hormoonverstoorders zal o.m. afhangen van de afbraak van de mest zelf, de afbraak van de stoffen in de mest, de afbraak in de bodem en de weersomstandigheden. Uit de voorgaande paragraaf blijkt dat mest en urine die op de bodem terecht komt, voor zover bekend, vooral veel natuurlijke oestrogene en androgene steroidhormonen bevatten. Er werden tijdens de huidige literatuurscan echter opvallend weinig studies gevonden waarin concentraties van steroidhormonen in de bodem zijn bepaald. De meeste reviews bespreken wel de concentraties in mest, oppervlaktewater en grondwater, maar niet in de bodem (Lange *et al.*, 2002; Ying *et al.*, 2002; Hanselman *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2006).

De enige studie waarnaar wordt gerefereerd voor gehalten van hormonen in de bodem is die van Finlay-Moore *et al.* (2000; geciteerd door Lange *et al.*, 2002, door Shore & Shemish, 2003, en door Johnson *et al.*, 2006). In deze studie werden metingen gedaan aan kippenmest die op grasland werd gebracht. De achtergrondconcentraties 17β -oestradiol namen toe van 55 tot 675 ng/kg afhankelijk van de timing en dosis van de applicaties. Testosteron nam toe tot 700 ng/kg terwijl de achtergrondconcentratie 118-165 ng/kg was.

De degradatie en mobiliteit van natuurlijke hormonen is iets beter bestudeerd. Johnson *et al.* (2006) vatten de ranges samen van de tijdens hun literatuuronderzoek gevonden halfwaardetijden voor steroidhormonen in de bodem. Deze zijn 0,08-0,8 dagen voor testosteron en 0,8-1,1 dagen voor 17β -oestradiol. Op basis van modelberekeningen verwachten zij dat de bodem steroïde oestrogenen efficiënter verwijderd dan het waterzuiveringsproces. Echter, het is tevens bekend dat de afbraak van steroïden veel langzamer verloopt onder anaerobe omstandigheden (Lorenzen *et al.*, 2004; Ying & Kookana, 2005). Ying & Kookana (2005) berekenden een halfwaardetijd van 24 dagen voor 17β -oestradiol in afwezigheid van zuurstof. Stumpe & Marschner (2007) vonden een zeer langzame verdwijning in de bodem van 17β -oestradiol (7,4% gemineraliseerd in 23 dagen) en een bijna tien keer snellere voor testosteron. Zij concluderen dat 17β -oestradiol of de metaboliëten hiervan in de bodem kunnen accumuleren. Fan *et al.* (2007) suggereren echter dat de biologische beschikbaarheid van oestrogene hormonen als 17β -oestradiol in de bodem sterk gereduceerd wordt door de aanwezigheid van humuszuren.

De toediening van synthetische hormonen bij landbouwhuisdieren geschiedt vooral ter bevordering van de groei. In een experimentele studie toonden Schiffer *et al.* (2001) aan dat trenbolon en melengestrol slechts gedeeltelijk afbreken in de mestopslag en gedurende langere periodes aantoonbaar zijn in de bodem na bemesting, trenbolon tot concentraties van 248 pg/g (α -isomeer) en mengesterol tot 34 pg/g. Omdat deze middelen in de EU niet als groeipromotors zijn toegelaten, zal alleen illegaal gebruik tot een belasting van het Nederlandse milieu kunnen leiden. Het lijkt onwaarschijnlijk dat dit op zo'n grote schaal gebeurt dat dit soort stoffen op veel plaatsen in de bodem aanwezig is.

Ook van de hormoonverstorende chemische stoffen bestaan weinig gegevens over hun gehalten in bodems. Het weinige dat werd gevonden, wordt hieronder samengevat.

Cousins *et al.* (2002) zochten in de literatuur naar monitoringsgegevens van bisfenol-A en kwamen tot de conclusie dat er geen gegevens over de gehalten in bodems bestonden. BPA komt vooral via afvalwater in het milieu terecht. Voorspellingen van de concentraties BPA in grond door dezelfde auteurs met gebruikmaking van verschillende modellen op basis van partitie varieerden van 0,0023 tot 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ drooggewicht.

Streck & Hermann (2000) troffen lage concentraties ftalaten aan in de toplaag van bodems in een bosgebied in Beieren (Duitsland): gemiddeld 23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DBP, 201 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEHP en 10,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BBP (het gem. gehalte DEP lag onder de detectiegrens). Ook Rhind *et al.* (2002) maken gewag van het voorkomen van een ftalaat, DOP, in de bodem voor begin van hun experimentele toediening van zuiveringsslib. In Nederland zijn tijdens het onderzoek naar de achtergrondwaarden van bodemverontreinigingen, AW2000, ook op diverse plaatsen verhoogde concentraties ftalaten aangetroffen (Lamé *et al.*, 2005, 2006). DEHP kwam het meest voor. De maximum concentratie voor de som van de ftalaten was 22,9 mg/kg droge stof. De auteurs plaatsen echter kanttekeningen bij de uitkomsten van het onderzoek omdat er mogelijk contaminatie met ftalaten is opgetreden uit plastic monster- en analyse materialen. Het is echter bekend dat ftalaten overal in het milieu worden voorkomen. Zij worden ook in regenwater, het oppervlaktewater, de waterbodem en in vis aangetroffen (Peijnenburg & Struijs, 2006). Over de afbraak van ftalaten in de bodem werden in de literatuur weinig gegevens aangetroffen. In experimenten met slib is gevonden dat de ftalaten PA en DMP onder aerobe omstandigheden in enkele dagen afbreken (Wang *et al.*, 2003).

Er worden verhoogde concentraties van synthetische hormoonverstoorders als ftalaten en nonylfenol gevonden in zuiveringsslib (Giger, 1984; Wild & Jones, 1992) en in bodems en runoff van velden waar zuiveringsslib als vorm van bemesting is toegepast (Rhind *et al.*, 2002). Verder is over het voorkomen van deze groepen stoffen in de bodem geen informatie gevonden.

Law *et al.* (2006) citeren een tweetal studies waarbij PBDE's in de bodem werden gemeten. Wanneer een textielindustrie is aangesloten op een rwzi en het

zuiveringsslib op het land wordt gebracht, wordt een som van de PBDE's in de bodem gemeten tot bijna 1 mg/kg. Ook in natuurlijke bodems zoals in bossen en in graslanden worden PBDE's in de bodem aangetroffen. De vlamvertragers worden in de bodem geaccumuleerd door regenwormen, op dezelfde manier als PCB's (Law *et al.*, 2006). D'Havé *et al.* (2005) toonden aan dat egels in Vlaanderen hoge gehalten PBDE's en een gebromeerde bifenyl (BB 153) bevatten. Dit wordt geweten aan hun hoge positie in de terrestrische voedselketen.

Nonylfenol absorbeert sterk aan organische stof in de bodem (Düring *et al.*, 2002). Topp & Starratt (2000) voerden experimenten uit met nonylfenol in bodems waaruit bleek dat de verbinding waarschijnlijk snel wordt gedegradeerd door microbiële activiteit. Ook breekt de verbinding af onder invloed van licht (Xia & Jeong, 2004).

Ying & Kookana (2005) onderzochten het gedrag van een aantal oestrogene hormonen en hormoonverstoorders in grond. BPA, 4-*t*-octylfenol en 4-*n*-nonylfenol braken binnen 7 dagen af onder aerobe condities. Onder anaerobe omstandigheden was er echter nauwelijks afbraak.

De hier besproken onderzoeksresultaten suggereren dat de afbraak van veel natuurlijke hormonen en chemische hormoonverstoorders zoals alkylfenolen en ftalaten in het algemeen snel is onder aerobe omstandigheden maar veel trager verloopt wanneer er zuurstofloosheid in de bodem heerst. Dit is het geval in drassige bodems en op het niveau van het grondwater.

2.4.3 Oppervlakte- & grondwater (via de bodem)

Lange *et al.* (2002) en Hanselman *et al.* (2003) halen studies aan waaruit blijkt dat 17 β -oestradiol en oestron sterk absorberen aan bodemdeeltjes. Dit wordt bevestigd door recente experimenten van Ying & Kookana (2005). De alkylfenolen 4-*n*-nonylfenol en 4-*t*-octylfenol hechten het sterkst aan bodemdeeltjes, gevolgd door de oestrogene hormonen (17 α -ethinyl-oestradiol, 17 β -oestradiol, oestron, oestriol) en bisfenol-A. Toch wijzen Hanselman *et al.* (2003) er ook op dat natuurlijke surfactanten en colloïden de mobiliteit van oestrogenen kunnen verhogen. Dat oestrogenen niet 100% absorberen wordt bevestigd door het feit dat 17 β -oestradiol afkomstig uit mest en afval van de veehouderij toch in grondwater is aangetroffen (Shore *et al.*, 1995, geciteerd door Ying *et al.*, 2002; Peterson *et al.*, 2000).

Testosteron is van nature mobieler waardoor uitspoeling uit de bodem naar oppervlaktewater gemakkelijk plaats vindt (Gezondheidsraad, 1999; Lange, 2002; Johnson *et al.*, 2006). Testosteron bereikt ook het grondwater (Shore & Shemesh, 2003).

Indien zich natuurlijke hormonen en hormoonverstoorders in de bodem bevinden kunnen deze bij (hevige) regen ook afspoelen naar het oppervlaktewater. Van experimentele plots behandeld met mest uit een paardenstal spoelde 17 β -oestradiol af (Bushée *et al.*, 1998; in Lange *et al.*, 2002) en zowel 17 β -oestradiol als testosteron werden gevonden in runoff van land behandeld met kippenmest (Nichols *et al.*, 1997;

Finlay-Moore *et al.*, 2000; beiden geciteerd door Lange *et al.*, 2002, en Ying *et al.*, 2002). Pedersen *et al.* (2005) detecteerden allerhande milieuvreemde stoffen in runoff van velden die met effluent waren behandeld, waaronder steroidhormonen, humane geneesmiddelen, alkylfosfaat vlamvertragers en een weekmaker uit plastics (geen ftalaat).

2.4.4 Gewassen & landbouwhuisdieren

Rhind (2002), Boerjan *et al.* (2002) en Rhind (2005) resumeren een aantal artikelen over de opname van organische microverontreinigingen (waaronder ftalaten en nonylfenol) door planten (O'Connor *et al.*, 1991; Wild & Jones, 1992; Bokern *et al.*, 1998). Zij concluderen op basis hiervan dat het onwaarschijnlijk is dat de bladeren en zaden die gegeten worden door vee systematisch verontreinigd zullen zijn met hormoonverstoorders. Staples *et al.* (1997) vatten ook verscheidene studies samen waaruit blijkt dat ftalaten nauwelijks worden opgenomen door planten. Hormoonverstoorders kunnen ook worden afgebroken in planten, zoals de ftalaat DEHP (O'Connor *et al.*, 1991). Planten vormen dus misschien een barrière voor de opname van sommige hormoonversturende stoffen uit de bodem in de voedselketen. Er zijn echter ook publicaties die suggereren dat persistente organische stoffen als PAK's, PCB's en dioxines wel goed door planten worden opgenomen (Collins *et al.*, 2006). Dit geldt dan mogelijk ook voor gebromeerde vlamvertragers. Over de opname van organische verbindingen door planten is echter nog veel onbekend (Collins *et al.*, 2007).

Het voorkomen van fyto-hormonen, met name fyto-oestrogenen, in planten is eerder in dit hoofdstuk al besproken. Verdere gegevens over het voorkomen van steroidhormonen en synthetische hormoonverstoorders in gewassen zijn niet gevonden.

Landbouwhuisdieren kunnen hormoonversturende stoffen ook opnemen via het voer, drinkwater en door ingestie van grond. Doordat er weinig bekend over het voorkomen van hormoonontregelaars in de bodem, is de opname van hormoonverstoorders door vee via de ingestie van grond echter moeilijk te bepalen (Rhind, 2002). Boerjan *et al.* (2002) schatten de blootstelling van schapen en koeien aan diverse groepen hormoonverstoorders door het drinken van verontreinigd (oppervlakte)water en ingestie van grond uit verontreinigde weiden (door toepassing van zuiveringsslib). Voor ftalaten en alkylfenoethoxylaten levert drinkwater, indien dit sterk verontreinigd is, de grootste bijdrage aan de totale blootstelling. Als het drinkwater uit gewoon oppervlaktewater bestaat, is de bijdrage hiervan aan de totale belasting met synthetische hormoonverstoorders van dezelfde orde van grootte als die door de ingestie van (wel verontreinigde) grond.

Rhind *et al.* 2005 hebben ftalaten en alkylfenolen gemeten in oaien en lammeren die graasden in weides die met verontreinigd rwzi slib waren behandeld. In de weefsels werden lage concentraties nonylfenol en hoge concentraties van de ftalaat DEHP aangetroffen. Er was echter geen verschil tussen de dieren op de behandelde percelen en die in de controles. De conclusie van het onderzoek was dan ook dat het

onwaarschijnlijk is dat dergelijke behandelingen met slib tot een grote (extra) toename van de interne gehalten van deze stoffen leidt. In melk van ooien werden ook nonylfenol en ftalaten aangetroffen, maar de gehalten waren zeer variabel (Rhind *et al.*, 2007). Desondanks concluderen de auteurs dat bij de toepassing van zuiverings-slib op weidegrond de blootstelling van jonge dieren aan deze stoffen kortstondig kan verergeren.

Landbouwhuisdieren kunnen ftalaten binnen krijgen via het voer als dit verpakt is geweest in plastic (Boerjan *et al.*, 2002; Rhind, 2002) of als er restanten plastic in het voer aanwezig zijn. Ook kunnen zich in het voer andere xeno-oestrogenen en synthetische hormoonontregelende stoffen bevinden, met name als er vetproducten en melkproducten (melkpoeder) in het voer verwerkt zijn. Vooral jong vee wordt gevoerd met dit soort voeders (Boerjan *et al.*, 2002).

2.4.5 Humane voeding

Er zijn diverse manieren waarop mensen aan hormoonontregelaars worden blootgesteld. De Gezondheidsraad (1997) noemt onder meer fyto-oestrogenen die van nature in plantaardig voedsel voorkomen, persistente stoffen die accumuleren in voedingsmiddelen (moedermelk, koemelk, vlees, vis), stoffen uit verpakkingsmaterialen (ftalaten), stoffen die ontstaan bij de voedselbereiding en restanten van groeibevorderende stoffen (anabolica in vlees). De eerste twee routes zijn hier het meest relevant. Een uitgebreid overzicht van de (mogelijke) blootstelling van consumenten aan verschillende groepen hormoonverstoorders wordt gegeven door van Dooren & Kaiser (1997).

De hoeveelheid oestrogenen in koemelk is minder dan 1% van de hoeveelheid die wordt uitgescheiden via de feces en urine (Lange *et al.*, 2002), maar ze zijn wel aanwezig in melk, vooral in melk van zwangere koeien. Shore & Shemesh (2003) presenteren een overzicht van de gehalten natuurlijke oestrogenen in zuivelproducten. Deze lagen in de orde van grootte van pg/ml of pg/g. Ook in vlees wordt oestrogene activiteit aangetroffen (Lorenzen *et al.*, 2004). In plantaardig voedsel komen steroïden nauwelijks voor (Shore & Shemish, 2003).

Volgens de Gezondheidsraad (1997) is de menselijke inname van fyto-oestrogenen aanmerkelijk groter dan die van synthetische chemicaliën met een hormoonontregelende werking. Ze zijn echter niet perse bedreigender omdat ze snel gemetaboliseerd worden. Verger & Leblanc (2003) geven concentraties van verschillende fyto-oestrogenen in voedsel. De fyto-oestrogenen worden waarschijnlijk gevormd in de planten die voor de bereiding van het voedsel worden gebruikt en zijn dus niet afkomstig uit de bodem.

Blootstelling van consumenten aan bisfenol-A geschiedt o.a. doordat deze stof vrijkomt uit de coating van blikjes (Grob *et al.*, 1999; Poole *et al.*, 2004).

Ftalaten zoals DEHP komen evenals natuurlijke oestrogenen voor in melkproducten die door mensen en kleine kinderen worden geconsumeerd (Sharman *et al.*, 1994;

Latini *et al.*, 2004). Omdat DEHP overal in het milieu aanwezig is, is het moeilijk om een bepaalde bron van besmetting voor deze contaminatie aan te wijzen. De oorspronkelijke besmetting is waarschijnlijk tot stand gekomen door lekkage uit PVC materiaal zoals verpakkingen.

Kuiper & Lycklama à Nijeholt (2003) citeren een Duits onderzoek (maar geven geen referentie) waarin geconstateerd wordt dat veel voedingsproducten hoge gehalten nonylfenol bevatten, tussen de 0,1 en 19,4 µg/L. Waar dit nonylfenol vandaan komt is onbekend, maar men verdenkt schoonmaakmiddelen, desinfectantia e.d. Hier dient misschien ook te worden opgemerkt dat tot 2004 nonylfenol gebruikt werd als formulering (carrier) van bestrijdingsmiddelen.

