



Universiteit Leiden

Potentiële effecten van diergeneesmiddelen op het terrestrische milieu in Nederland

W.L.M. Tamis

m.m.v.

P.G.L. Klinkhamer

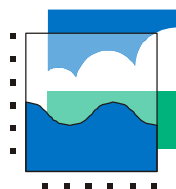
E. van der Meijden

G.R. de Snoo

J.A. van Veen

Juni 2008

CML-rapport 178



CML

Centrum voor Milieuwetenschappen Leiden



INSTITUUT BIOLOGIE LEIDEN

Dit rapport is als volgt te bestellen:

- CML, tel.: 071- 527 5615
- PDF-file via website CML, Afdeling Environmental Biology
<http://www.leidenuniv.nl/cml/sem/index.html> zie publicaties
- Mail: eroos@cml.leidenuniv.nl

Potentiële effecten van diergeneesmiddelen op het terrestrische milieu in Nederland

W.L.M. Tamis

m.m.v.

P.G.L. Klinkhamer

E. van der Meijden

G.R. de Snoo

J.A. van Veen

Juni 2008

CML rapport 178

Centrum voor Milieuwetenschappen Leiden

Afdeling Milieubiologie

Instituut Biologie Leiden

Voorwoord

In opdracht van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit is een verkennend onderzoek uitgevoerd naar een risicobeoordeling van de effecten van diergeneesmiddelen in dierlijke mest (en urine) en van de metabolieten daarvan op terrestrische (agro)ecosystemen. Het onderzoek is uitgevoerd door het Consortium van Ecologische Neveneffecten van Diergeneesmiddelengebruik bestaande uit: Instituut Biologie Leiden (IBL): prof. dr. E. van der Meijden, dr. P.G.L. Klinkhamer; Nederlands Instituut voor Ecologisch Onderzoek (NIOO), Heteren, prof. dr. J.A. van Veen (tevens IBL); Centrum voor Milieuwetenschappen, Universiteit Leiden (CML): prof. dr. G.R. de Snoo en dr. W.L.M. Tamis. De dagelijkse uitvoering was in handen van W.L.M. Tamis. Vanuit het Ministerie van LNV was er een beoordelingscommissie met dr. P. de Hullu, dr. J. Sevenster en dr. A.M. Sparnaaij, gecoördineerd door dr. E. van Klink. We willen de vele mensen van harte bedanken voor het verstrekken van informatie voor dit project (zie Annex III). Voorts ook dank aan Edith de Roos (bibliotheek CML) voor de ondersteuning van de literatuur search en het secretariaat van het CML voor de opmaak van het rapport.

Juni 2008

Consortium Ecologische Neveneffecten van Diergeneesmiddelengebruik

Executive summary: conclusions and recommendations

Potential ecological effects of veterinary medicines in the terrestrial environment in the Netherlands

At the request of the Dutch Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality a pilot study has been carried out on the potential risks to terrestrial (agro)ecosystems of veterinary medicines and their metabolites in livestock manure. The main conclusions are reported below (C), accompanied where feasible by recommendations (R).

General

C1) The single most important conclusion of the study is that current Dutch farming practice is leading to high concentrations of veterinary medicines, particularly antibiotics, ending up in the agro-ecosystem, especially on arable land. This makes it highly desirable 1) to carry out a risk assessment, based on empirical measurement of the concentrations of veterinary medicines and metabolites in the terrestrial environment (with particular focus on antibiotics and arable regions on sandy soils) and, furthermore, 2) to assess the potential effects of these substances and their consequences for ecosystem health. A second key conclusion is that there are numerous gaps in our current ecological understanding of both the use and effects of veterinary medicines, making an estimate of potential risks a problematical undertaking (cf. Conclusion 7).

Number of veterinary medicines

C2) In the Netherlands some 2000 veterinary medicines containing approx. 500 active ingredients are approved for use. Information on authorisation and application of these medicines is available via the databases of the Veterinary Medicinal Products Unit of the Netherlands (Bureau Diergeneesmiddelen) and the trade association FIDIN, both of which can be consulted on-line. Despite open access, though, data on dosage, use and number of active ingredients cannot readily be derived.

R2) It is recommended to improve standardisation of the authorisation data in these databases (hierarchical presentation of livestock species, for example), making it easier to derive overviews of number of formulations, number of active ingredients per therapeutic class, dosage of active ingredient and number of formulations per livestock category.

Volumes of veterinary medicines

C3) The only detailed statistics on veterinary medicine usage in the Netherlands are for antibiotics, available in the databases of FIDIN and the Agricultural Economics Research Institute (LEI). The FIDIN data relate to total Dutch sales and provide no indication of the livestock categories on which these medicines are used. The LEI has data on antibiotic dosages for several major livestock categories, viz. cattle, pigs and poultry, based on a sample of 2% of Dutch livestock holdings. Information on a key category like veal calves is lacking in this database, however, and although the LEI does have data on medicines other than antibiotics at its disposal, these have not yet been made publicly available.

R3) Information on the volume of veterinary medicines sold and used should be made publicly available, enabling policy-makers and government agencies to undertake any research deemed necessary. Information on medicine use in important livestock categories like veal calves should also be gathered. The information on drugs other than antibiotics already available at the LEI should be analysed and published.

C4) Between 1998 and 2005 therapeutic use of antibiotics in the Netherlands rose from 368,000 kg to 508,000 kg, the bulk of which were tetracyclines and sulfonamides. The majority of antibiotics are used on sows/pigs and broiler chickens. As yet, information on the key category of veal calves is entirely lacking. If allowance is made for the former use of antibiotics in animal feed (a practice banned since 2006), then between 1998 and 2005 antibiotic use fell from 636,000 to 548,000 kg. This 15% decrease is just about parallel with the decline in the size of the national herd over the same period. Annual antibiotic use has thus remained fairly constant over the past few years, at around 180 mg per kg liveweight.

C5) No information was found on monitoring of levels of veterinary medicines in the Dutch terrestrial environment. This contrasts with the aquatic environment, for which the National Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA) has a limited monitoring programme in place.

R5) It is recommended to measure actual levels of the principal veterinary medicines in manure and soils, starting with those areas with the greatest manure load, viz. farmland on sandy soils, particularly in the province of East Brabant.

C6) For the purposes of this study a selection was made, for each class of drugs (according to mode of action) and each livestock category, of the active ingredients held to be of greatest relevance for the terrestrial environment, viz. ivermectine, praziquantel, diclazuril, toltrazuril, diazinon, oxytetracycline, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, flumequine and cloxacilline.

R6) Once better, more quantitative information on veterinary drug usage becomes available, this selection of principal active ingredients should be re-evaluated.

Ecological data on veterinary medicines

C7) Based on recent review studies and similar publications it is to be concluded that there are numerous gaps in our understanding of the ecological effects of veterinary medicines. Scientific knowledge on many classes of these medicines is virtually non-existent, the exceptions being antiparasitics, antibiotics and certain specific compounds like the anti-inflammatory drug diclofenac, responsible for mass mortality among vultures in India and Pakistan. The best studied class of veterinary medicines are the antiparasitics, of which ivermectine is the best known. These are relatively persistent compounds. Although current usage leads to low environmental concentrations, there are still clearly discernible effects, in particular on dung fauna, probably leading to slower degradation. The consequences of this, in terms of indirect (food chain) effects, are as yet unknown. Another class of veterinary medicines that have been well studied are the antibiotics, the best known of which is oxytetracycline. At environmental levels currently encountered, impacts on microbial assemblages and bacterial growth have been observed and certain bacterial enzymatic processes found to be inhibited. Generally speaking, though, the concentrations at which effects on known soil processes have been observed (in the mg/kg range) appear to lie well

above real-world soil concentrations. As a result of antibiotics usage the resistance of the soil microflora appears to have increased, but the process or processes responsible are still poorly understood. The overall impression is that the effects depend very much on active ingredient, local conditions and analytical procedure and that there should be greater focus on the most sensitive soil processes (such as nitrification), the effects of peak concentrations and chronic effects.

R7) It is recommended that the numerous well-founded proposals for studies on the ecological effects of veterinary medicines be structurally elaborated in a programme under the auspices of the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO) and funded by the ministries of Housing, Spatial Planning and the Environment (VROM), Agriculture, Nature and Food Quality (LNV) and Education and Science (O&W).

C8) For the cited active ingredients and their metabolites, the scientific literature and publicly accessible databases were scoured for data on ecological effects. While plenty of information is available on certain well-known compounds like ivermectine, oxytetracycline and trimethoprim-sulfamethoxazole, however, there are few if any relevant publications on other active ingredients. Publications on metabolites are lacking almost entirely. Nonetheless, consultation of authorisation documents showed that for certain compounds there are numerous ecological studies available, although these have not been published in peer-reviewed scientific journals.

R8) In ecotoxicological studies, both field and laboratory, there should be due alertness to the possible impacts of veterinary medicines. Particular attention should be given to metabolites; at the moment knowledge in this area is virtually non-existent or inaccessible. Relevant ecotoxicological information in authorisation dossiers should be made accessible to citizens, policy-makers and scientists, as is currently the case in Sweden (www.fass.se).

Guidelines on environmental risk assessment of veterinary medicines

C9) The European Union has drawn up guidelines on environmental risk assessment for veterinary medicines setting out a two-phase evaluation procedure. In Phase I it is first determined whether a risk assessment is necessary. If such is the case, a worst-case environmental load is calculated. If this PEC exceeds the 'trigger' value of 100 µg/kg soil, further studies are initiated in a Phase II, comprising two parts: Tier A and B. In Tier A the physicochemical properties of the compound (including persistence) are first determined. The PNEC is then established, based on acute effects (soil: micro-organisms, vascular plants, earthworms and, for compounds with insecticidal action, dung-beetle and dung-fly larvae). If the ratio PEC/PNEC exceeds unity, a realistic PEC is calculated, making due allowance for biodegradation in livestock, manure and soil. If the ratio still exceeds unity, Tier B assessment follows. In this tier a PNEC is determined on the basis of chronic effects (soil: micro-organisms, vascular plants and earthworms). The risk of bioaccumulation is also assessed. If the ratio PEC/PNEC still exceeds unity, additional studies must be carried out on exposure and field effects as well as on mitigating measures.

R9) Although there are elaborate European guidelines on environmental risk assessment for veterinary medicines, there is still room for improvement. For example, 1) the effects studied should relate specifically to the mode of action of the active ingredient (in the case of coccidiostatic compounds, for instance, studies should focus on soil protozoa), 2) the calculation method for assessing soil burdens should proceed from realistic practice (not from

the assumption of grazing livestock spreading their excrement evenly over a hectare plot, for example, rendering point loads invisible), 3) the impact of soil microbial resistance developing as a result of antibiotics use is not the subject of investigation, and 4) the (aggregate) burden should be assessed based not on a trigger value, but on the (weighted) toxicological effects of the active ingredients.

C10) In the Netherlands all the active ingredients in use today have gone through Phase I assessment. However, the number of active ingredients reviewed and which of these needed Phase II assessment is still confidential information. In all probability these are antibiotics that enjoy widespread usage, as well as antiparasitics and hormonal preparations.

R10) Information relating to the authorisation of veterinary medicines should be published in a transparent format, while still obviously respecting commercial interests. In this regard, developments in other countries (such as Sweden, www.fass.se) might serve as a point of reference.

Cycling via manure

C11) Manure containing trace quantities of veterinary medicines and their metabolites are transferred to the terrestrial environment via two main routes: 1) spreading of stored slurry or solid manure from housed livestock on grassland or arable land, and 2) active deposition on grassland by grazing livestock. With respect to a possible third route, direct losses to the terrestrial environment due to spillage, no data are known to exist. Information on Dutch manure application is readily available from Netherlands Statistics (CBS), in the form of total N-load in kg/ha per region or aggregate use of various categories of manure in kg per region, which can be converted to an average load per hectare for each region. More detailed information on manure use per farm holding or even per plot, is available in the GIAB or BRP databases, but these were not yet accessed in the present project. Manure loads (kg N/ha.y) are greatest in several arable regions in the east, south and middle of the Netherlands. In parts of East Brabant (the Peel area) maximum values exceed 300 kg N/ha.y.

R11) To establish the precise manure load of the terrestrial environment, the more detailed GIAB/BRP data per holding or plot are better than the average regional data used in the present study. Spillage of veterinary medicines should also be the subject of future investigations.

C12) In the summer season there are three options with respect to cattle grazing regimes: 1) 24-hour grazing, 2) daytime grazing and 3) zero grazing. Today the trend is increasingly towards daytime and zero grazing. Average livestock density in the Netherlands is around 3.0 head of cattle per hectare, with the figure generally higher on mixed holdings on sandy soils. At average densities and with 24-hour grazing, cattle manure loads are approx. 35-60 kg (d.w.) per ha.day. Most of the manure spread on grassland is cattle slurry originating on-farm. There are one to three slurry dressings a year, depending on grazing regime. The largest of these is in spring, in April, and is about 20-35 m³ slurry per ha, equivalent to 80-110 kg N/ha. CBS data indicate that, for the Netherlands as a whole, average annual cattle slurry dressings are around 50 tonne/ha, with maxima of around 90 t/ha in East Brabant.

C13) On arable land, manure is applied before crop sowing or during the early stages of growth (for winter wheat). This means there is time for just a single dressing in spring, the timing of which depends on the crop: early for sugarbeet and late for maize. Only one type of

manure is generally used for this dressing. The desired effective nutrient input is 100 kg N/ha, converting to 35-55 t cattle slurry, 15-30 t pig slurry or 3.5-4.5 t chicken litter per ha. According to CBS data, an average of 13 tonnes of pig slurry per hectare is applied in the Netherlands as a whole, with East Brabant once again among the most heavily burdened areas, with maxima of up to 30-40 t/ha. For chicken litter the average figure for the country as a whole is 1 t/ha, with maxima of around 3-4 t/ha for the central region.

Evaluation of the exposure of the terrestrial environment with veterinary medicines

C14) By combining data on manure deposition by grazing livestock or application of slurry or manure dressings with data on veterinary medicine usage per livestock category, the ensuing load on the terrestrial environment can be calculated. In the present study such calculations were made for antibiotics, because for this class of drugs quantitative dosage data were available per livestock category. These calculations were performed for the most widely used antibiotics as well as for the class as a whole.

R14) In addition to assessing individual active ingredients, it is also recommended to assess the total environmental load of veterinary medicines (based on summation, for example), preferably with due allowance for differences in the potency of active ingredients.

C15) Information on daily dosage is of the essence. Time and again, though, we encountered a lack of transparency with respect to target species, dosage of active ingredient versus formulation, units, dose ranges, and so on. To compound matters further, appropriate doses of active ingredients depend on the type and gravity of the condition and the type of medicine involved. In the absence of such data, we proceeded from a series of general assumptions, the most important of which is that the median dose of an active ingredient of a given class of medicines provides a good impression of the doses actually administered in everyday practice. For cattle the median daily dose per active ingredient ranges from 1 to 20 mg/kg liveweight, for pigs from 8 to 30 mg/kg LW and for poultry from 12 to 50 mg/kg LW. The total antibiotic burden varies from 20 to 30 mg/kg LW.y for cattle and from 200 to 500 mg/kg LW.y for pigs and is around 450 mg/kg LW.y for poultry.

R15). It is recommended that animal dosage information be further standardised, providing proper clarity with respect to whether dosage relates to the active ingredient, the compound containing the active ingredient or the medicine itself, among other things. Besides data on the number of doses administered per year, practical dosage data should also be collected. In addition, there is a need for practical information on where the manure from livestock treated for illness ends up: are sick cattle kept in house paddocks or sheds?

C16) When it comes to the direct transfer of veterinary medicines to the environment by grazing livestock, neither grazing regime nor livestock density are relevant for local peak concentrations. Calculated median concentrations in manure and soil are in the order of tens of mg per kg soil and up to hundreds of mg per kg manure; in the case of soils, this is 100 to 300 times higher than the European limit. While calculations according to the aforementioned European guideline yield concentrations below the EU limit value, this is on the unrealistic assumption that the manure of grazing cattle is spread evenly over each hectare plot. In the case of the standard spring dressing of cattle slurry, concentrations are below the European limit if there is complete mixing with the soil, but exceed it if mixing is only partial. With application of the maximum cattle slurry dressing of 90 t/ha.y, concentrations rise to twenty times above the EU limit value.

C17) With respect to manure loads on arable plots via the traditional spring dressing, resultant concentrations always exceed the European limits, by a factor 5 to 100. The same holds for the maximum loads arising in the various individual regions of the Netherlands.

R17) It is above all arable farmland receiving manure and slurry dressings that appears to be among the most heavily burdened terrestrial environments. It is therefore recommended that research to establish concentrations and effects should be directed primarily to these types of terrestrial ecosystems. On the basis of the detailed statistics available on dressing and dosage, maps of veterinary medicine loads should also be created for each type of manure, allowing problem areas and problematical manure categories to be readily identified.