Net als sommige ftalaten zijn PBDE's verbindingen die overal in het milieu voorkomen. De gehalten zijn de afgelopen jaren flink gestegen, o.a. in moedermelk (Darnerud *et al.*, 2001). PBDE's worden eveneens aangetroffen in dierlijke melkproducten, vlees en eieren (Darnerud *et al.*, 2001; Shecter *et al.*, 2004), ook in Nederland (Mul *et al.*, 2005). Volgens Shecter *et al.* (2004) is voedsel een belangrijke blootstellingsroute voor PBDE's. De oorspronkelijke bronnen van deze gebromeerde vlamvertragers zijn huishoudelijke apparaten zoals t.v.'s en computers waarvan het afval verbrand of gestort wordt.

In de geraadpleegde literatuur is nergens gevonden dat hormonen of hormoonverstoorders via de bodem in het voedsel terecht zouden zijn gekomen. De eerdere constatering dat planten mogelijk een barrière vormen voor opname uit de bodem lijkt dus voor bepaalde stoffen ook bij de voedselproductie voor menselijk gebruik op te gaan. Dit geldt mogelijk echter niet voor de meer persistente hormoonverstorende stoffen zoals gebromeerde vlamvertragers. Het is ook niet ondenkbaar dat natuurlijke hormonen uit de veehouderij via uitspoeling of afspoeling soms in het grond- en oppervlaktewater terecht komen dat voor drinkwaterbereiding wordt gebruikt.

2.5 Risico's

2.5.1 Bodembiodiversiteit & bodemprocessen

Over de effecten van hormonen en hormoonverstoorders in de bodem werd betrekkelijk weinig informatie gevonden. Een belangrijk deel van de processen in de bodem wordt gedragen door ongewervelden (bijvoorbeeld regenwormen) en micro-organismen. Voor bodemdieren zijn er echter nauwelijks gegevens over de toxiciteit van hormonen en hormoonverstoorders. Op dit moment vindt er bij verscheidene instituten in de wereld wel onderzoek plaats naar effecten op evertibraten in het aquatische milieu. Hydrofobe stoffen zoals nonylfenol, kunnen opgenomen worden door aquatische wormen (Croce *et al.*, 2005). De hormoonhuishouding van ongewervelden verschilt echter van die van gewervelden, zoals de vissen die erg veel gebruikt zijn in het onderzoek naar hormoonverstoorders (Oehlmann & Schulte-Oehlmann, 2003; Jobling *et al.*, 2004). Bij bepaalde waterslakken worden effecten gevonden van bisfenol-A en octylfenol bij onverwacht lage concentraties (Duft *et al.*,

2000; Oehlmann *et al.*, 2000). Ook zijn er effecten van oestradiol op aquatische evertrebraten bij milieurelevante concentraties (Roepke *et al.*, 2005).

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit soort effecten niet bij terrestrische ongewervelde dieren zouden kunnen optreden bij blootstelling aan voldoende hoge concentraties hormonen en hormoonverstoorders. Er werden twee studies gevonden die deze hypothese lijken te ondersteunen. In een mesocosmos studie met op verschillende manieren behandeld zuiverings-slib vonden Andrés & Domene (2005) effecten op bodemmijten. De toxische drempelwaarden in het slib werden overschreden voor verscheidene verontreinigingen, waaronder nonylfenol. In een ander experiment vonden Kirkbride-Smith *et al.* (2001) dat de steroïdhormonen 17β -oestradiol en 17α -methyltestosteron en het schildklierhormoon thyroxine subletale effecten veroorzaken op de groei, ontwikkeling en reproductie van een soort uitje (vlinders).

Recent onderzoek heeft aangetoond dat hormoonontregelaars zelfs negatieve effecten op bodembacteriën kunnen hebben. In experimenten is vastgesteld dat natuurlijke en synthetische stoffen die hormoonverstoring in gewervelde organismen veroorzaken ook de phyto-oestrogene signalering tussen planten en *Rhizobium* bacteriën verstoren (Fox *et al.*, 2004). Dit komt doordat de 'NodD' receptor in planten lijkt op de oestrogene ER receptor (Fox, 2004). Door deze hormonale signalering kunnen planten de *Rhizobium* bacteriën in de wortels incorporeren. Deze bacteriën zijn nodig voor stikstofbinding. Dit proces en daarmee de stikstofkringloop lopen dus potentieel gevaar (Fox, 2004, 2005). De studie van dergelijke signaleringssystemen heeft er recentelijk toe geleid dat ook nitraat in de belangstelling is komen te staan als een mogelijke hormoonverstoorder in gewervelde dieren, hoewel het eventuele mechanisme onbekend is (Guillette & Edwards, 2005). Als dit het geval zou zijn bij milieurelevante concentraties, zijn er mogelijk grotere problemen met hormoonverstoring in de bodem in Nederland dan thans gedacht.

Naast de potentiële effecten van hormoonverstoorders op het leven in de bodem bestaat er voor persistente en hydrofobe verbindingen ook het risico dat ze via de voedselketen accumuleren in hogere dieren en daar toxische niveaus bereiken (doorvergiftiging). De hormoonverstoorders die hiervoor het meeste in aanmerking komen zijn PBDE's en mogelijk sommige ftalaten. Het gedrag van PBDE's in het milieu lijkt erg op dat van PCB's. Accumulatie van PBDE's in hogere dieren is tot nu toe vooral aangetoond in visetende vogels en zoogdieren die deel uitmaken van aquatische voedselketens (Darnerud *et al.*, 2001). De recente studie door d'Havé *et al.* (2005) in egels toont echter duidelijk aan dat PBDE's en andere gebromeerde vlamvertragers ook in terrestrische hogere dieren accumuleren.

2.5.2 Gezondheid van landbouwhuisdieren

De beschreven (potentiële) effecten van hormoonverstoorders op de gezondheid van landbouwhuisdieren hebben vooral betrekking op situaties waarbij vee via de bodem of direct wordt blootgesteld aan matrices uit rwzi inrichtingen: zuiverings-slib,

effluent en oppervlaktewater waarop effluent wordt geloosd of waar overstort incidenten plaats vinden.

Rhind (2002, 2005) beschrijft uitgebreid de eigenschappen van synthetische hormoonverstoorders, de blootstelling landbouwhuisdieren aan deze stoffen en hun mogelijke effecten. Dit zijn een verminderde vruchtbaarheid, effecten op eicellen, embryo's, foetussen en pasgeboren dieren, en effecten op het immuunsysteem (zie ook Brevini *et al.*, 2005). Ook zijn er gedragsveranderingen waargenomen bij schapen in weiden waar regelmatig zuiveringslib op wordt gebracht (Erhard & Rhind, 2004). Rhind (2005) concludeert dat er nog erg veel onbekend is, maar dat er toch effecten op de diergezondheid te verwachten zijn bij milieurelevante niveaus van hormoonverstoorders. Dit zou thans echter nog niet algemeen zichtbaar zijn in de praktijk. Er is echter wel een teruglopende vruchtbaarheid waargenomen van melkkoeien met een hoge productiviteit, maar het is onduidelijk waar dit aan toe te schrijven is (Boerjan *et al.*, 2002; Rhind, 2005).

Boerjan *et al.* (2002) gaan een stap verder en voeren een ruwe risicoanalyse uit voor melkgevende herkauwers die grazen op verontreinigde weilanden en die verontreinigd drinkwater drinken. Zij vergeleken de geschatte inname van hormonen en hormoonverstoorders via drinkwater, gras en ingeslikte grond met drempelwaarden voor deze verbindingen. De kans op effecten door inname van oestrogenen is hoog (ratio kleiner dan 0). Dezelfde ratio voor ftalaten en alkylfenoethoxylaten was weliswaar groter dan 0, maar kleiner dan de EU veiligheidsfactor van 100. Er was geen noemenswaardig risico door blootstelling aan bisfenol-A.

In de literatuur werden enkele publicaties gevonden over daadwerkelijk waargenomen hormoonverstoring bij vee. Op Nederlandse bedrijven in de buurt van riooloverstorten en waar oppervlaktewater werd gebruikt om koeien te drinken (volgens de auteurs van het onderzoek is dit het geval bij meer dan 50% van de melkveebedrijven in Nederland) produceren melkkoeien minder melk en doen zij er langer over om hun eerste kalf te krijgen (Meijer *et al.*, 1999). En indien kippenmest gebruikt wordt in voer voor runderen, kan dit tot ernstige ongewenste effecten leiden zoals 'hyperoestrogenisme' en vertraagde puberteit (Shore & Shemish, 2003). Dit gebruik is echter verboden in Nederland. Shore & Shemish (2003) claimen ook dat oestrogenen in irrigatiewater groenten kunnen aanzetten om grote hoeveelheden fyto-oestrogenen te produceren die op hun beurt weer voortplantingsproblemen in runderen veroorzaken. Bij deze bewering worden echter geen onderbouwing of referenties gegeven.

2.5.3 Gezondheid van mensen

Zoals reeds eerder werd opgemerkt, is de blootstelling van mensen aan hormoonverstoorders die zich in het milieu bevinden uiterst complex. Blootstelling vindt niet alleen via voedsel en drinkwater plaats, maar ook via de lucht en via contact (verpakkingsmateriaal, cosmetica), en zowel op de werkplek als in de woon-

en leefomgeving (Gezondheidsraad, 1997). Mensen worden dus op vele manieren aan een cocktail van stoffen blootgesteld.

Er is een groot aantal negatieve effecten en ontwikkelingen op het gebied van de humane gezondheid waarbij vermoed wordt dat hormoonontregelende stoffen een rol zouden kunnen spelen. De Gezondheidsraad (1997) en Kuiper & Lycklama à Nijeholt (2003) geven een aantal voorbeelden waaronder verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen, afname van de spermakwaliteit, miskramen, vroeggeboorte, veranderingen in de sekseratio's, afwijkingen bij het nageslacht, vroege puberteit bij meisjes, afwijkingen aan de geslachtsorganen, gedragsstoornissen en verschillende soorten kanker.

Shaw & McCully (2002) voerden een ruwe analyse uit om het risico van blootstelling van mensen aan hormoonontregelaars via de voeding te schatten. Zij keken o.a. naar enkele phyto-oestrogenen en nonylfenol. De conclusie luidde dat alleen de phyto-oestrogenen (genisteïne, coumestrol) mogelijk een effect hebben. Shaw & McCully (2002) speculeren zelfs dat de afnemende spermakwaliteit zou samenhangen met de introductie van soja en de toenemende populariteit van het vegetarisme. Phyto-oestrogenen hebben echter zowel een hormoonontregelende werking als een beschermende werking (Bingham, 1998; IEH, 2000; Ibarreta *et al.*, 2001; Wanibuchi *et al.*, 2003; Dixon, 2004). In Azië, waar meer soja wordt gegeten dan in Westerse landen, komen minder hormoonafhankelijke vormen van kanker en minder vaatziekten voor (Mazur & Adlercreutz, 1998).

Müller & Schlatter (1998) voerden een globale risicoanalyse uit van de niet-beroepsmatige blootstelling van mensen aan nonylfenol. De routes die onder de loep werden genomen liepen via het voedsel en het drinkwater. De conclusie was dat er geen risico's voor de gezondheid waren. Darnerud *et al.* (2001) komen tot een zelfde (voorlopige) conclusie voor PBDE's, maar geven tevens te kennen dat er nog veel kennislacunes zijn en dat de mate waarin de gehalten van PBDE's in moedermelk toenemen alarmerend zijn voor de toekomst. Latini *et al.* (2004) rapporteren dat de geschatte dagelijkse blootstelling van zeer jonge kinderen via de voeding aan de ftalaat DEHP ligt rond de waarden waarboven volgens diverse instanties effecten kunnen optreden. Dit is volgens de auteurs reden voor serieuze ongerustheid.

Bij de genoemde stoornissen van de gezondheid zijn er naast hormoonontregelende stoffen echter vele andere factoren die een rol kunnen spelen. De relaties tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan hormoonverstoorders zijn uiterst moeilijk te leggen en hier zijn voor zover bekend bijna geen voorbeelden van. In veel overzichtspublicaties worden daarom verdere studies naar de causaliteit aanbevolen (Gezondheidsraad, 1997; Ibarreta *et al.*, 2001; Dixon, 2004).

3 Diergeneesmiddelen

3.1 Achtergrond

Evenals de hormoonverstorende stoffen staat ook de milieuproblematiek van humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen de laatste jaren internationaal in de belangstelling. Er verschenen diverse wetenschappelijke reviews en boeken over het voorkomen, het gedrag en de effecten in het milieu (o.a. Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Daughton & Jones-Lepp, 2001; Tolls, 2001; Lumaret & Errouisi, 2002; Boxall *et al.*, 2003, 2004a, 2004b; Thiele-Bruhn, 2003; Floate *et al.*, 2004; Kümmerer, 2004a). Enige jaren geleden heeft de Nederlandse Gezondheidsraad (2001) een overzicht van de problematiek opgesteld. Hierin werd aanleiding gezien om “de risico’s niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven”. De Gezondheidsraad beval daarom ook aan om middels onderzoek de omvang van de blootstelling en de chronische effecten op water- en bodemorganismen in kaart te brengen. Voor het Nederlandse watermilieu zijn inmiddels overzichten en meetrapporten verschenen voor waterbedrijven en waterbeheerders, o.a. door STOWA (Derksen & Lahr, 2003), VEWIN, RIWA en KIWA (Mons *et al.*, 2000). In 2002 is door het RIZA een screening uitgevoerd naar het voorkomen van humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater (Schrap *et al.*, 2003). Hieruit bleek dat diverse humane en veterinaire geneesmiddelen ook in Nederland in het water worden aangetroffen. De risico’s van de aanwezige concentraties zijn echter moeilijk in te schatten. Voor het RIZA heeft TNO een inventariserende studie uitgevoerd specifiek naar de milieurisico’s van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in het aquatische milieu (Jongbloed *et al.*, 2001). Hierin werd eveneens een gebrek aan informatie geconstateerd en werd op basis van ‘worst case’ analyse afgeleid dat risico’s niet kunnen worden uitgesloten.

Aan het gedrag en de effecten van diergeneesmiddelen in de Nederlandse bodem is maar heel beperkt aandacht geschonken. In 2004 publiceerde Alterra een literatuurscan over de ecologische effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu (Lahr, 2004). Hierin is een overzicht te vinden van hetgeen uit vooral buitenlandse studies bekend is over het voorkomen en de lotgevallen in het terrestrische milieu en over de ecologische effecten van diergeneesmiddelen op mestfauna, bodemorganismen en bodemprocessen.

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de problematiek van de emissie van diergeneesmiddelen naar de bodem en de mogelijke gevolgen hiervan voor de bodemkwaliteit, diergezondheid en voedselkwaliteit. De eerdere literatuurscan (Lahr, 2004) diende als uitgangspunt voor het voorliggende hoofdstuk. Voor gedeelten van dit hoofdstuk, met name de paragrafen over de stoffen en de lotgevallen in het milieu, zijn tekstgedeelten uit dit eerdere rapport overgenomen en aangepast. De bevindingen zijn aangevuld met informatie uit recent verschenen publicaties. Daarnaast is een aparte literatuurrecherche uitgevoerd naar het voorkomen van

resistentie tegen antibiotica in de bodem en de mogelijke gevolgen van resistentieontwikkeling voor landbouwhuisdieren en mensen.

3.2 Soorten stoffen & gebruik

Diergeneesmiddelen zijn farmacologisch actieve stoffen die op curatieve maar ook op preventieve basis worden gebruikt. Door o.a. Boxall *et al.* (2003, 2004a) en Thiele-Bruhn (2003) worden overzichten gepresenteerd van de verschillende soorten diergeneesmiddelen en hun gebruik. Structuurformules en eigenschappen van een groot aantal groepen geneesmiddelen, zowel humaan als veterinair, zijn te vinden in het overzicht van Daughton & Ternes (1999) en Tolls (2001). Veterinaire geneesmiddelen kunnen op diverse wijzen worden toegediend, bijvoorbeeld oraal, via het voedsel, via injectie, als 'sustained-release bolus' (SR bolus) of topicaal (uitwendig). Van de in Nederland gebruikte antibiotica wordt bijvoorbeeld 75 % oraal toegediend (van den Bogaard, 2000).

Tabel 3. Belangrijke groepen diergeneesmiddelen: gebruik en voorbeeldstoffen (aangepast van Jongbloed *et al.*, 2001).

Veevoederadditieven		Veterinaire geneesmiddelen		
Groep	Actieve stof	Groep	Stofgroep	Actieve stof
Antibiotica	Avilamycine Flavofosfolipol	Antibiotica	Aminoglycosiden	Neomycine Spectinomycine
Coccidiostatica	Amprolium Monensin Nicarbazine Salinomycine		Bèta Lactam- verbindingen	Amoxicilline
			Diaminopyrimidinen	Trimethoprim
			Macroliden	Erythromycine Tylosine
			Quinolonen	Enrofloxacin Flumequin
			Sulfonamiden	Sulfachloorpyridazine Sulfadiazine Sulfamethoxazol
			Tetracyclinen	Doxycycline Tetracycline Chlorotetracycline Oxytetracycline
			Lincosamoden	Lincomycine
			Pleuromutilinen	Tiamuline
		Antiparasitica	Benzamidazolen	Oxfendazol Fenbendazol Albendazol Thiobendazol Flubendazol
			Macrocyclische lactonen	Ivermectine Abamectine Doramectine Eprinomectine Moxidectine
			Pyrimidines	Pyrantel Morantel
			Overigen	Levamisol

Jongbloed *et al.* (2001) geven in de bijlagen van hun rapport een overzicht van alle (in november 2000) via de Diergeneesmiddelenwet toegelaten actieve stoffen. Dit zijn er enkele honderden. Zij toetsen al deze stoffen vervolgens aan diverse criteria om uiteindelijk te komen tot een korte lijst met aandachtstoffen voor het aquatische milieu. Als alleen gekeken wordt naar het gebruik in Nederland, zijn vooral de verschillende antibiotica en antiparasitica van belang. Een overzicht van de aandachtstoffen uit die studie met enkele aanvullingen hierop is te vinden in Tabel 3. Diverse middelen kunnen ook als preventieve massamedicatie worden toegepast, wat hun verbruik enorm doet toenemen.

Bij de antiparasitaire middelen kan onderscheid worden gemaakt tussen de ectoparasiticiden, tegen parasieten aan de buitenkant van het lichaam (vacht), en de endoparasiticiden, vooral gebruikt tegen parasieten in het maag-darmkanaal en de longen. Antibiotica worden therapeutisch gebruikt bij bacteriële infecties en als groeibevorderaar.

De belangrijkste gebruikte diervoederadditieven zijn antibiotica en de zogenaamde coccidiostatica. Antibiotica werden tot voorkort in lage doseringen aan het diervoer toegevoegd om het ontstaan van darmproblemen bij jonge dieren te voorkomen en om het voer efficiënter te laten benutten. Het gebruik van antibiotica als groeipromotoren is door de EU thans echter verboden, vooral vanwege het risico van resistentieontwikkeling (Pugh, 2002). Coccidiostatica gaan de ontwikkeling van bepaalde darmparasieten (*Eimeria*) in jonge dieren tegen gedurende de eerste levensweken en worden vooral in de pluimveehouderij maar ook bij konijnen, kalveren en biggen toegepast. Op latere leeftijd zijn de dieren niet meer vatbaar en worden coccidiostatica niet meer gebruikt.

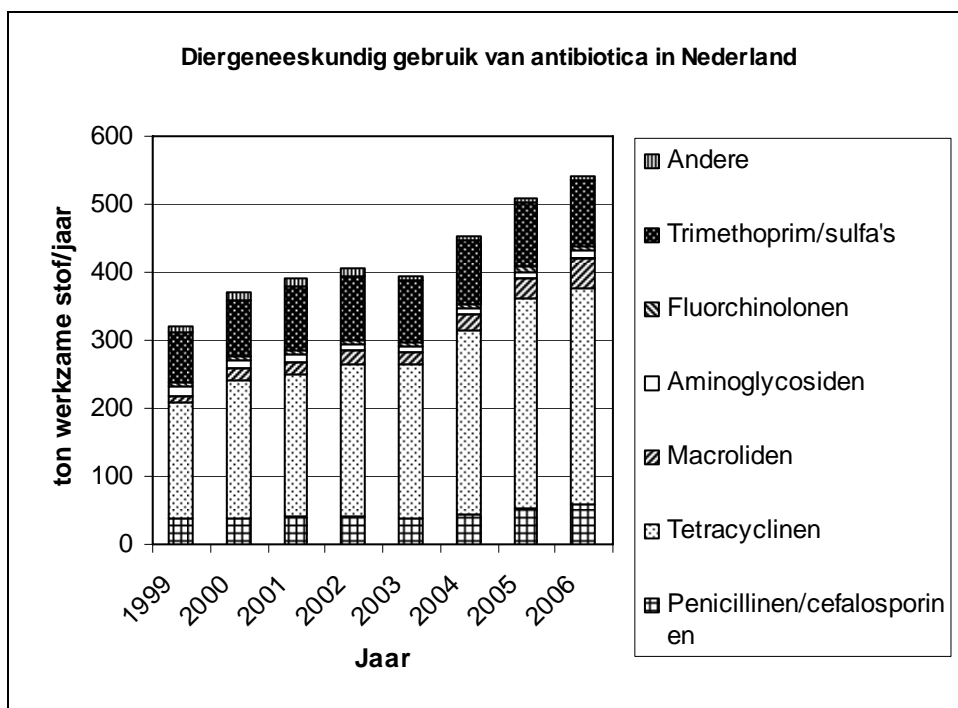
Naast de drie reeds genoemde groepen worden er bij landbouwhuisdieren nog diverse andere middelen gebruikt: hormonen, middelen tegen schimmelinfecties, verdovingsmiddelen, pijnstillers, kalmerende middelen, ontstekingsremmers, middelen tegen darmgas en euthanasieproducten (Boxall *et al.*, 2003, 2004a).

In de rest van dit hoofdstuk worden de meest gebruikte en meest onderzochte diergeneesmiddelen behandeld. Dit zijn vooral antiparasitica, antibiotica en een enkele keer coccidiostatica. Misschien wel de bekendste antiparasitaire middelen zijn de macrocyclische lactonen met daarin de groep van de avermectines (Tabel 3). Het meest bestudeerde en besproken middel uit deze groep is ivermectine. Een andere veel gebruikte groep antiparasitica zijn de benzamidazolen. De antibiotica bestaan uit diverse chemische families waarvan de tetracyclinen en de sulfonamiden het meest bestudeerd zijn. Bekende coccidiostatica zijn amprolium, monensin en salinomycine.

Voor de meeste actieve bestanddelen in diergeneesmiddelen zijn voor zover bekend geen verbruikscijfers uit Nederland openbaar (Gezondheidsraad, 2001; Jongbloed *et al.*, 2001), iets dat ook in veel andere landen het geval is (Boxall *et al.*, 2004a). Voor antibiotica is het therapeutische verbruik in Nederland wel in beeld gebracht, maar alleen voor groepen middelen (Figuur 1). Dit verbruik nam van 1997 tot 2004, met uitzondering van 2003, gestaag toe. Díaz-Cruz *et al.* (2003) melden een totaal gebruik van 1600 ton antibiotica in de Europese Unie in 1999. Met een verbruik van 300 tot

500 ton per jaar is Nederland binnen Europa dus een grootverbruiker van deze middelen. Tetracyclinen en trimethoprim/sulfa-verbindingen vertegenwoordigen ongeveer 75 % van deze hoeveelheid. De antibiotica worden het meeste toegepast bij runderen/kalveren, varkens en in iets mindere mate bij pluimvee (van den Bogaard, 2000).

Ter vergelijking: in Zweden werd van 1988 tot 1993 ongeveer 35 ton antibacteriële middelen per jaar verbruikt, evenals ± 10 ton coccidiostatica en 7,6 ton andere antiparasitaire middelen (Björnerot *et al.*, 1996). Het jaarlijkse verbruik aan antibiotica op therapeutische indicatie lag in Denemarken van 1996 tot 1997 rond de 45 ton en de hoeveelheid gebruikte coccidiostatica varieerde tussen van 1989 tot 1998 van ongeveer 8 tot 21 ton per jaar (Jørgensen & Halling-Sørensen, 2000).



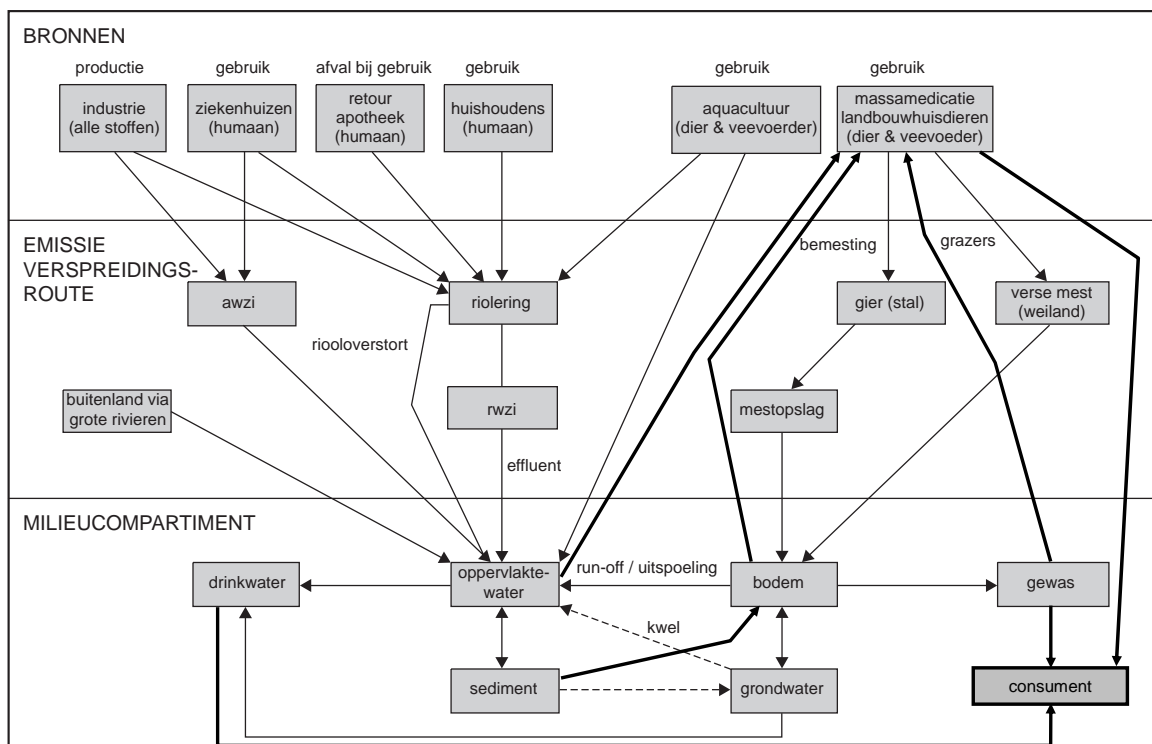
Figuur 1. Trend in het gebruik van antibiotica in Nederland voor diergeneeskundige doeleinden. Bronnen: van den Bogaard (2000); FIDIN jaarrapportages, www.fidin.nl.

3.3 Voorkomen en lotgevallen in milieu en voedselketens

3.3.1 Mest & urine

In Figuur 2 wordt een schema van de emissieroutes van humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen in het milieu getoond. De belangrijkste route via welke diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu terecht komen (route aan de rechterkant van de figuur) is via excretie uit landbouwhuisdieren. Jongbloed *et al.* (2001) schatten dat ongeveer 80 % van de ingenomen middelen weer wordt uitgescheiden. Uitscheiding vindt plaats als de originele actieve stof of in

gemetaboliseerde vorm. De metabolisering verschilt sterk tussen verschillende chemische groepen veterinaire producten (zie Boxall *et al.*, 2004a, voor een aantal voorbeelden). Door weidedieren die (gedeeltelijk) buiten worden gehouden kunnen de stoffen en hun metabolieten direct via verse mest of urine op het land terecht komen. Er is echter ook een belangrijke indirecte emissieroute die loopt via de mestopslag en de injectie van drijfmest in de bodem. Deze route is nog weinig onderzocht. Enkele recente onderzoeken laten echter zien dat er grote verschillen zijn in verdwijnsnelheid tussen verschillende soorten antibiotica; sommigen hebben een halfwaardetijd in de opslag van ± 1 week maar andere verbindingen blijven maanden aanwezig of breken helemaal niet af (De Liguoro *et al.*, 2007; Schlüsener *et al.*, 2006).



Figuur 2. Emissieroutes van geneesmiddelen naar het milieu (aangepast van Rijs *et al.*, 2003). De routes voor diergeneesmiddelen staan rechts in de figuur (aquacultuur, landbouwhuisdieren). Humane geneesmiddelen (links) komen slechts zijdelings ter sprake in dit rapport. De vet weergegeven lijnen staan voor extra routes die in dit rapport aan de orde komen: consumptie door mensen (drinkwater, consumptiegewassen en vlees), consumptie door landbouwhuisdieren (oppervlaktewater, gewas en ingestie van grond) en het op de kant zetten van bagger.

Macrocyclische lactonen worden vooral uitgescheiden via de mest. Ivermectine wordt weinig gemetaboliseerd en ook weinig effectief opgenomen uit het maag-darmkanaal. De schattingen voor de uitgescheiden hoeveelheid variëren van 70 % tot 90 % van de oorspronkelijk toegediende actieve stof. De concentraties in mest voor deze stof lopen uiteen van 0,4 tot 9,0 mg/kg. De concentraties benzamidazolen in feces zijn laag (Lumaret & Errouissi, 2002). Sommige antiparasitaire middelen worden ook in SR bolussen toegediend, waardoor er langdurige uitscheiding zal zijn.

Mougin *et al.* (2003) vonden gemiddeld 1 mg/kg ivermectine in mest gedurende minstens 70 dagen bij de behandeling van kalveren met een SR bolus. Sommige antiparasitica worden niet met de mest uitgescheiden, maar via de urine (levamisol, albendazol).

Antibiotica en coccidiostatica kunnen door toediening in landbouwhuisdieren ook in de mest en urine terecht komen. Volgens een door Halling-Sørensen *et al.* (1998) geciteerd boek, zou 30-90 % van de toegediende dosis antibiotica in mensen en dieren met de urine en feces uitgescheiden worden in de actieve, ongemetaboliseerde vorm. Tijdens de opslag van mest en gier kan afbraak plaatsvinden. Uit het overzicht door Boxall *et al.* (2004a) blijkt dat de volgende groepen antibiotica een halfwaardetijd minder dan 30 dagen hebben in mest: sulfonamiden, aminoglycosiden en macroliden. Andere antibiotica zoals tetracyclinen en quinolonen hebben echter langere halfwaardetijden. Antibiotica worden door organismen vaak omgezet in beter oplosbare, minder actieve vormen zoals glucuroniden. Deze glucuronide vormen kunnen tijdens de mestopslag echter weer worden teruggevormd in de actieve vorm (Berger *et al.*, 1986).

3.3.2 Bodem

Veterinaire middelen verschillen sterk in de mate waarin ze adsorberen aan bodemdeeltjes (Tolls, 2001; Thiele-Bruhn, 2003; Boxall *et al.*, 2004a). Sulfonamiden bijvoorbeeld, zijn hoogst mobiel (Boxall *et al.*, 2002), terwijl andere antibiotica zoals efrotomycine, oxytetracycline en tylosine veel sterker adsorberen (Yeager & Halley, 1990; Rabølle & Spliid, 2000). Waarden van de partiticoëfficiënt tussen de bodem en interstitieel water (K_d) variëren van 0,2 tot 5610 L/kg (Boxall *et al.*, 2003).

Ivermectine is volgens Edwards *et al.* (2001) vrijwel niet vluchtig, slecht oplosbaar in water en hydrofoob. De stof hecht zich zo sterk aan vast materiaal dat uitspoeling naar water praktisch niet plaats vindt. 'Worst-case' schattingen door Edwards *et al.* (2001) op basis van de formules van Spaepen *et al.* (1997) voorspellen bodemconcentraties van ivermectine tussen 0,1 en 10 µg/kg afhankelijk van het soort landbouwhuisdier, het aantal doseringen en andere behandelingskarakteristieken.

Gemeten concentraties van antibiotica in de bodem variëren van onder de detectielimiet tot enkele tientallen µg/kg en maximaal enkele honderden µg/kg (zie reviews door Boxall *et al.*, 2004b; Hamscher *et al.*, 2004; Schmitt, 2005). Residumetingen in de bodem zijn, evenals die voor andere diergeneesmiddelen, echter dermate schaars dat er meestal geen algemeen beeld valt af te leiden van het voorkomen van individuele stoffen in de bodem.

Uit de reviews door Boxall *et al.* (2004a, 2004b) blijkt dat aerobe afbraak de meest gangbare wijze van degradatie van diergeneesmiddelen in de bodem is. Halfwaardetijden verschillen echter enorm, van enkele dagen (Ingerslev & Halling-Sørensen, 2001) tot soms wel een jaar. Deze verschillen bestaan zowel tussen chemische groepen verbindingen als tussen individuele stoffen binnen deze groepen.

Thiele-Bruhn (2003) en Boxall *et al.* (2004a, 2004b) geven tabellen met overzichten van gegevens over de afbraak van een groot aantal veterinaire middelen in diverse studies. Zowel de biotische als de abiotische afbraak van diergeneesmiddelen is sterk afhankelijk van locatie- en milieufactoren, bijvoorbeeld temperatuur, type bodem, pH en de aanwezigheid van bepaalde bacteriën (Boxall *et al.*, 2003, 2004a).