Inhoudsopgave

Voorwoord	iii
Executive summary: conclusions and recommendations.....	v
1. Inleiding	1
1.1. Achtergrond.....	1
1.2. Doelstelling en onderzoeksvragen.....	2
1.3. Globale werkwijze	2
1.4. Leeswijzer	3
2. Diergeneesmiddelen: aantal, gebruik, effecten en risico-analyse	5
2.1. Inleiding	5
2.2. Aantal diergeneesmiddelen	5
2.3. Gebruik en selectie van diergeneesmiddelen	6
2.3.1. Algemene informatie	6
2.3.2. Antibiotica.....	7
2.3.3. Andere diergeneesmiddelen	9
2.3.4. Selectie van diergeneesmiddelen.....	9
2.4. Ecologische effecten van geselecteerde diergeneesmiddelen	11
2.4.1. Algemeen	11
2.4.2. Beschikbaarheid informatie bij geselecteerde werkzame stoffen	12
2.4.2 Analyse ecotoxicologische informatie voor vijf werkzame stoffen ...	12
2.5. Risico-evaluatie van diergeneesmiddelen.....	16
2.5.1. Algemeen	16
2.5.2 Europese richtlijnen voor risico-evaluatie	16
2.5.3. Recent onderzoek naar risico-evaluatie	21
3. Mestkringlopen.....	23
3.1. Algemeen	23
3.2. Gebruik van dierlijke mest op graslanden	24
3.2.1. Algemeen	24
3.2.2. Bemesting van grasland met drijfmest.....	25
3.2.3. Bemesting door grazend vee	26

3.3.	Gebruik van dierlijke mest op akkers	28
4.	Evaluatie van de belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen.....	31
4.1.	Algemeen	31
4.2.	Belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen: Uitgangspunten.....	31
4.3.	Evaluatie van de belasting met diergeneesmiddelen van graslanden.....	33
4.4.	Evaluatie van de belasting met diergeneesmiddelen van akkers.....	34
5.	Conclusies en aanbevelingen	37
Referenties		43
Annexes		
Annex I	Berekening van de totale belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen.....	a
Annex II	Afkorting en begrippen	b
Annex III	Geraadpleegde experts	d
Annex IV	Geraadpleegde bronnen.....	e
Annex V	Zoekprofiel voor literatuur voor geselecteerde diergeneesmiddelen...	f
Annex VI	Samenvatting eindpresentatie ERAPHARM project (Berlin, September 2007).....	g
Annex VII	Belasting met N uit dierlijke mest per ha in 2005 per landbouwgebied	t
Annex VIII	Belasting met rundveemest en oppervlakte graslanden en hoeveelheid dunne rundmest mest per ha in 2005 per landbouwgebied	v
Annex IX	Aantal dieren (melkvee en fokvee) en oppervlakte grasland en aantal dieren per ha voor 2007	x
Annex X	Gebruik van vaste kippenmest en dunne varkensmest en de oppervlakte akkerbouw; gebruik per ha voor verschillende gebieden in Nederland in 2005.....	z
Annex XI	Bepaling van effectparameters	ab
Annex XII	Maximale concentraties antibiotica per kg dier en kg dierlijke mest .	ee
Annex XIII	Aantal diergeneesmiddelen gebruikt voor de bepaling van de doseringen	ff

1. Inleiding

1.1. Achtergrond

In Nederland wordt jaarlijks rond de 400-500 ton veterinaire antibiotica gebruikt (MARAN, 2002, 2003, 2004, 2005; FIDIN, 2006, 2007a). De totale omzet aan diergeneesmiddelen is nog aanzienlijk hoger. Een belangrijk deel van deze diergeneesmiddelen komt vrijwel onveranderd in het milieu terecht via urine en mest van koeien, varkens, kippen en andere dieren. Als we een simpele berekening uitvoeren uitgaande van bovengenoemde hoeveelheden en de oppervlakte aan landbouwgrond in Nederland, dan is de gemiddelde concentratie aan diergeneesmiddelen die jaarlijks op het land terechtkomt ca. 280 µg/m² voor akkerland en ca. 770 µg m² voor grasland (zie Annex I).

In het terrestrische agro-ecosysteem zijn het in eerste instantie micro-organismen, insecten en andere evertebraten die zich met de mest voeden en dus met deze stoffen in aanraking komen. Vervolgens worden de bodembewonende micro-organismen en planten geconfronteerd met de betreffende stoffen of hun afbraakproducten en tenslotte zullen ze via de voedselketen en via grondwatertransport een verdere verspreiding ondergaan. Antibiotica zijn vooral giftig voor micro-organismen. Maar ook voor insecten en planten zijn al bij lage concentraties effecten van antibiotica gevonden. Micro-organismen spelen in de bodem een belangrijke rol bij de groei van planten en daarmee biodiversiteit aan planten en aan andere ecosysteemdiensten zoals nutriëntencycli, bodemvorming en het zuiveren van grondwater.

In Nederland zijn de Ministeries van LNV en van VROM verantwoordelijk voor de toelating en het gebruik van diergeneesmiddelen en voor de normstelling van diergeneesmiddelen die in het milieu terecht komen. Voor de toelating van diergeneesmiddelen zijn richtlijnen voor een milieurisicoanalyse beschikbaar (bijvoorbeeld Montforts, 2005; EMEA, 2007; VICH, 2007). Ook voor het gebruik van diergeneesmiddelen zijn er allerlei richtlijnen gericht om het milieu zo min mogelijk te belasten. Zowel onderzoek als beleid gericht op diergeneesmiddelen laten echter een aantal vragen onbeantwoord (o.a. GR, 2001; Lahr, 2004, 2007; Boxall et al., 2003, 2004; Schmitt & Römbke, 2008 etc.).

Er is weinig bekend over effecten van het gebruik van diergeneesmiddelen individueel en in combinatie, maar de verwachting lijkt gerechtvaardigd gezien het omvangrijke gebruik, dat er sprake is van ecologische effecten. Het is niet goed bekend hoe het gebruik van mest de verspreiding van eventuele middelen en metaboliëten beïnvloedt, en welke parameters relevant zijn voor het gedrag van deze stoffen in het milieu. Zo zal bijvoorbeeld een verschil in hoeveelheid gebruikte medicijnen op bedrijven ook gerelateerd zijn aan verschillen in begrazingsdichtheid, in gebruik van andere chemische middelen, in begrazingsregime enz. Voor een aantal stoffen zijn hogere concentraties in het milieu aangetroffen dan de kritische toxische waarde voor bepaalde toetsorganismen. Verder zijn er slechts zeer weinig validatiemetingen verricht “in het veld”. Bij het onderzoek naar neveneffecten is ook nog weinig aandacht aan planten gegeven. Er is geen informatie beschikbaar over de afbraakproducten van diergeneesmiddelen en hun effecten op het milieu, en over chronische ecologische effecten van de diergeneesmiddelen en hun metaboliëten. Ook over conditionering van de bodem¹ is weinig bekend. In het agrarisch gebied van Nederland zien we een achteruitgang van diverse soorten organismen, zowel van dieren als planten, waarvoor geen verklaring gegeven kan worden (o.a. Blomqvist, 2005; Tamis, 2005; Donald, 2004; Donald et al., 2006; Wretenberg et al., 2006). De vraag dringt zich op in

¹ Aanpassen van de microflora aan (langjarige) toepassing van mest al of niet met medicijnen er in, waardoor een bodem meer of minder geëquipeerd is om een belasting op te vangen en te verwerken.

hoeverre diergeneesmiddelen een rol spelen bij deze achteruitgang. Als er inderdaad sprake is van ernstige negatieve effecten, dan bestaat er, gezien het omvangrijke gebruik van diergeneesmiddelen, een aanzienlijk probleem. De *hotspots* van (potentiële) effecten zijn vooral te verwachten daar waar veel dierlijke mest wordt gebruikt van vee waarbij veel diergeneesmiddelen worden gebruikt. Het Ministerie van LNV heeft daarom het Consortium van Ecologische Neveneffecten van Diergeneesmiddelengebruik de verkennende opdracht gegeven om hier verder onderzoek naar te doen.

1.2. Doelstelling en onderzoeksvragen

De focus van het onderzoek is een indruk te krijgen van de regio's in Nederland met de hoogste potentiële risico's van diergeneesmiddelen en van de metabolieten ervan uit dierlijke mest en vast te stellen in hoeverre er hier sprake is van ongewenste ecologische effecten. Aangezien de mest primair op land wordt toegepast, ligt de focus ook op de potentiële ecologische effecten in het terrestrische agro-ecosysteem. Een belangrijk punt bij dit onderzoek is ook de inventarisatie van de hiaten in de kennis over gebruik, verspreiding en effecten, die een verdere beleidsontwikkeling belemmeren. Deze kennisopdracht moet namelijk handvatten leveren op basis waarvan kan worden beoordeeld of het nodig is nader onderzoek te doen aan effecten van de genoemde stoffen op het terrestrische ecosysteem. De doelstelling is:

Een risicobeoordeling van de effecten van diergeneesmiddelen in dierlijke mest (en urine) en van de metabolieten daarvan op het terrestrische agro-ecosysteem in Nederland en in het kaart brengen van de hiaten in kennis hiervoor.