Ivermectine kan maanden en soms zelfs jaren in de bodem en in organische media zoals mest aanwezig blijven, zeker onder zuurstofarme, anaerobe omstandigheden (denk aan mestopslag). Gedurende al die tijd behoudt het zijn insecticidenwerking (Lumaret & Errouissi, 2002). Abamectine wordt sneller afgebroken in milieu.

3.3.3 Oppervlakte- & grondwater (via de bodem)

Vanuit de bodem kunnen de actieve bestanddelen van diergeneesmiddelen en additieven in mogelijk in het grondwater terecht komen (Figuur 2). En via het grondwater kan weer uitspoeling naar het aquatische milieu plaats vinden. Directe afspoeling van het landoppervlak onder invloed van regen is ook een mogelijkheid.

In studies in Duitsland, geciteerd door Boxall *et al.* (2004a), werden vier in de bodem gevonden antibiotica ook in het grondwater ook aangetroffen. En in een recente studie vonden Hamscher *et al.* (2005) dat sulfadiazine continu uit de bodem naar het grondwater lekte. In een andere Duitse studie werd op enkele locaties in grondwater sporadisch sulfamethoxazol boven de detectielimiet aangetroffen (Hirsch *et al.*, 1999). In de Verenigde Staten zijn tijdens een aantal studies diverse antibiotica in wateren gevonden die vooral als diergeneesmiddelen en groeipromotoren worden toegepast: chloortetracycline, erythromycine, lincomycine, oxytetracycline, sulfadimethoxine, tetracycline, trimethoprim en tylosine (Kolpin *et al.*, 2002). Het aantreffen van middelen in oppervlaktewateren duidt op uitspoeling en/of afspoeling van deze stoffen. Boxall *et al.* (2002) toonden van een sulfonamide antibioticum, sulfachloorpyridazine, aan dat dit middel zeer snel uit verspreidde varkensmest via de bodem in drainagesystemen terecht komt en Burkhardt *et al.* (2005) vonden dat mest de afspoeling van sulfonamiden sterk versnelt. Ook in Nederland worden antibiotica die als veterinaire middelen worden gebruikt in het oppervlaktewater aangetroffen (Schrapp *et al.*, 2003). Hiervan wordt aangenomen dat deze emissie vooral via de mest en de bodem verloopt (Schrapp *et al.*, 2003; Derksen & Roorda, 2005).

Uit de diverse studies blijkt dat vooral de sulfonamide antibiotica uitspoelen naar grond- en oppervlaktewater.

3.3.4 Gewassen & humane voeding

Kumar *et al.*, (2005) toonden middels experimenten aan dat chloortetracycline uit de bodem werd opgenomen door planten (10-14 ng/g) maar tylosine niet. Tylosine is veel minder goed oplosbaar dan chloortetracycline. Deze resultaten tonen dus aan dat antibiotica in principe kunnen worden opgenomen in gewassen die weer door dieren en mensen worden gegeten. De mate waarin dit gebeurt zal echter sterk afhangen van de eigenschappen en het gedrag van de verschillende middelen. Verder

is over het voorkomen van diergeneesmiddelen in voeding weinig (wetenschappelijke) literatuur gevonden.

3.4 Risico's

3.4.1 Bodembiodiversiteit en bodemprocessen

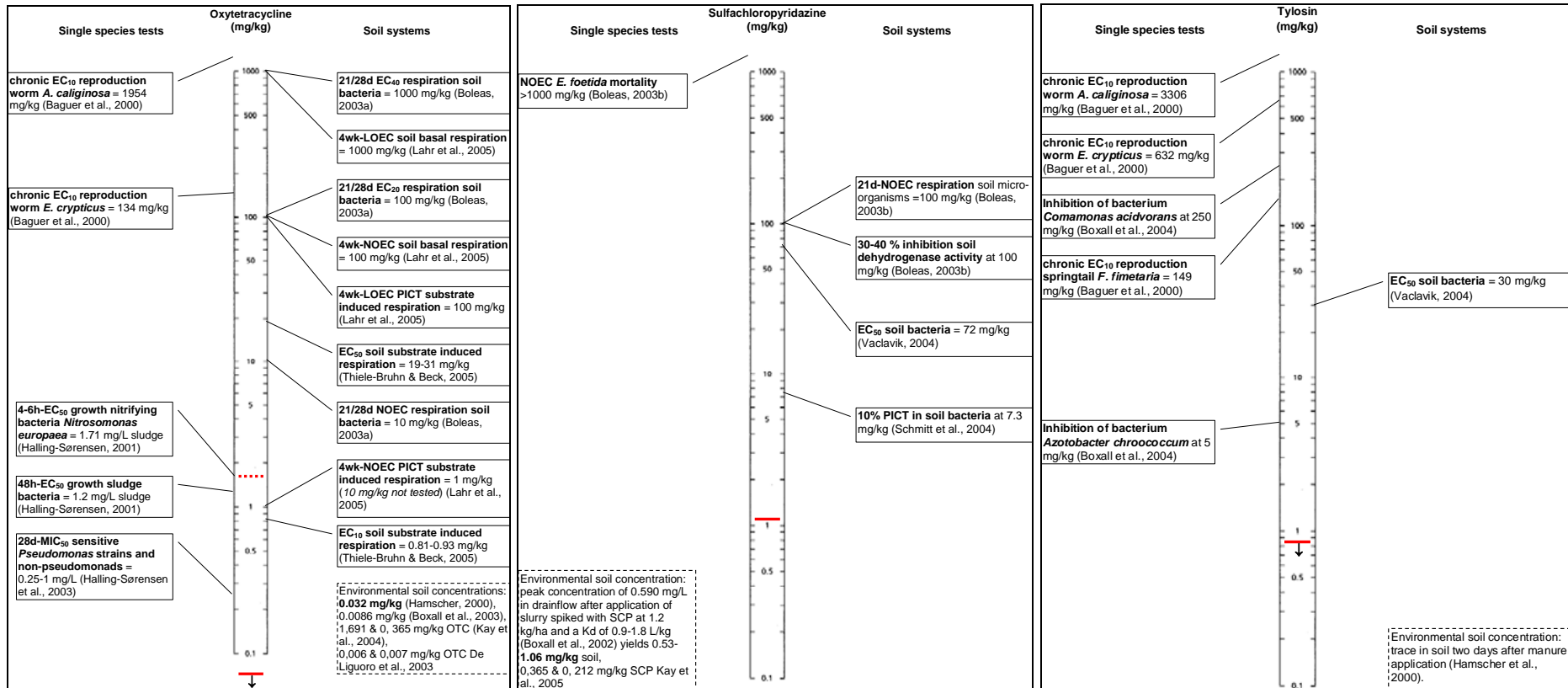
Er is een aanzienlijke hoeveelheid studies waarin zowel in het laboratorium als in het veld de negatieve effecten van residuen in mest van avermectines (vooral ivermectine) op mestvliegen en -kevers worden beschreven (zie de overzichten door McCracken, 1993; McKellar *et al.*, 1997; Edwards *et al.*, 2001; Lumaret & Errouissi, 2002; Floate *et al.*, 2004). Deze toxiciteit resulteert in verschuivingen in soortensamenstelling en leidt soms tot het verdwijnen van mestorganismen uit de mest. Echter, niet alle studies tonen effecten aan. Het optreden van negatieve effecten is afhankelijk van veel omstandigheden waaronder toedieningswijze en klimaat. De mestfauna heeft een belangrijke functie voor de afbraak van mest in het milieu (Lahr & van der Pol, 2007). Wanneer effecten optreden op deze ongewervelde dieren kan dit leiden tot een sterk vertraagde afbraak van mest. Dit is in diverse studies aangetoond. Er zijn zelfs gevallen gerapporteerd waarbij de mest wel één jaar bleef liggen (Wall & Strong, 1987). De vertraagde afbraak kan leiden tot vervuiling van weilanden. De nutriënten uit de mest zullen langzamer vrijkomen. In graslanden kan de productiviteit hierdoor verminderd worden. Ook voor het effect op de mestafbraak geldt echter dat de ernst sterk afhangt van omgevingsfactoren en klimatologische omstandigheden.

Avermectines zijn wel toxisch voor bodemorganismen (o.a. Jensen *et al.*, 2003, 2007), maar omdat de concentraties van deze stoffen in de bodem vaak lager zijn dan in mest, hebben zij hier mogelijk minder effect (Lahr, 2004). Dit wordt bevestigd door recent veld- en laboratoriumonderzoek naar de effecten van ivermectine en fenbendazol op regenwormen waarbij geen effecten werden gevonden (Svendsen *et al.*, 2003, 2005). De middelen zijn ook niet erg toxisch voor planten. De eventuele doorvergiftiging van deze persistente en hydrofobe verbindingen in hogere dieren is voor zover bekend nooit onderzocht. In vergelijking met de avermectines zou het milbemycine moxidectine (net als de avermectines een macrocyclisch lacton) enigszins veiliger voor het milieu zijn (Lumaret & Errouissi, 2002). Benzamidazolen, morantel (een pyrimidine) en levamisol (een imidazothiazol) zijn relatief ongevaarlijk voor de mestfauna en hebben geen effecten op mestafbraak (Lumaret & Errouissi, 2002). Wanneer de mest direct in de bodem wordt gebracht, kunnen ook fenbendazol en levamisol de afbraak van organische stof echter vertragen (Sommer & Bibby, 2002). Boxall *et al.* (2003) merken op dat benzamidazolen gezien hun structuur wel eens een effect op schimmels in de mest kunnen hebben. Voor zover bekend is dit echter nooit verder onderzocht.

Het weinige onderzoek dat op dit gebied is uitgevoerd, wijst uit dat antibiotica weliswaar een effect kunnen hebben op planten en ongewervelde bodemdieren, maar mogelijk pas bij relatief hoge concentraties (Jensen *et al.*, 2003; zie ook Lahr, 2004). Antibiotica kunnen gezien hun werking uiteraard wel behoorlijk toxisch zijn voor

micro-organismen. In het laboratorium en veld hebben zij soms effecten op populaties en diversiteit van bacteriën, schimmels en protozoën (Westergaard *et al.*, 2001; Sommer & Bibby, 2002).

Door hun toxiciteit voor micro-organismen zijn antibiotica potentiële remmers van bodemprocessen. Hier wordt de laatste jaren steeds meer onderzoek naar gedaan. In Figuur 3 worden de resultaten (toxiciteitsparameters) voor drie veel bestudeerde antibiotica - oxytetracycline, sulfachloorpyridazine en tylosine - vergeleken met gemeten of geschatte concentraties in de bodem. De drie antibiotica komen uit verschillende families van verbindingen: respectievelijk de tetracyclinen, sulfonamiden en macroliden. Uit de vergelijking blijkt dat er voor de drie middelen geen effecten op wormen en nagenoeg geen effecten op bodemprocessen bekend zijn bij milieurelevante concentraties. Ernstige effecten van deze stoffen in het milieu op bodemprocessen lijken dus onwaarschijnlijk. Een aantal kanttekeningen is hierbij echter op zijn plaats. Ten eerste bestaan er in zijn algemeenheid zeer weinig meetgegevens van de (begin-) concentraties van antibiotica in bodems in het veld. Het is dus niet bekend hoe representatief de getoonde milieuconcentraties in Figuur 3 zijn. Voor oxytetracycline zijn in één studie bijvoorbeeld veel hogere concentraties in de bodem gevonden (Kay *et al.*, 2004; stippellijn op schaal oxytetracycline in Figuur 3). Hierbij zouden wel (subtiele) effecten mogelijk zijn. Ook zijn een aantal mogelijk gevoelige processen nog niet goed onderzocht. Nitrificatie bijvoorbeeld staat bekend als een bodemproces dat zeer gevoelig is voor verstoring. Halling-Sørensen (2001) vond in het laboratorium van verscheidene antibiotica al eens effect op de nitrificatie door aeroob zuiveringslib en een nitrificerende bacterie hierin (*Nitrosomonas europaea*).



Figuur 3. Effecten van de antibiotica oxytetracycline, sulfachloorpyridazine en tylosine op ongewervelden in de bodem en op bacteriën en bodemprocessen. De effecten zijn uitgesplitst naar waarnemingen in single species testen (links van de schaal) en bodemsystemen (rechts van de schaal) en worden vergeleken met in het veld gemeten of geschatte bodemconcentraties (streepje op schaal) en in het geval van oxytetracycline ook één zeer hoge waarneming (stippellijn, zie tekst). Er worden voor deze drie middelen niet of nauwelijks effecten gevonden bij milieurelevante concentraties (zie ook Lahr et al., 2005).

3.4.2 Resistentie tegen antibiotica

Veruit het meest bestudeerde gezondheidseffect van antibiotica is de ontwikkeling van resistentie. Door het ontstaan van resistentie in ziekteverwekkende bacteriën of door de overdracht van resistentie van onschadelijke naar ziekteverwekkende (pathogene) bacteriën kunnen mensen en landbouwhuisdieren infecties oplopen die onbehandelbaar zijn. Resistentie ontstaat door blootstelling van bacteriën aan subletale hoeveelheden antibiotica. Resistentie in het milieu kan worden bewerkstelligd door het voorkomen van natuurlijke antibiotica, verontreiniging met niet-natuurlijke antibiotica en door contaminatie met resistente bacteriën (Zuidema & Klein, 1993). Bacteriën kunnen via de overdracht van mobiele dragers van de resistentie, de zogenaamde R-plasmiden, of via conjugatie genen voor antibioticaresistentie aan elkaar overdragen (Davison, 1999; Séveno *et al.*, 2002). Men spreekt dan van horizontale transfer. Transfers tussen soorten bacteriën en tussen verschillende organismen (bacterie-plant) (Séveno *et al.*, 2002) en tussen ecosystemen (Witte *et al.*, 2002) zijn ook mogelijk. Het gebruik van één antibioticum kan bovendien leiden tot resistentie tegen hele groepen antibiotica (Kümmerer, 2004b). In hoeverre de overdracht van resistentie ook in het milieu plaats vindt, is afhankelijk van de overleving van het resistente micro-organisme en de kans dat het geschikte ontvangercellen tegen komt (Zuidema & Klein, 1993).

Het voorkomen van resistentie in mensen, dieren en het milieu wordt al jaren onderzocht (Zuidema & Klein, 1993). Er is de laatste paar jaar ook een redelijk aantal nieuwe studies verschenen, met name uit West Europa, waarin resistentie in met mest gecontamineerde bodems is onderzocht.

Sengeløv *et al.* (2003a) vonden resistentie tegen tetracycline in Deense bodems na de verspreiding van varkensmest waarin tetracycline zat. In de periode na behandeling nam de resistentie in de bodems af tot deze na 5 maanden weer op het niveau van de controle was. Er werd weinig effect op de resistentie tegen macroliden en streptomycine gevonden. Halling-Sørensen *et al.* (2005) vonden een vergelijkbare toename en afname van chlorotetracycline- en tylosine resistente aerobe bacteriën in een andere Deense veldstudie. In beide studies werd de initiële toename geweten aan de toevoeging van resistente maagdarm bacteriën met de mest, gevolgd door het verdwijnen van deze bacteriën uit het bodemmilieu.

Sengeløv *et al.* (2003b) zochten resistentiegenen tegen tetracycline in *E. coli* geïsoleerd uit zowel gezonde als zieke varkens, koeien en leghennen. Het meest voorkomende resistentiegen, *tet(A)*, werd in 71% van de dieren aangetroffen. En Agersø *et al.* (2004) vonden een ander resistentiegen, *tet(M)*, in bodemmonsters van verschillende origine. De frequentie was het hoogst in met varkensmest behandelde velden (80%) daags na de behandeling en het laagst in tuinen (0%). Het gen was tot 2 jaar na het verspreiden van de mest nog detecteerbaar.

Jensen *et al.* (2002) vonden indirecte aanwijzingen van horizontale transfer van resistentie tegen macroliden van dierlijke bacteriën naar bodembacteriën.

Het IRAS en RIVM ondernamen experimenten met het sulfonamide sulfachloorpyridazine in bodems (Schmitt *et al.*, 2004). Zij vonden een door het middel geïnduceerde tolerantietoename ('pollution induced community tolerance', kortweg PICT) van 10 % in bacteriesuspensies geïsoleerd uit bodems behandeld met dit 7,3 mg/kg van dit middel. Bij hogere concentraties nam de PICT toe. Deze PICT ontstaat gemakkelijker in aanwezigheid van varkensmest of nutriënten (Schmitt *et al.*, 2005).

Een aantal factoren lijkt resistentievorming in de bodem te bevorderen. Resistente bacteriën (genen) komen tegelijkertijd in het milieu met antibiotica. Dit verandert de selectiedruk in de bodem ten gunste van de resistente bacteriën (Sengeløv *et al.*, 2003a). Verrijking met nutriënten en een hoge graad van contaminatie leiden tot meer activiteit in de bodem, verhoogde uitwisseling van plasmiden en verhoogde conjugatie. Hot spots voor uitwisseling zijn de rhizosfeer (rond de wortels van planten) en met mest verrijkte bodems (Séveno *et al.*, 2002; Sengeløv *et al.*, 2003a). Uitscheiding van mest die zowel resistente bacteriën, de antibiotica zelf als nutriënten bevat, schept dus gunstige voorwaarden voor de ontwikkeling, handhaving en transfer van resistentie tegen antibiotica in het bodemmilieu.

De bodem zou mogelijk een ongewenst reservoir kunnen zijn voor de transfer van resistentie terug naar dieren en mensen (Séveno *et al.*, 2002; Sengeløv *et al.*, 2003a). Schmitt *et al.* (2006) vonden dat bemesting met varkensmest inderdaad leidt tot een verhoging van het aantal tetracycline- en sulfonamideresistentiegenen in de bodem, maar dat deze genen ook vóór de bemesting al worden aangetroffen. De studie toont dus aan dat de bodem een reservoir van resistentiegenen bevat, maar het is onduidelijk of de oorsprong hiervan overwegend natuurlijk is of dat deze door het gebruik van antibiotica is veroorzaakt. De vele routes die kunnen leiden tot het voorkomen van resistente bacteriën in landbouwhuisdieren, in het milieu en in mensen maken het uiterst complex om oorzaak en gevolg van elkaar te scheiden (zie bijvoorbeeld de verhelderende figuur en de discussie in het proefschrift van Schmitt, 2005, p. 159). Er blijven op dit gebied nog talloze zaken onduidelijk (Kümmerer, 2004b; Schmitt, 2005).

Er bestaat in de wereld veel ongerustheid over de gevolgen van het gebruik van antibiotica voor de volksgezondheid. Dit wordt weerspiegeld in een enorme hoeveelheid wetenschappelijk onderzoek en wetenschappelijke literatuur. Ook het aantal reviews dat op dit gebied is verschenen is groot. Deze werden voor de huidige literatuurscan niet allemaal doorgenomen, maar een aantal recente overzichten over diergeneesmiddelengebruik en resistentie werd gescreend (Anderson *et al.*, 2003; Goldman, 2004; Angulo *et al.*, 2004; Tollefson & Karp, 2004; Phillips *et al.*, 2004; Aarestrup, 2005; Cox, 2005; Wassenaar, 2005; Smith *et al.*, 2005). De meeste auteurs zijn het er over eens dat het gebruik van antibiotica (in voer) in de intensieve veeteelt leidt tot het ontstaan van resistente bacteriestammen in landbouwhuisdieren en dat deze worden uitgescheiden in het milieu. Daarnaast wijzen velen op de toegenomen resistentie van humane voedselpathogenen zoals *Salmonella* en *Campylobacter* bacteriën. Het potentiële effect van resistentievorming door diergeneesmiddelen op de gezondheid van consumenten is echter omstreven (op de review van Phillips *et al.*,

2004, die de risico's bagatelliseerden, kwamen diverse reacties waarin de auteurs beschuldigd werden van onwetenschappelijkheid, foutieve citaties, selectief citeren enz.). Veel auteurs zien echter voldoende reden voor ongerustheid en pleiten voor maatregelen tegen resistentievorming, o.a. op basis van het voorzorgsprincipe. Anderen, vaak consultants of adviseurs van diergeneesmiddelenfabrikanten, leggen de nadruk op de gunstige effecten van het antibioticumgebruik bij dieren, zoals minder contact van mensen met dierlijke pathogenen door schoner voedsel. Zij voeren ook aan dat de meeste resistentie in pathogenen bij mensen niet via de voeding wordt overgedragen, maar vooral zou ontstaan door menselijk gebruik van antibiotica, o.a. in ziekenhuizen (m.b.t. dit laatste bestaan ook weer tegenstrijdige studies).

De gevolgen van het optreden van resistentie kunnen op diverse manieren worden tegengegaan. Zo worden er nieuwe antibiotica ontwikkeld waartegen nog geen resistentie bestaat. Het is echter de vraag of dit op termijn afdoende zal zijn. Voorts worden voor veterinaire doeleinden de middelen vaak gerouleerd (zie bijvoorbeeld Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995). Voor veevoeder zijn daarvoor in het verleden zogenaamde 'shuttle'-programma's ontwikkeld. Voor het verantwoordelijk gebruik van antimicrobiële middelen zijn gedragsregels opgesteld (zie o.a. Anthony *et al.*, 2001). Vanaf 2006 is in de EU het gebruik van antibiotica als groeibevorderaars in het voer verboden. In andere landen waaronder de V.S. is dit echter nog steeds toegestaan.

4 Algemene discussie & conclusies

In de voorgaande hoofdstukken is een grote hoeveelheid wetenschappelijke informatie gepresenteerd over het voorkomen van hormonen, hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen in de bodem. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen besproken en conclusies geformuleerd.

4.1 Hormoonverstorende stoffen

Voor zover bekend is de belasting van de bodem met de in hoofdstuk 2 genoemde hormoonverstorende stoffen en stofgroepen nauwelijks onderzocht. Er werden hierover tijdens deze beknopte literatuurscan geen publicaties in de internationale wetenschappelijke literatuur of de nationale grijze literatuur gevonden. Er bestaat dus bijna geen kennis over de natuurlijke achtergrondgehalten van hormoonontregelaars in de bodem en is er geen zicht op de ruimtelijke variatie van deze mogelijke verontreiniging en trends in de tijd. Dit is verrassend, mede gezien de belangstelling die er al jaren in binnen- en buitenland voor deze verbindingen bestaat in andere beleidsvelden.

Het gebrek aan gegevens over het voorkomen van de ‘nieuwe’ groepen hormoonverstoorders in de bodem maakt het moeilijk om de risico’s van deze stoffen in het terrestrische milieu – en in landbouwgebieden in het bijzonder – goed in te schatten. Er zijn wel generieke bodemnormen (MTR-waarden) voor enkele groepen hormoonverstoorders zoals ftalaten (van Wezel *et al.*, 2000), alkylfenoethoxylaten en alkylfenolen (van Vlaardingen *et al.*, 2003). Voor ftalaten wordt de streefwaarde en soms de interventiewaarde overschreden (Lamé *et al.*, 2005; gegevens niet helemaal zeker vanwege mogelijke besmetting van het monster- en analysemateriaal). In het algemeen zijn er echter nauwelijks Nederlandse en buitenlandse meetgegevens van hormonen en hormoonverstoorders om te toetsen.

Uit de literatuurscan en kennis van de Nederlandse landbouwpraktijk is echter een klein aantal scenario’s af te leiden waar mogelijk risico’s kunnen optreden door bodemverontreiniging met de hier besproken groepen hormoonontregelaars. Deze worden hierna besproken. Een aantal andere scenario’s is mogelijk minder risicovol.

Uit de literatuurscan blijkt dat het aannemelijk is dat bepaalde groepen hormoonverstorende stoffen in de bodem terecht zullen komen, ook in Nederland. Ftalaten en mogelijk ook andere stoffen zoals gebromeerde vlamvertragers bereiken de bodem via depositie van regenwater. Mest en urine van landbouwhuisdieren met daarin natuurlijke oestrogene en androgene hormonen komt in weilanden terecht. Daarnaast wordt drijfmest uit de veehouderij in de bodem geïnjecteerd en worden kippen- en varkensmest als meststof in de akkerbouw toegepast (Snijdelaar *et al.*, 2006).

Veel natuurlijke hormonen en ook sommige xeno-oestrogenen breken redelijk tot zeer goed af in de bodem onder aerobe omstandigheden. Onder anaerobe condities vindt afbraak echter nauwelijks of veel langzamer plaats. De bodem is op het niveau van het grondwater meestal anaeroob, dus er is mogelijk een langzame afbraak van organische verbindingen in gebieden met hoge grondwaterstanden. In het Nederlandse veenweidegebied, bijvoorbeeld, is te verwachten dat de bodem door de melkveehouderij belast wordt met hormonen uit grazend (melk)vee en dat door de hoge grondwaterstanden tevens de afbraak van deze verbindingen langzamer verloopt. Oestrogene en androgene hormonen in de bodem kunnen dan mogelijk effecten veroorzaken op bodemprocessen en op de bodembiodiversiteit. Hierover is echter zeer weinig bekend, maar dit soort effecten is thans ook niet uit te sluiten. Daarnaast bestaat het risico dat de hormonen in de bodem uitspoelen naar het grondwater. Hierin blijven zij mogelijk langere tijd aanwezig, hetgeen mogelijk consequenties kan hebben voor de bereiding van drinkwater als grondwater uit dergelijke gebieden daarvoor wordt gebruikt. Het exacte uitloggedrag van deze verbindingen is echter niet voldoende bekend.

Andere in de literatuur vaak genoemde bronnen van natuurlijke hormonen en hormoonverstoorders zijn rwzi zuiveringsslib, effluenten van rwzi's en effluenten en afval uit de (intensieve) veehouderij. In veel landen worden slib en effluenten op het land gebracht. In Nederland is dit echter geen gangbare praktijk. De belasting van de bodem met chemische hormoonverstorende stoffen die vooral gevonden worden in rwzi's is hierdoor mogelijk gering. Dit geldt waarschijnlijk voor alkylfenolen (en alkylfenoethoxylaten), bisfenol-A en mogelijk ook voor bepaalde ftalaten en gebromeerde vlamvertragers. Als er geen zuiveringsslib, effluenten of afval op de bodem zijn gebracht, blijft mogelijk alleen de verontreiniging over die ontstaat door atmosferische depositie, gebruik van mest en het op de kant zetten van bagger. Het is onbekend hoe groot die toevoer van hormoonverstorende stoffen precies is, hoeveel daarvan in de bodem aanwezig blijft en wat de historische belasting is geweest.

Het is aangetoond dat persistente hydrofobe hormoonverstorende stoffen zoals PBDE's zich ophopen in terrestrische voedselketens. Er kan dus doorvergiftiging plaats vinden naar dieren hoger in de voedselketen. Er is echter nog weinig bekend over de effecten hiervan en de schaal waarop deze problematiek speelt (zeker niet over Nederland).

Uit de literatuurscan blijkt dat de meeste groepen hormonen en hormoonverstoorders worden aangetroffen in menselijke voeding als men hier naar zoekt. Het is echter onduidelijk in welke mate dit een risico voor de gezondheid oplevert. In de literatuur wordt het voorkomen gemeld van stoornissen van de voortplanting van mensen, evenals kanker en geslachtsafwijkingen bij jonge kinderen. Maar het is niet zeker in hoeverre hormoonverstorende stoffen waaraan mensen worden blootgesteld hiermee te maken hebben, laat staan dat deze blootstelling direct of indirect via de bodem zou verlopen. Om deze vraag te beantwoorden is meer onderzoek vereist.

4.2 Diergeneesmiddelen

Er is een groot aantal diergeneesmiddelen dat in de veehouderij gebruikt wordt voor curatieve behandelingen, preventieve behandelingen (massamedicatie) en als groeibevorderaar. De meest gebruikte en ook meest bestudeerde groepen diergeneesmiddelen zijn de antiparasitica (voor een groot deel ontwormingsmiddelen), de antibiotica die tegen infecties worden aangewend en de coccidiostatica die tegen bepaalde parasieten in pluimvee, kalveren en biggen worden gebruikt. Veel gebruikte ontwormingsmiddelen zijn de macrocyclische lactonen, waaronder de avermectines zoals het bekende middel ivermectine. De in Nederland op therapeutische basis gebruikte antibiotica bestaan voor meer dan de helft uit tetracyclinen en voor nog eens een kwart uit sulfonamiden en trimethoprim.

Veel diergeneesmiddelen worden na gebruik uitgescheiden in de mest en urine van landbouwhuisdieren. Feces en urine van dieren in de wei komen direct op het land terecht. De drijfmest van dieren uit de intensieve veehouderij in Nederland (varkens en kalveren) wordt opgeslagen in mestkelders en na korte of langere tijd in de bodem geïnjecteerd. Dit gebeurt in het voorjaar en de zomer. De mest uit de pluimveehouderij wordt gebruikt als meststof op akkers en in de champignonteelt, maar wordt deels ook geëxporteerd. Uitscheiding door landbouwhuisdieren is de allerbelangrijkste bron van diergeneesmiddelen in het milieu.

In de bodem gedragen de diverse diergeneesmiddelen zich verschillend. Avermectines en ook een aantal tetracyclinen hechten zich sterk aan bodemdeeltjes en zijn betrekkelijk immobiel. Sulfonamide antibiotica spoelen snel uit en worden dan ook wel in grond- en oppervlaktewater aangetroffen. De mate waarin de middelen in mest en in de bodem worden afgebroken verschilt ook sterk tussen verbindingen en is afhankelijk van de lokale omstandigheden. Ivermectine is bijvoorbeeld erg persistent in mest en in de bodem (en wordt alleen onder invloed van licht afgebroken). Het veel onderzochte antibioticum tylosine is juist helemaal niet persistent. Aerobe afbraak is voor veel middelen de meest gangbare wijze van degradatie.

Ondanks de vele studies naar diergeneesmiddelen in het milieu is er zeer weinig informatie beschikbaar over de (initiële) concentraties van deze stoffen in de bodem in het algemeen en zeker niet voor Nederlandse bodems. Dit gebrek aan inzicht staat in schril contrast met hetgeen de afgelopen jaren aan meetgegevens van deze stoffen is verzameld voor het watermilieu in binnen- en buitenland.

Van ontwormingsmiddelen, en met name van de avermectines, is uitgebreid gedocumenteerd dat zij bij veterinaire gebruik toxische effecten veroorzaken op de ongewervelde fauna in het veld die verse mest koloniseert, met name mestvliegen en mestkevers. Dit leidt tot soortenverschuivingen en soms tot het verdwijnen van deze dieren uit de mest. Omdat de mestfauna de afbraak van mest faciliteert, kan dit proces onder bepaalde omstandigheden sterk worden vertraagd waardoor zich organische stof in weiden op kan hopen. Het effect is echter sterk afhankelijk van het soort middelen, de toedieningswijze, de timing en frequentie van de behandelingen,

en de klimatologische omstandigheden. Dit biedt tevens handvaten om middels voorschriften en vuistregels voor de behandeling van landbouwhuisdieren de risico's voor het milieu te verminderen (Natuurmonumenten en CLM hebben bijvoorbeeld begin 2005 de brochure "Ontwormen met verstand voor vee en natuur" uitgebracht). Ook kunnen alternatieve middelen worden gebruikt, zoals de benzamidazolen die minder schadelijk voor de mestfauna zijn. Hier zijn nog verdere richtlijnen voor op te stellen.

Het is onbekend in welke mate ontwormingsmiddelen via de injectie van mest direct in de bodem terecht komen en daar negatieve effecten kunnen hebben. Van sommige ontwormers zijn bijvoorbeeld effecten op de afbraak van mest in de bodem gerapporteerd. Ontwormers zullen echter vooral bij buiten grazende dieren worden toegepast, minder bij dieren die altijd op stal staan (intensieve veehouderij). Bovendien zijn sommige 'echte' bodemfaunasoorten zoals regenwormen minder gevoelig dan de mestfauna die voor een groot deel uit insecten bestaat. Er wordt regelmatig gesuggereerd om weidedieren na een dosis ontwormingsmiddelen langer op stal te houden om besmetting van het graasgebied te voorkomen. Het is dan echter de vraag wat er dan in de tussentijd met de mest en urine gebeurt en of die bijvoorbeeld later alsnog in het milieu komt.

Antibiotica veroorzaken bij gemeten concentraties in de bodem waarschijnlijk weinig effecten op planten en bodemdieren. Het risico is op het eerste gezicht het grootst voor micro-organismen die voor deze middelen zeer gevoelig zijn. De laatste jaren is er onderzoek gedaan naar de effecten van antibiotica op gemeenschappen van micro-organismen en processen zoals bodemrespiratie. Uit deze resultaten blijkt echter dat er voor een aantal antibiotica mogelijk weinig effecten te verwachten zijn bij milieurelevante concentraties. Mogelijk is er bij bodemrespiratie sprake van functionele redundantie waardoor het proces relatief ongevoelig is voor verstoring. Deze hypothese behoeft echter verdere onderbouwing. Zo is er veel te weinig bekend over de concentraties antibiotica in de bodem. De schaarse gegevens betreffen buitenlandse studies en het is niet goed bekend wat het injecteren van mest in de bodem, zoals in Nederland gebruikelijk is, betekent voor de gehalten antibiotica in grond. Verder zijn andere bodemprocessen zoals nitrificatie mogelijk gevoeliger dan respiratie. Dit is nog onvoldoende onderzocht.

Via planten, via de ingestie van grond door dieren in de wei en door besmet drinkwater kunnen restanten van diergeneesmiddelen uit de bodem in theorie ook in de humane voedselketen terecht komen. Er bestaan echter nagenoeg geen gegevens of aanwijzingen over het belang van deze route. Indien diergeneesmiddelen in plantaardige producten zouden worden aangetroffen, is het aannemelijk dat besmetting via het milieu plaats heeft gehad. Maar residuen van diergeneesmiddelen in dierlijke producten zoals melk en vlees kunnen uiteraard ook het gevolg zijn van toediening aan de dieren zelf of van applicaties via het voer. Deze wijze van contaminatie is mogelijk belangrijker. De route naar de consument via de bodem is namelijk minder direct dan die via de consumptie van vlees of melk van behandelde dieren. En omdat de route eerst via het milieu loopt is er waarschijnlijk meer gelegenheid voor afbraak en verdunning van de middelen.