Specifieke onderzoeksvragen hierbij zijn:

- 1) Welke mestkringlopen ontstaan als gevolg van de verschillende veehouderijssystemen?
- 2) Welke belasting door diergeneesmiddelen en afbraakproducten (individueel en totaal) op het terrestrische ecosysteem is daarvan het gevolg? En hoe is die belasting verdeeld in tijd en ruimte? Is er sprake van piekbelastingen?
- 3) Wat zijn de bijhorende potentiële risico's van diergeneesmiddelen voor het terrestrische milieu en met welke parameters kunnen deze worden gemeten?
- 4) Welke knelpunten doen zich voor en welke oplossingen zijn daarvoor aan te geven?

Het is in dit project van groot belang de dynamiek van mestkringlopen vanuit verschillende veehouderijssystemen volledig in kaart te brengen. Het gaat hierbij om melkveehouderij, vleesveehouderij, met en zonder weidegang (verdeling van mest en toepassing van mest verschilt tussen deze systemen sterk, evenals gebruik van opgebrachte mest), varkens- en pluimveehouderij (mest wordt vaak aangewend op akkerbouwgrond, voorafgaand aan het groeiseizoen). Ook de omvang van het gebruik van verschillende (typen) medicijnen in de verschillende veehouderijtakken moet in kaart worden gebracht. Van groot belang voor het vervolg is, dat goed in beeld komt welke variabelen er allemaal van invloed kunnen zijn wanneer nader naar de omvang van de risico's zou worden gekeken.

1.3. Globale werkwijze

Diergeneesmiddelen (= medicijnen) omvatten zeer diverse groepen van stoffen: antibiotica, antiparasitica, hormonen, vaccins, mineralen en vitamines, etc. Voor de definitie van diergeneesmiddelen heeft de EU een richtlijn opgesteld (richtlijn 2004/28/EC). In essentie

komt het erop neer dat het om middelen met een therapeutische toepassing moet gaan, dus ter genezing of voor preventie van ziekten. Een antibioticum dat toegevoegd wordt aan het veevoer, ter bevordering van de groei (in Europa niet meer toegestaan sinds 1 januari 2006), valt dus niet onder de definitie van diergeneesmiddelen, maar onder de veevoederadditieven. Ook middelen die worden gebruikt om bijvoorbeeld overlast van vliegen in stallen tegen te gaan, vallen niet onder de diergeneesmiddelen, maar onder de bestrijdingsmiddelen (biociden). Er zijn overigens ook diverse actieve ingrediënten die zowel in bestrijdingsmiddelen als ook in diergeneesmiddelen worden toegepast (bijvoorbeeld diazinon, zie verder Montforts, 2005).

Om antwoorden te geven op de bovengenoemde, specifieke vragen, wordt een beschrijving en analyse gemaakt van de kringlopen van mest binnen de verschillende veehouderijssystemen. De verschillende processen die zich, over het jaar verdeeld, binnen veehouderijssystemen afspelen, worden in beeld gebracht. De hierbij toegepaste methode is het consulteren van deskundigen (Annex III) en het bestuderen van literatuur (Annex IV en V). Voor wat betreft de aard en omvang van gebruik van middelen wordt gebruik gemaakt van cijfers van het Platform Antibioticaresistentie, gepubliceerd in de jaarlijkse zgn. MARAN-rapportages. Voor de vaststelling van potentiële ecologische risico's wordt gebruik gemaakt van gepubliceerde ecotoxicologische data en van de beleidsmatig vastgestelde drempelwaarden.

1.4. Leeswijzer

Na de inleiding (Hoofdstuk 1.) staat in Hoofdstuk 2 het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland centraal, alsmede de selectie van de mogelijk meest belangrijke diergeneesmiddelen, de kennis over de effecten van diergeneesmiddelen op basis van deze selectie en tenslotte een korte uiteenzetting van de stand van zaken omtrent de milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen. De beschrijving van de kringlopen van dierlijke mest in ruimte en tijd komt aan de orde in Hoofdstuk 3. In Hoofdstuk 4 wordt de informatie van gebruik van dierlijke mest gecombineerd met de bekende informatie over het gebruik aan diergeneesmiddelen, waarna beoordeeld wordt waar de grootste potentiële risico's in Nederland zouden kunnen worden vastgesteld. In het afsluitende hoofdstuk worden de conclusies en aanbevelingen voor verder onderzoek geformuleerd. In de Annexes zijn de mestbelastinggegevens per deelgebied in Nederland opgenomen. Verder is in Annex II een lijst met afkortingen en begrippen opgenomen.

2. Diergeneesmiddelen: aantal, gebruik, effecten en risico-analyse

2.1. Inleiding

In dit hoofdstuk staan de diergeneesmiddelen of -medicijnen centraal. In de eerste paragraaf komen de vragen aan de orde: hoeveel diergeneesmiddelen zijn er, hoeveel wordt er gebruikt in Nederland en welke zijn de belangrijkste diergeneesmiddelen. In paragraaf 2.3. komt aan de orde wat er bekend is aan relevante ecotoxicologische effecten van een aantal van de geselecteerde diergeneesmiddelen. Vervolgens wordt een korte schets gegeven van de huidige Europese richtlijnen voor milieubeoordeling van diergeneesmiddelen (§ 2.4.). In Annex XI wordt stilgestaan met welke relevante parameters de effecten van diergeneesmiddelen beoordeeld zouden kunnen worden. De informatie in dit hoofdstuk, in combinatie met de informatie over mestproductie, is nodig om tot een inschatting te komen van de belasting en mogelijke effecten van diergeneesmiddelen op het terrestrische milieu.

2.2. Aantal diergeneesmiddelen

Onder diergeneesmiddelen worden alle medicijnen verstaan die dienen ter voorkoming of behandeling van een ziekte of tekort bij dieren. Dat kunnen zijn: vaccins, antibiotica, chemotherapeutica, hormoonpreparaten, bestrijdingsmiddelen, vitamines, mineralen of combinaties van deze middelen. Verschillende medicijnen van verschillende fabrikanten kunnen dezelfde (combinaties van) werkzame stoffen bevatten. Informatie over diergeneesmiddelen is te vinden bij het Bureau Diergeneesmiddelen (BD), die de toelating van diergeneesmiddelen beoordeelt, en bij de FIDIN, de overkoepelende brancheorganisatie van fabrikanten van diergeneesmiddelen, (zie voor aantal diergeneesmiddelen Tabel 1).

Tabel 1. Aantal diergeneesmiddelen, aantal combinaties van werkzame stoffen en aantal werkzame stoffen, totaal en gespecificeerd voor runderen, voor Nederland (NL) uit de databases van het Bureau Diergeneesmiddelen (BD) en de FIDIN en volgens schrift. med. A. Tait, VMD.; n.b. = niet bepaald.

bron	diergroep	aantal middelen	aantal combinaties werkzame stoffen	aantal werkzame stoffen
NL-BD	totaal	1971	n.b.	n.b.
	- herkauwers*	32	20	n.b.
	- runderen	330	184	n.b.
	- koeien	29	19	n.b.
	- melkkoeien	20	13	17
	- lacterende runderen	5	2	n.b.
	- niet melkgevende runderen	57	23	n.b.
	- vleesdieren bij runderen	5	3	n.b.
	- kalveren	221	102	n.b.
	- mestkalveren	1	1	1
	- pasgeboren kalveren	4	3	n.b.
NL-FIDIN	totaal	n.b.	n.b.	**499
UK-VMD	totaal	ca 1700	n.b.	490

* De mate waarin de verschillende groepen overlappen was niet direct te achterhalen.

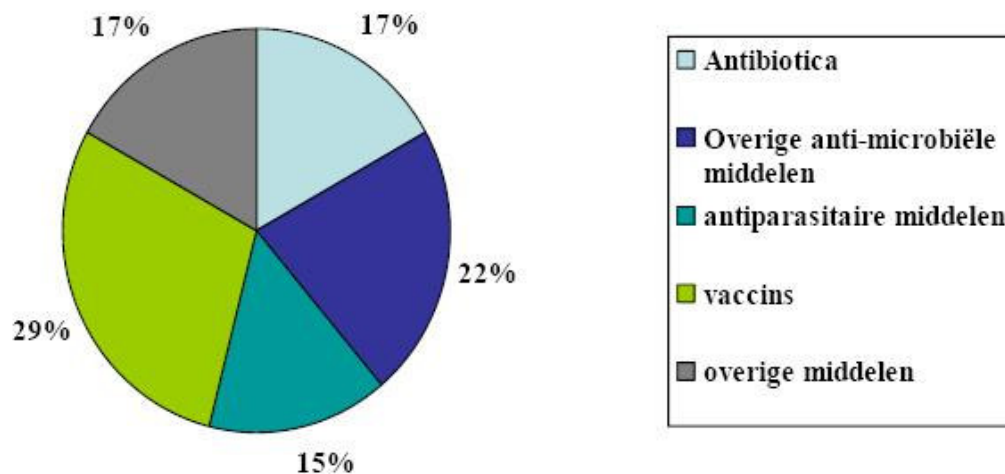
** Hieronder zaten ook verschillende stofgroepen.