Het grootste humane gezondheidprobleem waarbij diergeneesmiddelengebruik mogelijk een rol speelt, is misschien wel resistentieontwikkeling. Door de blootstelling van bacteriën aan diergeneesmiddelen in behandelde dieren, in het milieu of in het menselijk lichaam kunnen deze resistent worden tegen bepaalde antibiotica. Hierdoor verliezen deze middelen hun werkzaamheid tegen infecties. Bacteriesoorten kunnen resistentie aan elkaar doorgeven en blootstelling aan één antibioticum kan leiden tot resistentie tegen een hele groep antibacteriële middelen. Het is in diverse studies aangetoond dat resistentiegenen via de uitscheiding van mest in de bodem terecht komen en daar kortere of langere tijd aanwezig blijven. Het is niet precies bekend of dit komt door de uitscheiding van resistente bacteriën door het vee of door het ontstaan van resistente bacteriën in de bodem zelf. Het is ook vrijwel onbekend wat het belang is van de bodem als mogelijk reservoir van resistentie in het milieu, van waaruit de resistentie in de voedselketen of in andere milieucompartimenten terecht kan komen.

De rol van diergeneesmiddelengebruik bij het voorkomen van resistente bacteriën in mensen is niet onomstreden. Toch bevelen veel experts maatregelen tegen resistentievorming door diergeneesmiddelengebruik aan op basis van het voorzorgsprincipe. Om deze reden heeft de EU het gebruik van antibiotica als groeipromotoren per 2006 volledig uitgebannen. Naar verwachting neemt de blootstelling van de bodem aan antibiotica hierdoor af maar stopt deze niet. Het therapeutische gebruik van antibiotica blijft uiteraard gewoon toegestaan en dit neemt in Nederland zelfs sterk toe (Figuur 1).

5 Kennislacunes

In Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 is beschreven wat er in de wetenschappelijke literatuur bekend is over het voorkomen van hormonen, hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen in de bodem en de mogelijke risico's. In hoofdstuk 4 is hier een synthese van gemaakt. Dit hoofdstuk zet nog eens de vele kennislacunes op een rij die uit de bestudering van de literatuur zijn afgeleid. Deze kunnen dienen voor het initiëren van onderzoek.

5.1 Hormoonverstorende stoffen

- De grootste kennislacune m.b.t. de problematiek van hormoonverstorende stoffen in de landbouw en het terrestrische milieu in Nederland en elders is zonder meer het gebrek aan meetgegevens. Hierdoor is er geen inzicht in het soort contaminanten en de mate van contaminatie in de bodem en in de natuurlijke en humane voedselketens die via de bodem lopen. De mogelijke risico's kunnen alleen in kwalitatieve zin worden nagegaan.
- Het is onbekend wat de bijdrage is van de verschillende potentiële bronnen aan de belasting van de bodem met hormoonverstorende verbindingen in Nederland.
- De excretie van (natuurlijke) steroidhormonen door de Nederlandse veestapel is onbekend en de belangrijkste verspreidingsroute via mest is niet goed in kaart gebracht.
- Mest en urine van landbouwhuisdieren bevatten natuurlijke oestrogene en androgene hormonen. In Nederland worden mest en urine van een groot gedeelte van de veestapel opgevangen en gedurende korte of langere tijd in de mestopslag bewaard. De lotgevallen van de hormonen tijdens de opslag zijn tot op heden onvoldoende in kaart gebracht.
- Het gedrag en de lotgevallen van fyto-oestrogenen, ftalaten en gebromeerde vlamvertragers in bodems zijn nagenoeg onbekend. Ook voor steroidhormonen, alkylfenoethoxylaten en alkylfenolen is de bestaande informatie onvolledig. Over de lotgevallen en het gedrag in de bodem en eventuele effecten van deze hormoonontregelende stoffen via de bodemroute is in de Nederlandse context helemaal niets bekend.
- Er bestaat nauwelijks inzicht in de effecten van de verschillende groepen hormoonverstoorders op bodemdieren en op de processen in de bodem. Bodemdieren en bodemprocessen bepalen in hoge mate de vitaliteit van de bodem in landbouwgebieden en daarbuiten.
- Het is onvoldoende bekend of en in welke mate hormoonverstorende verbindingen via de bodem terecht kunnen komen in de voedselketens die naar landbouwhuisdieren en mensen lopen en of dit tot extra risico's voor de diergezondheid en voedselkwaliteit leidt in vergelijking met andere blootstellingsroutes.

- Recentelijk is gesuggereerd dat nitraat een potentiële hormoonverstoorder in gewervelde dieren is. Dit dient door verder onderzoek bevestigd te worden. Het is onduidelijk wat dit voor de Nederlandse situatie kan betekenen, maar nitraat komt in het Nederlandse milieu overal en in relatief grote hoeveelheden voor.

5.2 Diergeneesmiddelen

- Net als bij de hormoonverstorende stoffen (§ 5.1) is de grootste kennislacune m.b.t. de problematiek van diergeneesmiddelen in het Nederlandse bodemmilieu het gebrek aan gegevens over het voorkomen en de gehalten van deze stoffen. Hierdoor bestaat er nauwelijks inzicht in de mate van contaminatie van de bodem en de factoren die hierbij een rol spelen. Het is derhalve moeilijk om de risico's die hiermee samenhangen te karakteriseren. Ook kan niet goed worden vastgesteld of en in welke mate in verontreiniging van de bodem met diergeneesmiddelen kan leiden tot het voorkomen van diergeneesmiddelen in agrarische en humane voedselketens.
- De verontreiniging van de Nederlandse bodems met diergeneesmiddelen kan mogelijk wel worden geschat met modelberekeningen. Dan dient men de vrachten naar de bodem te berekenen en een massabalans op te stellen. Uit concurrentieoverwegingen geven diergeneesmiddelenfabrikanten echter moeilijk toegang tot gebruikscijfers voor individuele middelen. Misschien is het mogelijk om met alle partijen af te spreken dat deze informatie, analoog aan de bestrijdingsmiddelenbank bij het RIVM en CTB, onder bepaalde voorwaarden wel beschikbaar wordt gesteld aan de overheid en onderzoekers voor onderzoeksdoeleinden.
- Er is geen kennis van het gedrag en de lotgevallen van diergeneesmiddelen in de Nederlandse landbouwpraktijk. Er is vooral behoefte aan meer kennis over de lotgevallen in de mestopslag en het gedrag bij injectie van drijfmest in de bodem. Ook is het zinvol meer te weten over diergeneesmiddelen in verschillende landbouwsystemen. Zo worden in de biologische landbouw gewoon reguliere diergeneesmiddelen toegepast en wordt tevens veel mest binnen deze bedrijven hergebruikt. Voor zeer persistente verbindingen bestaat hierdoor wellicht een kans op ophoping.
- De effecten die ontwormingsmiddelen hebben op mestorganismen in Nederlandse landbouwgebieden zijn niet onderzocht. Dit is echter belangrijk omdat deze organismen een belangrijke faciliterende rol spelen bij de afbraak van mest. Bij negatieve effecten op deze fauna zouden de koolstof- en nutriëntenkringlopen verstoord kunnen raken.
- Ook antibiotica kunnen bodemprocessen verstoren omdat zij giftig zijn voor bacteriën. Mogelijk vindt er echter weinig verstoring plaats. De tot op heden (maar zeer schaarse) in het buitenland gemeten concentraties antibiotica in de bodem zijn veelal laag en sommige bodemprocessen blijken relatief ongevoelig. Toch zou dit nader moeten worden onderzocht. De effecten op gevoelige bodemprocessen zoals nitrificatie zijn nauwelijks bestudeerd.

- Er bestaat zeer weinig inzicht in de rol van de bodem als mogelijk reservoir van resistentie van bacteriën tegen antibiotica. Of en op welke schaal er vanuit de bodem verspreiding van resistentie plaats vindt naar andere milieucompartimenten en naar de dierlijke en humane voedselketens blijft vooralsnog giswerk. Bij voorkeur zou men ook willen weten wat de bijdrage van veterinaire antibiotica in de bodem is ten opzichte van andere bronnen van resistentie.

Literatuur

Aarestrup, F.M. 2005. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 96: 271-281.

Adams, N.R. 1998. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. Clover phyto-oestrogens in sheep in Western Australia. *Pure and Applied Chemistry* 70: 1855-1862.

Agersø, Y., G. Sengeløv & L.B. Jensen. 2004. Development of a rapid method for direct detection of *tet(M)* genes in soil from Danish farmland. *Environment International* 30: 117-122.

Åkerman, J., H. Klamer, C. Schipper, J. bakker, B. Bellert & J. Pijnenburg. 2004. Stoffen in de Noordzee en de Nederlandse kustzone in 2003. Ftalaten, vlamvertragers, organotin- en geperfluoreerde verbindingen en effectgerichte metingen. Rapport nr. 2004.040, , Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.

Anderson, A.D., J.M. Nelson, S. Rossiter & F.J. Angulo. 2003. Public health consequences of use of antimicrobial agents in food animals in the United States. *Microbial Drug Resistance* 9: 373-379.

Andrés, P. & X. Domene. 2005. Ecotoxicological and fertilizing effects of dewatered, composted and dry sewage sludge on soil mesofauna: a TME experiment. *Ecotoxicology* 14: 545-557.

Angulo, F. J., V. N. Nargund & T. C. Chiller. 2004. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *Journal of Veterinary Medicine B* 51: 374-379.

Anthony, F., J. Acar, A. Franklin, R. Gupta, T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threfall, D. Vose, M. van Vuuren & D.G. White. 2001. Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 20: 829-839.

Baguer, A.J., J. Jensen & P.H. Krogh. 2000. Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40: 751-757.

Belfroid, A.C., A. van der Horst, A.D. Vethaak, A.J. Schäfer, G.B.J. Rijs, J. Wegener & W.P. Cofino. 1999. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. *The Science of the Total Environment* 225: 101-108.

- Barreveld, H.L., R.P.M. Berbee, M.M.A. Ferdinandy & J.H.M. van der Meulen. 2001. 'Vergeten' stoffen in Nederlands oppervlaktewater. Rapport nr. 2001.020, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Berbee, R.P.M., D. Kalf, P. van Duijn & M. Beek. 2004. 'Vergeten' stoffen in R.W.Z.I-effluenten in het Maasstroomgebied. Rapport no. 2004.018, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Berger K., B. Petersen & H. Büning-Pfaue (1986) Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette. *Archiv für Lebensmittelhygiene* 37: 85-108.
- Bingham, S. 1998. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. Dietary phyto-oestrogens and cancer. *Pure and Applied Chemistry*, 70: 1777-1783.
- Birchenough, A.C., A.C., N. Barnes, S.M. Evans, H. Hinz, I. Krönke & C. Moss. 2002. A review and assessment of tributyltin contamination in the North Sea, based on surveys of butyltin tissue burdens and imposex/intersex in four species of neogastropods. *Marine Pollution Bulletin* 44: 534-543.
- Björnerot, L., A. Franklin & E. Tysén. 1996. Usage of antibacterial and antiparasitic drugs in animals in Sweden between 1988 and 1993. *Vet. Rec.* 139: 282-286.
- Boerjan, M.L., S. Freijnagel, S.M. Rhind & G.A.L. Meijer. 2002. The potential reproductive effects of exposure of domestic ruminants to endocrine disrupting compounds. *Animal Science* 74: 3-12.
- Bogaard, A. van den. 2000. Diergeneeskundig gebruik van antibiotica in Nederland. Feiten en cijfers. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 125(7): 527-530.
- Bokern, M., P. Raid & H. Harms. Toxicity, uptake and metabolism of 4-n-nonylphenol in root cultures and intact plants under septic and aseptic conditions. *Environ Science & Pollution Research* 5: 21-27.
- Boleas, S., C. Alonso, M.M. Babín, G. Carbonell, C. Fernández, J. Pro & J.V. Tarazona. 2003a. Effects assessment of the antimicrobial oxytetracycline. Poster, ENVIRPHARMA, European Conference on Pharmaceuticals in the Environment, 14-16 April 2003, Lyon.
- Boleas, S., C. Fernández, G. Carbonell, M.M. Babín, C. Alonso, J. Pro & J.V. Tarazona. 2003b. Effects assessment of the antimicrobial sulfachloropyridazine. Poster, ENVIRPHARMA, European Conference on Pharmaceuticals in the Environment, 14-16 April 2003, Lyon.
- Bouwer, H. 2000. Groundwater problems caused by irrigation with sewage effluent. *Environmental Health* October 2000: 17-20.

- Boxall, A.B.A., P. Blackwell, R. Cavallo, P. Kay & J. Tolls. 2002. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicology Letters*. 131: 19-28.
- Boxall, A.B.A., D.W. Kolpin, B. Halling-Sørensen & J. Tolls. 2003. Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environmental Science and Technology* 37: 286A-294A.
- Boxall, A.B.A., L.A. Fogg, P.A. Blackwell, P. Kay, E.J. Pemberton & A. Croxford. 2004a. Veterinary medicines in the environment. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology*. 180: 1-91.
- Boxall, A.B.A., P. Kay, P.A. Blackwell & L.A. Fogg. 2004b. Chapter 14. Fate of veterinary medicines applied to soils. In: Kümmerer, K., ed. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 2nd ed. Springer, Berlin, pp. 165-180.
- Brevini, T.A.L., F. Cillo, S. Antonini & F. Gandolfi. 2005. Effects of endocrine disrupters on the oocytes and embryos of farm animals. *Repr. Dom. Anim.* 40: 291-299.
- Burkhardt, M., C. Stamm, C. Waul, H. Singer & S. Müller. 2005. Surface runoff and transport of sulfonamide antibiotics and tracers on manured grassland. *Journal of Environmental Quality* 34: 1363-1371.
- Burnison, B.K., A. Hartmann, A. Lister, M.R. Servos, T. Ternes & G. van der Kraak. 2003. A toxicity identification evaluation approach to studying estrogenic substances in hog manure and agricultural runoff. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22: 2243-2250.
- Busheé, E.L., D.R. Edwards & P.A. Moore. 1998. Quality of runoff from plots treated with municipal sludge and horse bedding. *Trans. ASAE* 41: 1035-1041.
- Carlsen, E., A. Giwercman, N. Keiding, & N.E. Skakkebaek. 1992. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *British Medical Journal* 305: 609-613.
- Chapman, P.M. 2006. Emerging substances – emerging problems? *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 1445-1447.
- Collins, C., M. Fryer & A. Grosso. 2006. Plant uptake of non-ionic organic chemicals. *Environmental Science and Technology* 40: 45-52.
- Collins, C., J.C. White & S. Rock. 2007. Plant uptake of organic chemicals: current developments and recommendations for future research. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26: 2456-2466.
- Cousins, I.T., C.A. Staples & G.M. Klecka. 2002. A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A. *Human and Ecological Risk Assessment* 8: 1107-1135.

- Cox, L.A. Jr. 2005. Potential human health benefits of antibiotics used in food animals: a case study of virginiamycin. *Environment International* 31: 549-563.
- Croce, V., S. De Angelis, L. Patrolecco, S. Polesello & S. Valsecchi. 2005. Uptake and accumulation of sediment-associated 4-nonylphenol in a benthic invertebrate (*Lumbriculus variegatus*, freshwater oligochaete). *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 1165–1171.
- Damstra, T., S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock & G. Van der Kraak. 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Rapport nr. WHO/PCS/EDC/02.2, WHO, Genève.
- Darnerud, P.O., G.S. Eriksen, T. Jóhannesson, P.B. Larsen & M. Viluksela. 2001. Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environmental Health Perspectives* 109 (suppl. 1): 49-68.
- Daughton, C.G. & T.A. Ternes. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107 suppl. 6: 907-938.
- Daughton, C.G. & T.L. Jones-Lepp, editors. 2001. Pharmaceuticals and personal care products in the environment. Scientific and regulatory issues. ACS Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington, D.C.
- Davison, J. 1999. Genetic exchange between bacteria in the environment. *Plasmid* 42: 73–91.
- De Liguoro, M., V. Cibir, F. Capolongo, B. Halling-Sørensen & C. Montesissa. 2003. Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere* 52: 203-221.
- De Liguoro, M., C. Poltronieri, F. Capolongo & C. Montesissa. 2007. Use of sulfadimethoxine in intensive calf farming: evaluation of transfer to stable manure and soil. *Chemosphere* 68: 671-676.
- Denneman, W.D., N. Heeg, A.J. Palsma & H.M.J. Janssen. 1998. Xeno-oestrogenen en drinkwater(bronnen). In opdracht van Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA). RIWA, Amsterdam & KIWA, Nieuwegein.
- Derksen, J.G.M. & J. Lahr. 2003. Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu. Stand van zaken en kennislacunes. Rapport nr. 2003-09, STOWA, Utrecht.
- Derksen, J.G.M. & J.H. Roorda. 2005. Ketenanalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu. Rapport, doc. Nr, 13/99058421/JW, Grontmij, Amsterdam/De Bilt/Houten.