Nadere informatie bij de BD en de FIDIN over de numerieke samenstelling van diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld hoeveel soorten vitamines, hoeveel individuele middelen e.d.) ontbreekt vrijwel geheel. De incomplete informatie uit Tabel 1 is op basis van handmatige tellingen in de genoemde Nederlandse databases. Aanvullende gegevens over aantallen middelen per groep middelen (zoals aantal antibiotica e.d.) en aantallen werkzame stoffen kon binnen de looptijd van het project niet door BD worden geleverd. De informatie over het aantal diergeneesmiddelen verschilt tussen BD en FIDIN, wat wordt behandeld bij de bespreking van een aantal individuele actieve ingrediënten. Verder is in Tabel 1 opvallend het grote aantal geneesmiddelen voor de jonge dieren, kalveren. Dit beeld geldt ook voor varkens; de meeste medicijnen zijn voor biggen.

2.3. Gebruik en selectie van diergeneesmiddelen

2.3.1. Algemene informatie

Informatie over het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland is sinds eind jaren 90 alleen goed bekend voor antibiotica. Verder is er de algemene informatie van het FIDIN (2007b). De totale Europese omzet voor diergeneesmiddelen in 2006 bedroeg ongeveer 4 miljard €. Ongeveer de helft daarvan wordt bepaald door gebruik van antibiotica en antiparasitica bij landbouwhuisdieren. In 2005 bedroeg de omzet in Nederland ca. 189 miljoen € en in 2006 ongeveer 200 miljoen € (78 miljoen € voor antibiotica, ca. 6% van Europese markt). Deze bedragen zijn schattingen, gebaseerd op omzetopgaves van de leden van de FIDIN. De representativiteit van deze cijfers wordt door de FIDIN geschat op meer dan 95%. Wat betreft de samenstelling van de diergeneesmiddelen heeft het FIDIN deze in een aantal hoofdgroepen ingedeeld, zie Figuur 1. De groei van de diergeneesmiddelen voor gezelschapsdieren in 2006 is substantieel (>10%), vooral de antiparasitica.



Figuur 1. Samenstelling omzet van diergeneesmiddelen in Nederland in 2006; totaal = 200 miljoen €. Bron: FIDIN (2007b).

2.3.2. Antibiotica

Informatie over het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland is alleen gepubliceerd voor antibiotica en wel in de MARAN- en FIDIN-rapportages (MARAN, 2002, 2003, 2004, 2005; FIDIN, 2006, 2007a). De focus van de MARAN-rapportages is op de ontwikkeling van resistenties in dieren (en mensen) tegen de in Nederland gebruikte antibiotica. Er worden voor het antibioticagebruik twee bronnen gebruikt, namelijk de gegevens van het FIDIN en van het boekhoudnetwerk van het LEI. De gegevens van het FIDIN betreffen landelijke gegevens van de aangesloten producenten. Het boekhoudnetwerk is gebaseerd op een steekproef van ca. 2% van de Nederlandse landbouwbedrijven. De MARAN-gegevens hebben betrekking op het therapeutisch gebruik van antibiotica. Daarnaast werd antibiotica ook veel gebruikt als groeibevorderaar in diervoeders. Dit is echter met ingang van 2006 in Nederland verboden. Uit de MARAN-rapportages blijkt het therapeutisch gebruik van antibiotica tussen 1998 en 2005 te zijn toegenomen van 386.000 kg tot 508.000 kg, een toename van 53% in 7 jaar.

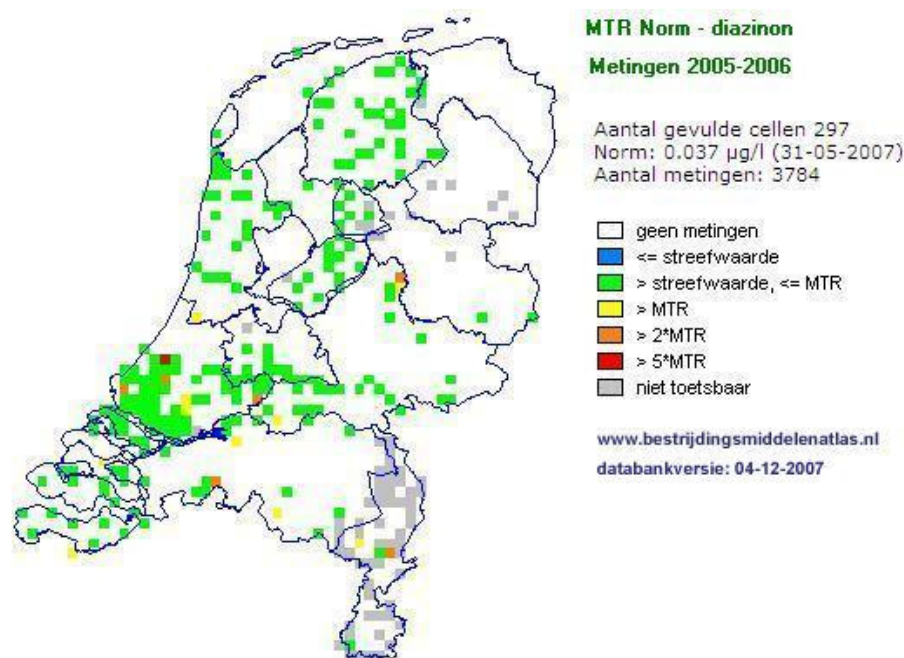
Tabel 2. Gebruik van antibiotica in 2004 en 2005 in procenten (%) van de totaal dagelijkse doses (per dierjaar) bij belangrijke diergroepen in de veehouderij, bron boekhoudnetwerk van het LEI in MARAN (2005). Van elke groep zijn de belangrijkste (cumulatief 75%) antibiotica gepresenteerd.

antibioticum		melk- koeien	kalveren+ koeien	vlees- varkens	zeugen+ biggen	vlees- kuikens
penicillines	- cloxacilline	27%	-	-	-	-
	- benzylpenicilline	-	14%	2%	3%	-
	- ampicilline	-	6%	-	3%	-
	- amoxicilline	-	-	-	10%	14%
combinaties	- dihydrostreptomycin- benzylpenicilline-nafcilline	12%	-	-	-	-
	- neomycine-benzylpenicilline	13%	9%	-	-	-
	- amoxicilline-clavulaanzuur	22%	-	-	-	-
sulfonamides	- trimethoprim ¹⁾ sulfadiazine	-	-	7%	14%	-
	- trimethoprim sulfamethoxazole ¹⁾	-	-	4%	17%	9%
tetracyclines	- oxytetracycline	-	35%	38%	23%	10%
	- doxycycline	-	-	38%	12%	39%
quinolonen	- flumequine	-	-	-	-	24%
cephalosporines	- ceftiofur	-	10%	-	-	-
overige antibiotica		26%	26%	11%	18%	4%
totaal		100%	100%	100%	100%	100%
totale dagelijkse doses per dierjaar ²⁾		3,55	2,43	13,6	25,3	19,5
totaal aantal dieren x 1000 (metelling 2005 ²⁾)		2.558	1.211	5.504	5.807	50.284

¹⁾ Bij de BD wordt trimethoprim geschreven zonder h en sulfamethoxazole met of zonder eind e.

²⁾ De totale dagelijkse doses wordt berekend per dierjaar, omdat verschillende dieren verschillende productieleeftijden hebben, bijvoorbeeld een vleesvarken een ½ jaar, een kip ca. ¼ jaar etc. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de interpretatie van het totaal aantal dieren; dit betreft een momentopname (metelling).

Binnen de antibiotica wordt een aantal groepen onderscheiden (zie bijvoorbeeld Tabel 2). Het grootste deel van de therapeutische antibiotica wordt in 2005 gevormd door tetracyclines (60%) en sulfonamiden (18%), wat overeen komt met de samenstelling in de voorgaande jaren. Als rekening wordt gehouden met de antibiotica die in diervoeders werd gegeven, dan is het totale antibioticaverbruik gedaald van 636.000 kg in 1998 tot 548.000 kg in 2005, een daling van 15%. Deze afname loopt vrijwel parallel met de afname van de veestapel van 3,5 miljoen in 1998 naar 3,1 miljoen ton vers gewicht in 2005. Het antibioticaverbruik per kg dierjaar is relatief constant in de tijd, namelijk 180 mg, wat overeenkomt met een kostprijs van 0,03 €/kg dierjaar. Uit de afzetgegevens van het FIDIN kan niet worden afgeleid voor welke diergroepen de antibiotica zijn toegepast. Veel typen antibiotica worden voor verschillende diergroepen toegepast. Het boekhoudnetwerk van het LEI betreft een steekproef van 2% van de Nederlandse veebedrijven. Groot voordeel van deze gegevens is echter dat bekend is hoeveel van welke antibiotica voor welke diergroepen is toegepast, zie Tabel 2. Hieruit blijkt dat antibiotica het meest gebruikt wordt bij de biggen en vleeskuikens. Helaas ontbreekt informatie over de vleeskalveren in de LEI-gegevens. Het veterinair antibioticaverbruik in Nederland is ongeveer 25-30% van het totale antibioticaverbruik in Europa (Diaz-Cruz et al., 2003), terwijl Nederland minder dan 1% van de Europese oppervlakte (4.326.000 km²) inneemt en ongeveer 4% van het Europese (pluim-) vee bevat (in 2005; EUROSTAT, 2008). Kools et al. (2008) schatte in een recent onderzoek dat het antibioticaverbruik in Europa veel groter is, wel 5400 ton/j., waardoor het aandeel van het Nederlandse gebruik “slechts” ca. 10% wordt.