- D'Havé, H. A. Covaci, J. Scheirs, P. Schepens, R. Verhagen & W. De Coen. 2005. Hair as indicator of endogenous tissue levels of brominated flame retardants in mammals. *Environmental Science and Technology* 39: 6016-6020.
- Díaz-Cruz, M.S., M.J. Lopez de Alda & D. Barceló. 2003. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends in Analytical Chemistry* 22: 340-351.
- Dixon, R.A. 2004. Phytoestrogens. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55: 225-261.
- Dizer, H., B. Fischer, I. Sepulveda, E. Loffredo, N. Senesi, F. Santana, P-D Hansen. 2002. Estrogenic effect of leachates and soil extracts from lysimeters spiked with sewage sludge and reference endocrine disrupters. *Environmental Toxicology* 17: 105-112.
- Dooren, C. van & A. Kaiser. 1997. Een mond vol hormonen. Blootstelling en effecten van hormoonverstorende stoffen bij mens en dier. Rapport, Alternatieve Konsumentenbond, Amsterdam.
- Duft, M., U. Schulte-Oehlmann, L. Weltje, M. Tillmann & J. Oehlmann. 2003. Stimulated embryo production as a parameter of estrogenic exposure via sediments in the freshwater mudsnail *Potamopyrgus antipodarum*. *Aquatic Toxicology* 64: 437-449.
- Düring, R.-A., S. Krahe & S. Gäth. 2002. Sorption of nonylphenol in terrestrial soils. *Environmental Science and Technology* 36: 4052-4057.
- Edwards, C.A., R.M. Atiyeh & J. Römke. 2001. Environmental impact of avermectins. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology* 171: 111-137.
- Erhard, H.W. & S.M. Rhind. 2004. Prenatal and postnatal exposure to environmental pollutants in sewage sludge alters emotional reactivity and exploratory behaviour in sheep. *Science of the Total Environment* 332: 101– 108.
- Fan, Z., F.X.M. Casey, H. Hakk & G.L. Larsen. 2007. Persistence and fate of 17 β -estradiol and testosterone in agricultural soils. *Chemosphere* 67: 886-895.
- Finlay-Moore, O., P.G. Hartel & M.L. Cabrera. 2000. 17 β -estradiol and testosterone in soil and runoff from grasslands amended with broiler litter. *Journal of Environmental Quality* 29: 1604-1611.
- Floate K.D., K.G. Wardhaugh, A.B.A. Boxall & T.N. Sherratt. 2004. Fecal residues of veterinary parasiticides. Nontarget effects in the pasture environment. *Annu. Rev Entomol.* 50:153-179.
- Fox, J.E. 2004. Chemical communication threatened by endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives* 112: 648-653.

- Fox J.E., M. Starcevic,¹ P.E. Jones, M.E. Burow & J.A. McLachlan. 2004. Phytoestrogen signaling and symbiotic gene activation are disrupted by endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives* 112: 672-677.
- Fox, J.E. 2005. Non-traditional targets of endocrine disrupting chemicals: the roots of hormone signaling. *Integr. Comp. Biol.* 45: 179-188.
- Geerdink, R.B., S.M. Schrap. 2004. 'Vergeten stoffen' in de Rijn-Maas monding. Een survey in 2001. Rapport nr. 2004.015, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Gezondheidsraad. 1997. Hormoonontregelaars in de mens. Rapport nr. 1997/08, Gezondheidsraad, Rijswijk.
- Gezondheidsraad. 1999. Hormoonontregelaars in ecosystemen. Rapport nr. 1999/13, Gezondheidsraad, Rijswijk.
- Gezondheidsraad. 2001. Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement. Rapport nr. 2001/17, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Giger, W., P.H. Brunner & C. Schaffner. 1984. 4-Nonylphenol in sewage sludge: accumulation of toxic metabolites from nonionic surfactants. *Science* 225: 623-625.
- Goldman, E. 2004. Microbial risk assessment. Antibiotic abuse in animal agriculture: exacerbating drug resistance in human pathogens. *Human and Ecological Risk Assessment* 10: 121-134.
- Grob, K., C. Spinner, M. Brunner & R. Etter. 1999. The migration from the internal coatings of food cans; summary of the findings and call for more effective regulation of polymers in contact with foods: a review. *Food Additives and Contaminants* 16: 579-590.
- Guillette, L.J. Jr., D.A. Crain, M.P. Gunderson, S.A.E. Kools, M.R. Milnes, E.F. Orlando, A.A. Rooney & A.R. Woodward. 2000. Alligators and endocrine disrupting contaminants: a current perspective. *Amer. Zool.* 40: 438-452.
- Guillette, L.J. Jr. & T.M. Edwards. 2005. Is nitrate an ecologically relevant endocrine disruptor in vertebrates? *Integr. Comp. Biol.* 45: 19-27.
- Haarstad, K. & H. Borch. 2004. Indications of hormonally active substances in municipal solid waste leachate: mobilization and effect studies from Sweden and Norway. *Journal of Environmental Science and Health* A39: 901-913.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten Lützhøft, S.E. Jørgensen. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 26: 357-393.

- Halling-Sørensen, B. 2001. Inhibition of growth and nitrification of bacteria in sewage sludge by antibacterial agents. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 40: 451-460.
- Halling-Sørensen, B., G. Sengeløv & J. Tjørnelund. 2003. Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 42: 263–271.
- Halling-Sørensen, B., A.-M. Jacobsen, J. Jensen, G. Sengeløv, E. Vaclavik & F. Ingerslev. 2005. Dissipation and effects of chlorotetracycline and tylosin in two agricultural soils: a field-scale study in southern Denmark. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 802-810.
- Hamers, T., P.J. van den Brink, L. Mos, S.C. van der Linden, J. Legler, J.H. Koeman & A.J. Murk. 2003. Estrogenic and esterase-inhibiting potency in rainwater in relation to pesticide concentrations, sampling season and location. *Environmental Pollution* 123: 47-65.
- Hamscher, G., H.T. Pawelzick, H. Höper & H. Nau. 2004. Chapter 11. Antibiotics in soil: routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. In: Kümmerer, K., ed. 2004a. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 2nd ed. Springer, Berlin, pp. 139-147.
- Hamscher, G., H.T. Pawelzick, H. Höper & H. Nau. 2005. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 861–868.
- Hanselman, T.A., D.A. Graetz & A.C. Wilkie. 2003. Manure-borne estrogens as potential environmental contaminants: a review. *Environmental Science and Technology* 37: 5471-5478.
- Hanselman, T.A., D.A. Graetz & A.C. Wilkie. 2004. Comparison of three enzyme immunoassays for measuring 17 β -estradiol in flushed dairy manure wastewater. *Journal of Environmental Quality* 33: 1919-1923.
- Harries, J.E., D.A. Sheahan, S. Jobling, P. Matthiessen, P. Neall, E.J. Routledge, R. Rycroft, J.P. Sumpter & T. Tylor. 1996. A survey of estrogenic activity in United Kingdom waters. *Environmental Toxicology and Chemistry* 15: 993-2002.
- Harries, J.E., D.A. Sheahan, S. Jobling, P. Matthiessen, P. Neall, J.P. Sumpter, T. Tylor & N. Zaman. 1997. Estrogenic activity in five United Kingdom rivers detected by measurement of vitellogenesis in caged male trout. *Environmental Toxicology and Chemistry* 16: 534-542.

- Hekster, F.M., P. de Voogt, A.M.C.M. Pijnenburg & R.W.P.M. Laane. 2002. Perfluoroalkylated substances. Aquatic environmental assessment. Rapport nr. 2002.043, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.
- Hirsch, R., T. Ternes, K. Haberer & K.-L. Kratz. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Science of the Total Environment* 225: 109-118.
- Ibarreta, D., A. Daxenberger & H.H.D. Meyer. 2001. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *APMIS* 109: 161-184.
- IEH. 2000. Phytoestrogens in the human diet. IEH Web Report W3, Institute for Environment and Health (IEH), Leicester, Groot-Brittannië.
- IEH. 2005. Chemicals purported to be endocrine disrupters. A compilation of published lists. IEH Web Report W20, Institute for Environment and Health (IEH), Leicester, Groot-Brittannië.
- Ingerslev, F. & B. Halling-Sørensen. 2001. Biodegradability of metronidazole, olaquinox, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil-manure slurries. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 48: 311-320.
- Irvine, S., E. Cawood, D. Richardson, E. MacDonald & J. Aitken. 1996. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *British Medical Journal* 312: 467-471.
- Irwin, L.K., S. Gary & E. Oberdörster. 2001. Vitellogenin induction in painted turtle, *Chrysemys picta*, as a biomarker of exposure to environmental levels of estradiol. *Aquatic Toxicology* 55: 49-60.
- Jagers op Akkerhuis, G.A.J.M., L. den Boer & G.A. Pak. 1995. Toevoegingen aan veevoer. Verantwoord of verdacht? CLM 193-1995. Centrum voor Landbouw en Milieu, Utrecht.
- Janssen, P.A.H., J.H. Faber & A.T.C. Bosveld. 1998. (Fe)male? How contaminants can disrupt the balance of sex hormones and affect reproduction in terrestrial wildlife species. IBN Scientific Contributions no. 13, IBN-DLO (thans Alterra), Wageningen.
- Jensen, L.B., Y. Agersø & G. Sengeløv. 2002. Presence of *erm* genes among macrolide-resistant Gram-positive bacteria isolated from Danish farm soil. *Environment International* 28: 487-491.
- Jensen, J., P. Henning Krogh & L.E. Sverdrup. 2003. Effects of antibacterial agents tiamulin, olaquinox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species *Folsomia fimetaria* (Collembola) and *Enchytraeus crypticus* (Enchytraeidae). *Chemosphere* 50: 437-443.

- Jensen, J., X. Diao & J.J. Scott-fordsmand. 2007. Sub-lethal toxicity of the antiparasitic abamectin on earthworms and the application of neutral red retention time as a biomarker. *Chemosphere* 68: 744-750.
- Jobling, S., D. Casey, T. Rodgers-Gray, J. Oehlman, U. Schulte-Oehlmann, S. Pawlowski, T. Baunbeck, A.P. Turner & C.R. Tyler. 2004. Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent. *Aquatic Toxicology* 66: 207-222.
- Johnson, A.C., R.J. Williams & P. Matthiessen. 2006. The potential steroid hormone contribution of farm animals to freshwaters, the United Kingdom as a case study. *Science of the Total Environment* 362: 166-178.
- Jongbloed, R.H., V.G. Blankendaal, C.A. Kan, H.P. van Dokkum, R. Bernard & G.B.J. Rijs. 2001. Milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in Nederlands oppervlaktewater; een verkennende studie. Rapport nr. 2001.053, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwater-behandeling (RIZA), Lelystad.
- Jørgensen, S.E. & B. Halling-Sørensen. 2000. Drugs in the environment. *Chemosphere* 40: 691-699.
- Kalf, D.F. & R.P.M. Berbee. 2005. Ketenaanpak van probleemstoffen. Rapport nr. 2005.005, Rijksintituut voor Integraal Waterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Kapanen, A., J.R. Stephen, J. Brüggemann, A. Kiviranta, D.C. White & M. Itävaara. 2007. Diethyl phthalate in compost: ecotoxicological effects and response of the microbial community. *Chemosphere* 67: 2201-2209.
- Kay, P., P.A. Blackwell & A.B.A. Boxall. 2004. Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 1136-1144.
- Kirkbride-Smith, A.E., H.A. Bell & J.P. Edwards. 2001. Effects of three vertebrate hormones on the growth, development, and reproduction of the tomato moth, *Lacanobia oleracea* L. (Lepidoptera: Noctuidae). *Environmental Toxicology and Chemistry* 20: 1838-1845.
- Kolpin, D.W., E.T. Furlong, M.T. Meyer, E.M. Thurman, S.D. Zaugg, L.B. Barber & H.T. Buxton. 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-1000: an national reconnaissance. *Environmental Science and Technology* 36: 1202-1211.
- Konstantinou I.K. & T.A. Albanis. 2004. Worldwide occurrence and effects of antifouling paint booster biocides in the aquatic environment: a review. *Environment International* 30: 235- 248.

Kuiper, R. & T. Lycklama à Nijeholt. 2003. Hormoonverstorende stoffen. Achtergronden en voorbeelden. Consumentenonderzoek. Positie van waterorganisaties. Rapport, Stichting Reinwater i.s.m. Stichting De Noordzee en de Waddenvereniging.

Kumar, K., S. C. Gupta, S. K. Baidoo, Y. Chander & C. J. Rosen. 2005. Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *Journal of Environmental Quality* 34: 2082-2085.

Kümmerer, K., ed. 2004a. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 2nd ed. Springer, Berlijn.

Kümmerer, K. 2004b. Chapter 18. *Resistance in the environment*. In: Kümmerer, K., ed. 2004. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*. 2nd ed. Springer, Berlijn, pp. 223-231.

Laane, R.W.P.M., J. Pynenburg, E. Yland, G. Groeneveld & A. de Vries. 2001. Selectie potentiële probleemstoffen voor de Noordzee. Stand van zaken & analyses. Rapport nr. 2000.034, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.

Lahr, J. 2004. Ecologische risico's van diergeneesmiddelengebruik in de landbouw en het natuurbeheer. Een oriëntatie op het terrestrische milieu. Rapport nr. 976, Alterra Wageningen.

Lahr, J., C. Moreau & J. Faber. 2005. Do veterinary pharmaceuticals affect soil functioning at environmentally relevant concentrations. Poster, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, SETAC-Europe, Annual Meeting, 22-26 mei 2005, Lille.

Lahr, J. & J.J.C. van der Pol. 2007. Mestfauna en duurzame landbouw. Belangrijkste groepen dieren, levenswijze & ecologische diensten. Rapport nr. 1473, Alterra, Wageningen UR, Wageningen.

Lamé, F.P.J., D.J. Brus, R.H. Nieuwenhuis, G.B. Derksen & M.E. van Vliet. 2005. Achtergrondwaarden 2000. Digitale rapportage. Rapport nr. NITG 04-242-A, TNO, Utrecht.

Lamé, F.P.J., R.H. Nieuwenhuis & D.J. Brus. 2006. Beleidsmatig vervolg AW2000. Voorstellen voor normwaarden op achtergrondniveau en de bijbehorende toetsingsregel. Rapport nr. 2006-U-R0044/A, TNO, Utrecht.

Lange, I.G., A. Daxenberger, B. Schiffer, H. Witters, D. Ibarreta & H.H.D. Meyer. 2002. Sex hormones originating from different livestock production systems: fate and potential disrupting activity in the environment. *Analytica Chimica* 473: 27-37.

Latini, G., C. De Felice & A. Verrotti. 2004. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reproductive Toxicology* 19: 27-33.

- Law, R.J., C.R. Allchin, J. de Boer, A. Covaci, D. Herzke, P. Lepom, S. Morris, J. Tronczynski & C.A. de Wit. 2006. Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere* 64: 187-208.
- Legler, J. & A. Brouwer. 2003. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environment International* 29: 879-885.
- Lorenzen, A., J.G. Hendel, K.L. Conn, S. Bittman, A.B. Kwabiah, G. Lazarovitz, D. Massé, T.A. McAllister & E. Topp. 2004. Survey of hormone activities in municipal biosolids and animal manures. *Environmental Toxicology* 19: 216-225.
- Lumaret, J.-P. & F. Errouissi. 2002. Use of antihelminthics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Veterinary Research* 33:547-562.
- Mansell, J. & J.E. Drewes. 2004. Fate of steroidal hormones during soil-aquifer treatment. *Ground Water Monitoring & Remediation* 24: 94-101.
- Mansell, J. J.E. Drewes & T. Rauch. 2004. Removal mechanisms of endocrine disrupting compounds (steroids) during soil aquifer treatment. *Water Science and Technology* 40: 229-237.
- Mazur, W. & H. Aldercreutz. 1998. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. Naturally occurring oestrogens in food. *Pure and Applied Chemistry*, 70: 1759-1776.
- McCracken, D.I. 1993. The potential for avermectins to affect wildlife. *Veterinary Parasitology*, 48: 273-280.
- McKellar, Q.A. 1997. Ecotoxicology and residues of antihelminthic compounds. *Veterinary Parasitology* 72:413-435.
- Meijer, G.A.L., J. de Bree, J.A. Wagenaar & S.F. Spoelstra. 1999. Sewerage overflows put production and fertility of dairy cows at risk. *Journal of Environmental Quality* 28: 1381-1383.
- Mons, M.N., J. van Genderen, A.M. van Dijk-Looijaard. 2000. Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. Order nr. 30.3534.011, KIWA, Nieuwegein.
- Mougin, Ch., J.-C. Fournier, M. Alvinerie, P. Berny, D. Kerboeuf, J.-P. Lumaret & P. Galtier. 2003. Fate of ivermectin in soil and impact on micro-organisms. Poster presentation. ENVIRPHARMA, European Conference on Pharmaceuticals in the Environment, 14-16 April 2003, Lyon.