Figuur 2. Overschrijding van de ecotoxicologische norm (MTR) voor oppervlaktewater door diazinon
 Bron: Centrum voor Milieuwetenschappen en Dienst Water (2007).

2.3.3. Andere diergeneesmiddelen

Van het gebruik van andere diergeneesmiddelen zijn voor Nederland vrijwel geen gepubliceerde gegevens. Mevr. I. van Geijlswijk (Apotheek diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, mond. meded.) schatte dat antibiotica en antiparasitica 80% van alle diergeneesmiddelen uitmaken. Zij meldde verder dat de overige 20% geneesmiddelen zijn, die vergelijkbaar zijn met de bij mensen gebruikte geneesmiddelen en het gebruik ervan bij dieren zou in het niet vallen bij het gebruik door mensen. Voor de antibiotica is de situatie omgekeerd: in 1999 werd bijna tien keer zoveel antibiotica gebruikt voor dieren dan voor mensen (MARAN, 2002).

Onder de antiparasitica zijn ivermectine en praziquantel de belangrijkste en van de coccidiostatica zijn in Nederland op dit moment diclazuril en toltrazuril de meest gebruikte middelen die nog via het veevoer mogen worden toegediend (mond. en schrift. med. mevr. Van Geijlswijk). In het boekhoudnetwerk van het LEI worden de andere diergeneesmiddelen dan antibiotica ook bijgehouden (mond. med. dhr. N. Bondt, LEI), echter deze cijfers zijn niet bewerkt en gepubliceerd. Binnen het kader van dit project was er onvoldoende tijd en capaciteit bij het LEI om deze gegevens voor dit project te analyseren. Het FIDIN heeft productiegegevens van andere diergeneesmiddelen dan de antibiotica, maar het bleek niet mogelijk deze gegevens voor dit project te verkrijgen (schrift. med. dhr. B. Eussen, FIDIN). Kools et al. (2008) berekende op basis van de omvang van de veestapel en kentallen, het verbruik aan verschillende groepen diergeneesmiddelen in Europa. In Nederland wordt dan bij benadering 11,3 ton antiparasitica en 0,3 ton hormonen toegepast, hetgeen ca. 6% is van het Europese verbruik.

Sommige werkzame stoffen in diergeneesmiddelen worden ook toegepast in bestrijdingsmiddelen en voor een aantal van die werkzame stoffen zijn gebruiksgegevens bij het CBS bekend. Zo is het verbruik voor diazinon (als bestrijdingsmiddel) in 1995, 1998 en 2000 resp. 1302, 1604 en 111 kg (CBS, 2007). Saillant detail is dat dit middel als bestrijdingsmiddel niet meer toegelaten is sinds 1998 (CTGB, 2007). Diazinon wordt nog steeds gemeten in het oppervlaktewater, waarbij er vooral in de glastuinbouwgebieden in het zuidwesten forse overschrijdingen voorkomen van de ecotoxicologische norm (MTR), zie Figuur 2. In hoeverre dit samenhangt met illegaal gebruik of met legaal gebruik als diergeneesmiddel is onbekend. Diazinon is niet persistent, dus de gemeten concentraties betreffen recente toepassingen.

2.3.4. Selectie van diergeneesmiddelen

Er zijn verschillende projecten geweest in Nederland, waarin men getracht heeft de meest belangrijke diergeneesmiddelen voor het milieu te bepalen. Veelal waren deze projecten gericht op het oppervlaktewater en werden die middelen geselecteerd die het meest werden gebruikt. Op grond van de informatie in de voorgaande paragrafen is voor dit project een voorlopige selectie gemaakt van de 10 belangrijkste individuele stoffen (Tabel 3), om een concreet beeld te hebben wat voor type middelen en werkzame stoffen het betreft en om gericht naar aanvullende informatie over effecten te kunnen zoeken. Gegeven het feit dat de focus ligt in deze studie op verschillende landbouwsystemen, is deze selectie vooral gebaseerd op de belangrijkste (qua omvang van gebruik) diergeneesmiddelen uit verschillende landbouwsystemen. In Tabel 4 zijn eerdere selecties uit andere projecten van de belangrijkste diergeneesmiddelen in Nederland weergegeven, alsmede ook de selectie voor dit project. Sommige diergeneesmiddelen blijven belangrijk, andere verdwijnen. In Tabel 5 is weergegeven hoeveel diergeneesmiddelen er per geselecteerde werkzame stof in Nederland bekend zijn. Zo zijn er 50 medicijnen die ivermectine bevatten. Hiervan bevatten er 45 alleen

Tabel 3. Selectie van de belangrijkste diergeneesmiddelen voor het terrestrische milieu, zie voor motivatie hoofdstuk 2; ther = therapeutische toepassing, vva = veevoederadditief, K = koe, Pa = paard, Pv = pluimvee, V = varken. Zie de hoofdstuk 2 voor toelichting van selectie.

werkzame stof(fen)	werkingsgroep	bestrijdt	toepassing	diergroep
ivermectine	endo-antiparasitica	parasitaire wormen (o.a. leverbot, longworm), mijten, teken, luizen, horzels	ther	K, Pa
praziquantel	endo-antiparasitica	parasitaire wormen (o.a. longworm), horzels	ther	K, Pa
diclazuril	coccidiostatica	coccidieën (protozoën): Eimeria	vva	Pv
toltrazuril	coccidiostatica	coccidieën (protozoën): Eimeria, Isospora	vva	Pv, V
diazinon	ecto-antiparasitica	luizen, mijten, teken, vliegen	ther	Schapen
oxytetracycline	antibiotica	breedspectrumantibioticum (bacteriën, mycoplasmas, rickettsias, protozoa e.d.) gram+ gevoelig, gram- deels resistent	ther	V, K, Pv
doxycycline	antibiotica	breedspectrumantibioticum (bacteriën)	ther	V, Pv
trimethoprim-sulfamethoxazole	antibiotica	breedspectrumantibioticum (bacteriën, mycoplasmas, protozoa, rickettsias)	ther	V, Pv
flumequine	antibiotica	breedspectrumantibioticum (bacteriën, met name staphylococci)	ther	Pv
cloxacilline	antibiotica	penicilline G resistente staphylococci, streptococci en Arcanobacterium	ther	K

Tabel 4. Selectie van belangrijke diergeneesmiddelen voor het milieu in Nederland. Bron: Jongbloed et al., 2001; Snijdelaar et al., 2006, en deze studie; toelichting codes per stof in tabel opgenomen.

diergeneesmiddelen stofgroep	werkzame stof	veevoederadditieven stofgroep	werkzame stof
antibiotica		antibiotica	
aminoglycosiden	neomycine ^J spectinomycine ^J		* avilamycine ^J * flavofosfolipol ^J
bèta lactam verbind. diaminopyrimidinen	amoxycilline ^J trimethoprim ^{JS} cloxacilline	coccidiostatica	
macroliden	erythromycine ^J tylosine ^J		amprolium ^J * monensin ^{JS}
quinolonen	enrofloxacin ^{JS} flumequine ^{JS}		* nicarbazine ^J * salinomycine ^{JS}
sulfonamiden	sulfachloorpyridazine ^J sulfadiazine ^J sulfamethoxazole ^{JS}		diclazuril toltrazuril
tetracyclinen	doxycycline ^J oxytetracycline ^{JS}	toelichting:	^J = Jongbloed ^S = Snijdelaar vet = deze studie * = niet meer toegelaten (BD 01-01-2008)
overige	lincomycine ^J tiamuline ^J		
antiparasitica			
	flubendazol ^{JS} ivermectine ^{JS} praziquantel		
insecticiden	diazinon ^S		

ivermectine, drie medicijnen bevatten ook praziquantel en twee ook clorsulon. Het totaal aan werkzame stoffen in de ivermectine medicijnen komt hiermee op drie. Voor toltrazuril zijn er vijf medicijnen, die alle alleen toltrazuril bevatten. Trimethoprim-sulfamethoxazole is een combinatie van twee werkzame stoffen. Cloxacilline komt in 11 medicijnen voor als de verbinding benzathinecloxacilline (8) of als cloxacilline-natrium (3). Acht van de elf cloxacilline medicijnen bevatten tevens ampicilline als ampicilline-trihydraat (5) of ampicilline-natrium (3). Het totaal aan verschillende werkzame stoffen in de cloxacilline medicijnen komt hiermee op twee.

Opvallend is dat het aantal medicijnen met de geselecteerde werkzame stoffen groter is bij de BD dan bij de FIDIN. Een mogelijke verklaring is dat de levering van deze diergeneesmiddelen niet geheel via de FIDIN verloopt en/of dat deze middelen niet meer op de markt zijn, terwijl de toelatingen nog wel geldig zijn.

Tabel 5. Aantal toegelaten medicijnen en de aangetroffen werkzame stoffen in deze medicijnen volgens de BD (NL-BD), het aantal bekende medicijnen volgens de FIDIN (NL-FIDIN) en het aantal medicijnen in de USA (USA-FDA), die de geselecteerde werkzame stoffen bevatten.

werkzame stof	NL-BD aantal medicijnen	aantal werkzame stoffen	NL-FIDIN aantal medicijnen	USA-FDA aantal medicijnen
ivermectine	50	3	16	44
praziquantel	25	7	15	13
diclazuril	1	1	1	8
toltrazuril	5	1	2	*0
diazinon	15	1	0	0
oytetracycline	56	3	24	60
doxycycline	39	2	18	1
trimethoprim-sulfomethoxazole	18	2	5	11
flumequine	8	1	3	0
cloxacilline	11	2	8	4

* In de USA is wel één middel op basis van de metabool van toltrazuril toegelaten: ponazuril.

2.4. Ecologische effecten van diergeneesmiddelen

2.4.1. Algemeen

In de inleiding is aangegeven dat er veel hiaten zijn in de kennis van ecologische effecten van diergeneesmiddelen. In deze paragraaf wordt kort samengevat wat wel bekend is van die effecten. Van de meeste groepen diergeneesmiddelen is inderdaad vrijwel niets bekend met uitzondering van de effecten van de NSAID (ontstekingsremmer) diclofenac. Door deze ontstekingsremmer, die in India en Pakistan op grote schaal aan vee wordt gegeven, zijn verschillende soorten gieren, die daar traditioneel de karkassen van vee maar ook van mensen opruimen, zeer sterk achteruit gegaan (>95%) (Green et al., 2004; Oaks et al., 2004; Shulz et al., 2004; Prakash et al., 2007).

De best onderzochte groep diergeneesmiddelen is die van de antiparasitica (in het bijzonder ontwormingsmiddelen), in het bijzonder de avermectines, waarvan ivermectine de meest bekende is. Dit zijn relatief persistente stoffen. Hoewel het huidige gebruik tot lage gehalten in het milieu leidt, treden er echter al duidelijke effecten op, in het bijzonder op de mestfauna., hetgeen waarschijnlijk leidt tot vertraging van de afbraak van de mest. De indirecte gevolgen op de voedselketen zijn nog onbekend (o.a. Boxall et al., 2004; Lahr, 2004, 2007; Lahr et al., 2007 a,b; Schmitt en Römbke, 2008).

Een andere groep van diergeneesmiddelen, die deels goed onderzocht is, zijn de antibiotica. In het bijzonder de tetracyclines, waarvan oxytetracycline de meest bekende is, zijn beter onderzocht. Het algemene beeld is dat de effecten sterk afhangen van de werkzame stof, de omstandigheden van toediening en de wijze van onderzoek. Bij de gangbare concentraties zijn er effecten gevonden op samenstelling van de microflora. Ook hier zijn de effecten op de andere componenten van het ecosysteem (planten, herbivoren, carnivoren) nog onbekend. In het algemeen echter lijken de effectconcentraties (in de range van mg/kg) ruim boven de bekende bodemconcentraties te liggen. Door Schmitt (2007) en Schmitt en Römbke (2008) wordt hierbij echter de kanttekening geplaatst dat gevoelige bodemprocessen, zoals nitrificatie, nog onvoldoende zijn onderzocht, en dat de huidige methoden onvoldoende rekening houden met piekbelastingen. Ook de chronische effecten van lage concentraties zouden onvoldoende onderzocht zijn. Door het gebruik van antibiotica lijkt ook de resistentie in de bodem te zijn toegenomen, maar of dit door een influx van resistente darmbacteriën komt vanuit de dieren, of door, adaptatie van de oorspronkelijke bodemmicroflora of door horizontale genoverdracht is nog onvoldoende onbekend (mondelinge meded. Schmitt 2007). Mensink en Montforts (2007) vermelden in een literatuurstudie dat resistentiegenen in het oppervlaktewater worden gevonden, ondanks dat darmbacteriën daar niet kunnen overleven. In hoeverre de aanwezigheid van resistentiegenen verhoogd is ten op zichte van een referentiesituatie is nog onbekend (o.a. Boxall et al., 2004; Lahr, 2004, 2007; Lahr et al., 2007a,b; Mensink en Montforts, 2007; Schmitt, 2005, 2007; Schmitt en Römbke, 2008).

2.4.2. Beschikbaarheid informatie bij geselecteerde werkzame stoffen

Zoals in § 1.3 en Annex V beschreven is een literatuur search gedaan naar het voorkomen van literatuur met informatie over ecologische effecten van de geselecteerde diergeneesmiddelen. Daarnaast is ook de publieke informatie in de verschillende databases gecontroleerd op het voorkomen van ecologisch relevante informatie (Tabel 6).

Uit deze analyse wordt duidelijk dat er veel informatie is voor de bekendere stoffen zoals ivermectine, oxytetracycline en trimethoprim-sulfamethoxazole. Het aantal mogelijke ecologische relevante hits is beduidend lager, en publicaties die betrekking hebben op metabolieten van deze diergeneesmiddelen zijn vrijwel afwezig.

2.4.3. Analyse ecotoxicologische informatie voor vijf werkzame stoffen

Voor vijf werkzame stoffen (vet gemarkeerd in Tabel 6) is de relevante literatuur beoordeeld. Uit de analyse van literatuur voor deze vijf stoffen blijkt er vrijwel geen relevante ecologische literatuur gericht op het terrestrische ecosysteem aanwezig te zijn. De meeste publicaties zijn farmacologisch en gaan over de werking van het middel en over resistentieontwikkeling in mensen en dieren. De grote mate van ruis in de literatuurschouw wordt veroorzaakt doordat in veel studies de uitscheiding via faeces vaak wordt genoemd, maar niet wordt bestudeerd. Relevante ecologische informatie werd met name gevonden in Amerikaanse toelatingsrapporten van de FDA.

Diclazuril

Van diclazuril zijn in de wetenschappelijke literatuur geen relevante publicaties gevonden.

Gegevens uit het toelatingsdocument van de BD geven de volgende beperkt relevante informatie:

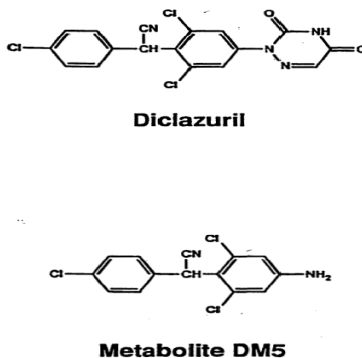
- De halfwaardetijd in schapen bedraagt ongeveer 30 uur, de stof wordt nauwelijks gemetaboliseerd in schapen en excretie verloopt vrijwel uitsluitend via faeces.

Tabel 6. Aantal hits voor literatuur met alleen de stofnaam (I), als I en ecologische trefwoorden (II) en als II met trefwoorden voor metabolieten (III). In IV is het totaal aantal unieke publicaties per stof (voor :), het aantal relevante (na :) of mogelijke relevante () publicaties weergegeven. In V is aangegeven welke publieke bestanden relevante ecologische informatie bevatten: F = FDA; B = BD; S = FASS; E= EMEA; - = niet onderzocht.

werkzame stof	PubMed			ISI			IV	V
	I	II	III	I	II	III		
ivermectine	4045	431	10	4259	206	15	n.d.	F
praziquantel	3178	183	4	2336	46	1	n.d.	-
diclazuril	79	7	0	114	1	0	7: 0(0)	F
toltrazuril	96	9	1	144	1	0	9: 0(0)	B,E
diazinon	1059	66	4	1666	133	14	n.d.	-
oxytetracycline	6348	172	4	3370	91	10	n.d.	F
doxycycline	7761	83	1	5404	20	3	95: 1(5)	-
flumequine	238	7	0	371	7	0	14: 1(6)	-
trimethoprim- sulfamethoxazole	14568	375	10	9818	72	15	n.d.	S
cloxacilline	2781	20	0	816	4	1	23: 0(4)	-
totaal:		1353	34		581	59		
minus overlap tussen stoffen		1142	28		549	58		

De FDA heeft een “Environmental Assessment” document van deze stof gepubliceerd van 64 pagina's (FDA, 1996), met allerlei relevante informatie, waarvan hier een selectie is opgenomen:

- Diclazuril is in de USA toegelaten voor pluimvee. Het berekende maximale gehalte van de moederstof in de kippenmest is 2200 µg/kg dw; hierbij is geen rekening gehouden met de metabolieten. Ongeveer 53% van de dosis van diclazuril wordt niet afgebroken en komt in de mest terecht. Ongeveer 90% van de dagelijkse dosis wordt dagelijks uitgescheiden.