Mul, A., R. de Winter-Sorkina, P.E. Boon, G. van Donkersgoed, M.I. Bakker & J.D. van Klaveren. 2005. Dietary intake of brominated diphenyl ether congeners by the Dutch population. RIKILT rapport nr. 2005.006/RIVM rapport nr. 310305004, RIKILT/RIVM, Wageningen/Bilthoven.

Müller, S. & C. Schlatter. 1998. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. Oestrogenic potency of nonylphenol *in vivo* – a case study to evaluate the relevance of human non-occupational exposure. *Pure and Applied Chemistry* 70: 1847-1853.

Myers, J.P., L.J. Guillette, P. Palanza, S. Parmigiani, S.H. Swan & F.S. vom Saal. 2003. The emerging science of endocrine disruption. International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies, 28th session. 18-23 August 2003, Erice, Italy.

Nichols, D.J., T.C. Daniel, P.A. Moore Jr., D.R. Edwards & D.H. Pote. 1997. *Journal of Environmental Quality* 26: 1002.

Oaks J.L., M. Gilbert, M.Z. Virani, R.T. Watson, C.U. Meteyer, B.A. Rideout, H.L. Shivaprasad, S. Ahmed, M.J.I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, A.A. Khan. 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427: 630-633.

O'Connor, G.A., R.L. Chaney & J.A. Ryan. 1991. Bioavailability to plants of sludge-borne toxic organics. *Reviews in Environmental Contamination and Toxicology* 121: 129-155.

Oehlmann, J., U. Schulte-Oehlmann, M. Tillmann & B. Markert. 2000. Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (Mollusca: Gastropoda) in the laboratory. Part I: bisphenol A and octylphenol as xeno-estrogens. *Ecotoxicology* 9: 383-397.

Oehlmann, J. & U. Schulte-Oehlmann, 2003. Topic 4.2. Endocrine disruption in invertebrates. *Pure and Applied Chemistry* 75: 2207–2218.

Okkerman P.C., C.P. Groshart & A.M.C.M. Pijnenburg. 2001. Chemical study on estrogens. Rapport nr. 2001.028, Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Den Haag.

Orlando, E.F., A.S. Kolok, G.A. Binzick, J.L. Gates, M.K. Horton, C.S. Lambright, L.E. Gray Jr., A.M. Soto & L.J. Guillette Jr. 2004. Endocrine-disrupting effects of cattle feedlot effluent on an aquatic sentinel species, the fathead minnow. *Environmental Health Perspectives* 112: 353-358.

Pedersen, J.A., M. Soliman & I.H. Suffet. 2005. Human pharmaceuticals, hormones, and personal care product ingredients in runoff from agricultural fields irrigated with treated wastewater. *J. Agric. Food Chem.* 53: 1625-1632.

- Peijnenburg, W.J.G.M. & J. Struijs. 2006. Occurrence of phthalate esters in the environment of the Netherlands. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63: 204-215.
- Peters, R.J.B. 2003. Hazardous chemicals in precipitation. Rapport R 2003/198, TNO Environment, Energy and Process Innovation, Apeldoorn.
- Peterson, E.W., R.K. Davis & H.A. Orndorff. 2000. 17 β -estradiol as an indicator of animal waste contamination in mantled Karst aquifers. *Journal of Environmental Quality* 29: 826-834.
- Phillips, I., M. Casewell, T. Cox, B. De Groot, C. Friis, R. Jones, C. Nightingale, R. Preston & J. Waddell. 2004. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53: 28-52.
- Pickering, A.D. & J.P. Sumpter. 2003. COMPREHENDING endocrine disrupters in aquatic environments. *Environmental Science and Technology* September 2003: 331A-336A.
- Poole A., P. van Herwijnen, H. Weidelix, M.C. Thomas, G. Ransbotynk & C. Vance. 2004. Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE). *Food Additives and Contaminants* 21: 905-919.
- Pugh, D.M. 2002. The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics. *Toxicology Letters* 128:35-44.
- Purdom, C.E., P.A. Hardiman, V.J. Bye, N.C. Eno, C.R. Tyler & J.P. Sumpter. 1994. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemical Ecology* 8: 275-285.
- Rabølle M., Spliid N.H. (2000) Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. *Chemosphere* 40: 715-722.
- Rhind, S.M. 2002. Endocrine disrupting compounds and farm animals: their properties, actions and routes of exposure. *Domestic Animal Endocrinology* 23: 179-187.
- Rhind, S.M., A. Smith, C.E. Kyle, G. Telfer, G. Martin, E. Duff & R.W. Mayes. 2002. Phthalate and alkyl phenol concentrations in soil following applications of inorganic fertilizer or sewage sludge to pasture and potential rates of ingestion by ruminants. *Journal of Environmental Monitoring* 4: 142-148.
- Rhind, S.M. 2005. Are endocrine disrupting compounds a threat to farm animal health, welfare and productivity? *Reprod. Dom. Anim.* 40: 282-290.
- Rhind, S.M., C.E. Kyle, G. Telfer, E.I. Duff & Aliatair Smith. 2005. Alkyl phenols and diethylhexyl phthalate in tissues of sheep grazing pastures fertilized with sewage sludge or inorganic fertilizer. *Environmental Health Perspectives* 113: 447-453.

- Rhind, S.M., C.E. Kyle, C. Mackie & G. Telfer. 2007. Effects of exposure of ewes to sewage sludge-treated pasture on phthalate and alkyl phenol concentrations in their milk. *Science of the Total Environment* 383: 70-80.
- Rijs, G.B.J., R.W.P.M. laane & G.-J. de Maagd. 2003. Voorkomen is beter dan genezen. Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en watermilieu'. Rapport nr. 2003.037/2003.048, Rijksinstituut voor Integraal Waterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Lelystad/Den Haag.
- RIWA. 2000. Herkomst en lot van natuurlijke oestrogenen in het milieu. Rapport, RIWA, Amsterdam.
- Roepke, T.A., M.J. Snyder & G.N. Cherr. 2005. Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations. *Aquatic Toxicology* 71: 155-173.
- Rood, G.A. 1994. Organische microverontreinigingen in GFT-compost. Rapport nr. 771401004, RIVM, Bilthoven.
- Sacher, F. & P.G. Stoks. 2003. Pharmaceutical residues in waters in the Netherlands. Results of a monitoring programme for RIWA. Rapport, Samenwerkende Rijn- en Maaswaterleidingbedrijven (RIWA), Amsterdam.
- Schiffer, B., A. Daxenberger, K. Meyer & H.D. Meyer. 2001. The fate of trenbolone acetate and melengestrol acetate after application as growth promoters in cattle: environmental studies. *Environmental Health Perspectives* 109: 1145-1151.
- Schlüsener, M.P., M.A. von Arb & K. Bester. 2006. Elimination of macrolides, tiamulin, and salinomycin during manure storage. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 51: 21-28.
- Schmitt H., P. van Beelen, J. Tolls & C.L. van Leeuwen. 2004. Pollution-induced community tolerance of soil microbial communities caused by the antibiotic sulfachlorpyridazine. *Environmental Science and Technology* 38: 1148-1153.
- Schmitt, H. 2005. The effects of veterinary antibiotics on soil microbial communities. Wetenschappelijk proefschrift, Universiteit van Utrecht.
- Schmitt, H., H. Haapakangasa & P. van Beelen. 2005. Effects of antibiotics on soil microorganisms: time and nutrients influence pollution-induced community tolerance. *Soil Biology & Biochemistry* 37: 1882-1892.
- Schmitt, H., K. Stoob, G. Hamscher, E. Smit & W. Seinen. 2006. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies. *Microbial Ecology* 51: 267-276.

Schrap S.M., Rijs G.B.J., Beek M.A., Maaskant J.F.N., Staeb J., Stroomberg G., Tiesnitsch J. (2003) Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. Rapport nr. 2003.023, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.

Schrap, S.M., A.M.C.M. Pijnenburg & R.B. Geerdink. 2004. Geperfluoreerde verbindingen in Nederlands oppervlaktewater. Een screening in 2003 van PFOS en PFOA. Rapport nr. 2004.025/2004.037, Rijksinstituut voor Integraal Waterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA)/Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Lelystad/Den Haag.

Sengeløv G., Agersø Y., B. Halling-Sørensen, S.B. Baloda, J.S. Andersen & L.B. Jensen. 2003a. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environment International* 28: 587-595.

Sengeløv G., B. Halling-Sørensen & F.M. Aarestrup. 2003b. Susceptibility of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* isolated from pigs and broiler chickens to tetracycline degradation products and distribution of tetracycline resistance determinants in *E. coli* from food animals. *Veterinary Microbiology* 95: 91-101.

Séveno, N.A., D. Kallifidas, K. Smalla, J.D. van Elsas, J.M. Collard, A.D. Karagouni & E.M.H. Wellington. 2002. Occurrence and reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *Rev. Med. Microbiol.* 13: 15-27.

Shaw, I. & S. McCully. 2002. A review of the potential impact of dietary endocrine disrupters on the consumer. *International Journal of Food Science and Technology* 37: 471-476.

Sharman, M., W.A. Read, L. Castle & J. Gilbert. 1994. Levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Additives and Contaminants* 11: 375-385.

Shecter, A., O. Pöpke, K.-C. Tung, D. Staskal & L. Birnbaum. 2004. Polybrominated diphenyl ethers contamination of United States food. *Environmental Science and Technology* 38: 5306-5311.

Shore, L.S. & M. Shemesh. 2003. Topic 2.2. Naturally produced steroid hormones and their release into the environment. *Pure and Applied Chemistry* 75: 1859-1871.

Shore, L.S., D.L. Correll, P.K. Chakraborty. 1995. Relationship of fertilization with chick manure and concentrations of estrogens in small streams. In: Steele, K., editor. *Animal waste and the land-water interface*. CRC Press, Boca Raton, FL, p. 155-162.

Smith, D.L., J. Dushoff & J. Glenn Morris Jr. 2005. Agricultural antibiotics and human health. Does antibiotic use in agriculture have a greater impact than hospital use? *PLoS Medicine* (www.plosmedicine.org) 2: 0731-0735.

- Snijdelaar, M., C. Leijen, J. Lambers & T. Brandwijk. 2006. Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Rapport, Ministerie van LNV, Directie Kennis, Ede.
- Sommer, C. & B.M. Bibby. 2002. The influence of veterinary medicines on the decomposition of dung organic matter in soil. *European Journal of Soil Biology* 38: 155-159.
- Sonnenschein, C. & A.M. Soto. 1998. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 65: 143-150.
- Spaepen, K.R.I., L.J.J. Van Leemput, P.G. Wislocki & Ch. Verschueren. 1997. A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 16: 1997-1982.
- Staples, C.A., D.R. Peterson, T.F. Parkerton & W.J. Adams. 1997. The environmental fate of phthalate esters. *Chemosphere* 35: 667-749.
- Streck, G. & R. Herrmann. 2000. Distribution of endocrine disrupting semivolatile organic compounds in several compartments of a terrestrial ecosystem. *Water Science and Technology* 42: 39-43.
- Stumpe, B. & B. Marschner. 2007. Long-term sewage sludge application and wastewater irrigation on the mineralization and sorption of 17 β -estradiol and testosterone in soils (*sic*). *Science of the Total Environment* 374: 282-291.
- Sumpter, J.P. 2005. Endocrine disrupters in the aquatic environment: an overview. *Acta hydrochim. hydrobiol.* 33: 9-16.
- Sumpter, J.P. & A.C. Johnson. 2005. Lessons from endocrine disruption and their application to other issues concerning trace organics in the aquatic environment. *Environmental Science and Technology* 39: 4321-4332.
- Svendsen, T.S., J. Grønvold, P. Holter & C. Sommer. 2003. Field effects of ivermectin and fenbendazole on earthworm populations and the disappearance of dung pats from bolus-treated cattle. *Applied Soil Ecology* 24: 207-218.
- Svendsen, T.S., P.E. Hansen, C. Sommer, T. Martinussen, J. Grønvold & P. Holter. 2005. Life history characteristics of *Lumbricus terrestris* and effects of the veterinary antiparasitic compounds ivermectin and fenbendazole. *Soil Biology & Biochemistry* 37: 927-936.
- Thiele-Bruhn, S. 2003. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *J. Plant Nutr. Soil Sci.* 166: 145-167.

- Thiele-Bruhn, S. & I.-C. Beck. 2005. Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere* 59: 457-465.
- Tollefson, L. & B.E. Karp. 2004. Human health impact from antimicrobial use in food animals. *Médecine et maladies infectieuses* 34: 514-521.
- Tolls, J. 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science and Technology* 35: 3397-3406.
- Topp, E. & A. Starratt. Rapid mineralization of the endocrine-disrupting chemical 4-nonylphenol in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 19: 313-318.
- Vaclavic, E., B. Halling-Sørensen & F. Ingerslev. 2004. Evaluation of manometric respiration tests to assess the effects of veterinary antibiotics in soil. *Chemosphere* 56: 667-676.
- Verger, Ph. & J.C. Leblanc. 2003. Topic 2.3. Concentration of phytohormones in food and feed and their impact on the human exposure. *Pure Appl. Chem.* 75: 1873-1880.
- Versteegh, J.F.M., A.A.M. Stolker, W. Niesing & J.J.A. Muller. 2003. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2002. Rapport nr. 703719004/2003, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Vethaak, A.D., G.B.J. Rijs, S.M. Schrap, H. Ruiter, A. Gerritsen & J. Lahr. 2002. Estrogens and xenoestrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, potency and biological effects. Rapport nr. 2002.001, RIZA, Lelystad & RIKZ, Den Haag.
- Vethaak A.D., J. Lahr, S.M. Schrap, A.C. Belfroid, G.B.J. Rijs, A. Gerritsen, J. de Boer, A.S. Bulder, G.C.M. Grinwis, R.V. Kuiper, J. Legler, A.J. Murk, W. Peijnenburg, H.J.M. Verhaar & P. de Voogt. 2005. An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands. *Chemosphere* 59: 511-524.
- Vlaarding, P.L.A. van, R. Posthumus & T.P. Traas. 2003. Environmental risk limits for alkylphenols and alkylphenol ethoxylates. Rapport nr. 601501019, RIVM, Bilthoven.
- Vos, J.G., G. Becher, M. van den Berg, J. de Boer & P.E.G. Leonards. 2003. Topic 3.5. Brominated flame retardants and endocrine disruption. *Pure and Applied Chemistry* 75: 2039-2046.
- Wall, R. & L. Strong. 1987. Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. *Nature* 327: 418-421.

- Wang, Y., Y. Fan .-D. Gu. 2003. Microbial degradation of the endocrine-disrupting chemicals phthalic acid and dimethyl phthalate ester under aerobic conditions. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 71: 810-818.
- Wang, H., G.N. Magesan & N.S. Bolan. 2004. An overview of the environmental effects of land application of farm effluents. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 47:389-403.
- Wanibuchi, H., J.S. Kang, E.I. Salim, K. Morimura & S. Fukushima. 2003. Topic 3.6 Toxicity vs. beneficial effects of phytoestrogens. *Pure and Applied Chemistry* 75: 2047–2053.
- Wassenaar, T.M. 2005. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health. *Critical Reviews in Microbiology* 31:155-169.
- Westergaard, K., A.K. Müller, S. Christensen, J. Bloem, S.J. Sørensen. 2001 Effects of tylosin as a disturbance on the soil microbial community. *Soil Biol. Biochem.* 33: 2061-2071.
- Wezel, A. P. van, P. van Vlaardingen, R. Posthumus, G. H. Crommentuijn & D.T.H.M. Sijm. 2000. Environmental risk limits for two phthalates, with special emphasis on endocrine disruptive properties. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 46: 305-321.
- Wild, S.R. & K.C. Jones. 1992. Organic chemicals entering agricultural soils in sewage sludges: screening for their potential to transfer to crop plants and livestock. *The Science of the Total Environment* 119: 85-119.
- Witte, W., I. Klare & G. Werner. 2002. Molecular ecological studies on spread of antibiotic resistance genes. *Animal Biotechnology* 13: 57-70.
- Xia, K., C.Y. Jeong. 2004. Photodegradation of the endocrine-disrupting chemical 4-nonylphenol in biosolids applied to soil. *Journal of Environmental Quality* 33: 1568-1574.
- Yeager, L. & B.A. Halley. 1990. Sorption/desorption of [¹⁴C]efrotomycin in soils. *J. Agric. Food Chem.* 38: 883-886.
- Ying, G.-G., R.S. Kookana & Y.-J. Ru. 2002. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Environment International* 28: 545-551.
- Ying, G.-G. & R.S. Kookana. 2005. Sorption and degradation of estrogen-like-endocrine disrupting chemicals in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 2640-2645.
- Zuidema, M. & A.E. Klein. (1993) Rapport bacteriële antibiotische resistentie en bodemkwaliteit. Rapport nr. R01 (1993), TCB, Den Haag.