Figuur 3. Structuurformules voor diclazuril en zijn belangrijkste metaboliet DM5: bron FDA (1996).

- De belangrijkste metaboliet van diclazuril is DM5 (Figuur 3) en verder DM3, DM7 en DM8 (30%); 17% blijft in het dier of wordt afgebroken tot bijvoorbeeld CO₂ in andere routes. Informatie over vorming van metabolieten in het terrestrisch milieu ontbreekt. Omdat geen van de individuele metabolieten meer dan 10% van de totale dosis beslaat, is hier verder geen onderzoek aan gedaan.

- Afbraak in de bodem is onderzocht in verschillende typen bodems; DT50 is 130 dagen in kleiige leem bodems tot circa 300 dagen in zandige leembodems (sic). Deze stof is dus als

matig persistent te beschouwen. Bij deze studie waren de individuele metabolieten minder dan 10% en zijn daarom niet nader onderzocht/geïdentificeerd.

- De berekende evenwichtsconcentratie diclazuril in een akker na toepassing van kippenmest is, op basis van een aantal overwegingen (bijvoorbeeld toepassing van 5 ton kippenmest per hectare; verwerking tot 15 cm diep en bodemdichtheid van 1,350 kg/l), 12 µg/kg bodem. De berekende evenwichtsconcentratie na herhaalde toediening van kippenmest is 24 µg/kg bodem. Er is een worst-case berekening uitgevoerd met een DT50 van 10 jaar, regelmatige toepassing van kippenmest met diclazuril en zijn metabolieten (beschouwd als even giftig), dan is de berekende totale evenwichtsconcentratie 179 µg/kg bodem.

- Diclazuril heeft enige potentie tot bioaccumulatie ($\log K_{ow} = 4.0 - 4.4$ tussen pH 5 en 8), maar wordt vrijwel niet opgenomen in planten en regenwormen. Diclazuril accumuleert met name in de wortels (BCF 1,5-3,7 bij 500 µg/kg bodem) en in regenwormen is de BCF 0,55. Derhalve worden risico's voor verdere bioaccumulatie in de voedselketen als nihil beschouwd, hoewel geen BCF-gegevens bekend zijn voor vogels of zoogdieren, maar wel voor vissen (BCF ca. 160).

- In Tabel 7 zijn de ecotoxicologische effectdoses weergegeven voor planten, terrestrische evertetraten, vertebraten (vogels) en bodemprocessen, zoals bodemademhaling. Er is geen ecotoxicologisch onderzoek gedaan naar de effecten op terrestrische protozoën.

Summary of Key Toxicity Data for Diclazuril		
Organism	Effect Parameter	Concentration ¹ (media)
Microbes	MIC (Minimum Inhibitory Concentration)	10 ppm (culture media)
Terrestrial Plants	NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)	≥ 914 ppm (soil)
Earthworm	subacute NOAEL	≥ 1100 ppm (soil)
Bird	reproduction NOAEL	≥ 1000 ppm (diet)
Mammal	reproduction NOAEL	50 ppm (diet)
Fish	acute LC ₅₀	0.58 ppm (water)
Daphnid	chronic NOAEL	≥ 0.16 ppm (water)
Midge	chronic NOAEL	7.3 ppm (sediment)
Algae	chronic EC ₅₀	≥ 1 ppm (water)
¹ Use of ≥ indicates that no adverse effects were observed at the highest concentration tested.		

Tabel 7. Samenvatting van de ecologische effecten van diclazuril. Bron: FDA (1996). ppm = mg diclazuril / kg soil or l water.

- Op basis van de ecologische effectinformatie en de berekende bodeminformatie worden geen effecten van diclazuril in het terrestrische milieu verwacht, de PEC (24 µg/kg tot worst-case 179 µg/kg) << PNEC (gevoeligste 10.000 µg/kg). Echter de hoogste PEC is boven de triggervalue van 100 µg/kg voor de huidige 1^e fase milieubeoordeling (zie § 2.5.).

De gegevens voor de Environmental Assessment van diclazuril zijn volgens de referentielijst van het rapport, vrijwel uitsluitend gebaseerd op onderzoeksverslagen in opdracht van de

producent van diclazuril. De aanwezige wetenschappelijke publicaties in de referentielijst hebben betrekking op methodologische aspecten van de ecotoxicologie.

Toltrazuril

Van toltrazuril zijn in de wetenschappelijke literatuur geen relevante publicaties gevonden (Tab. 6). Alleen de publieke toelatingsinformatie van de BD en EMEA bevat enige relevante ecologische gegevens:

- De DT50 in dieren (kalveren) is ca. 3 dagen en voornaamste uitscheidingsroute is via faeces.
- Er is één belangrijke metaboliet namelijk toltrazurilsulfone of ponazuril. Alle toltrazuril wordt tot dit metaboliet afgebroken.
- Ponazuril is een persistente stof met een halfwaardetijd DT50 > 1 jaar. Herhaalde verspreiding van mest kan dus leiden tot accumulatie.
- Ponazuril heeft negatieve effecten op de opkomst en groei van planten en er is een risico voor het drinkwater.
- Daarom mag toltrazuril niet worden toegepast bij kalveren die in het grasland lopen en dient mest van de kalveren tenminste 4 x verdund te worden met andere mest.

Er is een aanvullende literatuur search uitgevoerd voor ponazuril (totaal 28 in PubMed en 22 in ISI, alleen op werkzame stofnaam). Geen van deze publicaties bevatte relevante ecologische of ecotoxicologische informatie. Ponazuril is ook toegelaten in de USA (Tabel 5), in tegenstelling tot toltrazuril, maar van ponazuril is geen “Environmental Assessment report” beschikbaar.

Het is opmerkelijk dat het dossier van toltrazuril dus belangrijke ecologische en ecotoxicologische informatie bevat, die niet kon worden teruggevonden in de wetenschappelijke literatuur.

Doxycycline

Van de 95 publicaties van doxycycline (Tab. 6) bleek er uiteindelijk maar één echt relevant en zes mogelijk relevant. De mogelijke relevante publicaties betreffen o.a. bioaccumulatiestudies en effectstudies in waterplanten (Brain, 2005), maar dan vooral vanuit het oogpunt van de potentie van zuivering van oppervlaktewater. De enige relevante studie is die van Fernandez et al. (2004) waarin de ecotoxicologische effecten van doxycycline (in varkensmest) op een multispecies systeem (aarde, planten, regenwormen, microben) zijn onderzocht. Er zijn geen effecten bij maximaal 7500 µg/kg bodem op planten en regenwormen. Er is een effect op de bodemfosfatase activiteit bij 7500 µg/kg bodem.

Flumequine

Van de 14 publicaties van flumequine is er één echt relevant en zes zijn mogelijk relevant. De mogelijk relevante publicaties betreffen resistentie in het milieu, diverse publicaties over bioaccumulatie in waterplanten en de toepassing van flumequine als bestrijdingsmiddel in de fruitteelt in de USA. De relevante publicatie is van Migliore et al. (2000) over effecten en accumulatie van flumequine op de Grote kattenstaart (*Lythrum salicaria*, een oeverplant). Er zijn experimenten uitgevoerd, waarbij de Grote kattenstaart als aquatische plant is behandeld. Er zijn gehalten gebruikt van 50 - 100.000 µg/l. Gehalten tussen de 50 - 5000 µg/l induceerde hormesis bij de planten bij de meeste kenmerken. Het laagste gehalte had alleen een negatief effect op de lengte van de hypocotyl. Gehalten van 100.000 µg/l hebben sterk toxische effecten. Maximum opname van flumequine is 65 µg/g plant (na 10 d.), een BCF van 0,65.

Cloxacilline

Voor dit antibioticum uit de penicillinegroep zijn 23 publicaties gevonden, waarvan slechts vier met mogelijk relevante informatie over meetmethoden in het milieu, voorkomen van resistentie in het aquatisch milieu en één artikel over effecten van antibiotica op plantengroei (Dobrzynska and Podbielkowska, 1991). De toelatingsinformatie van de BD bevatte geen relevante ecologische informatie. Penicillines worden in het algemeen zeer snel afgebroken, vaak al in het dier (mond. med. Schmidt, IRAS UU). Daar staat tegenover dat bij de toelatingen van één van de penicillines (procaïnebenzylpenicilline), dit voor het grootste deel onveranderd uitgescheiden wordt via de urine.

2.5. Risico-evaluatie van diergeneesmiddelen

2.5.1. Algemeen

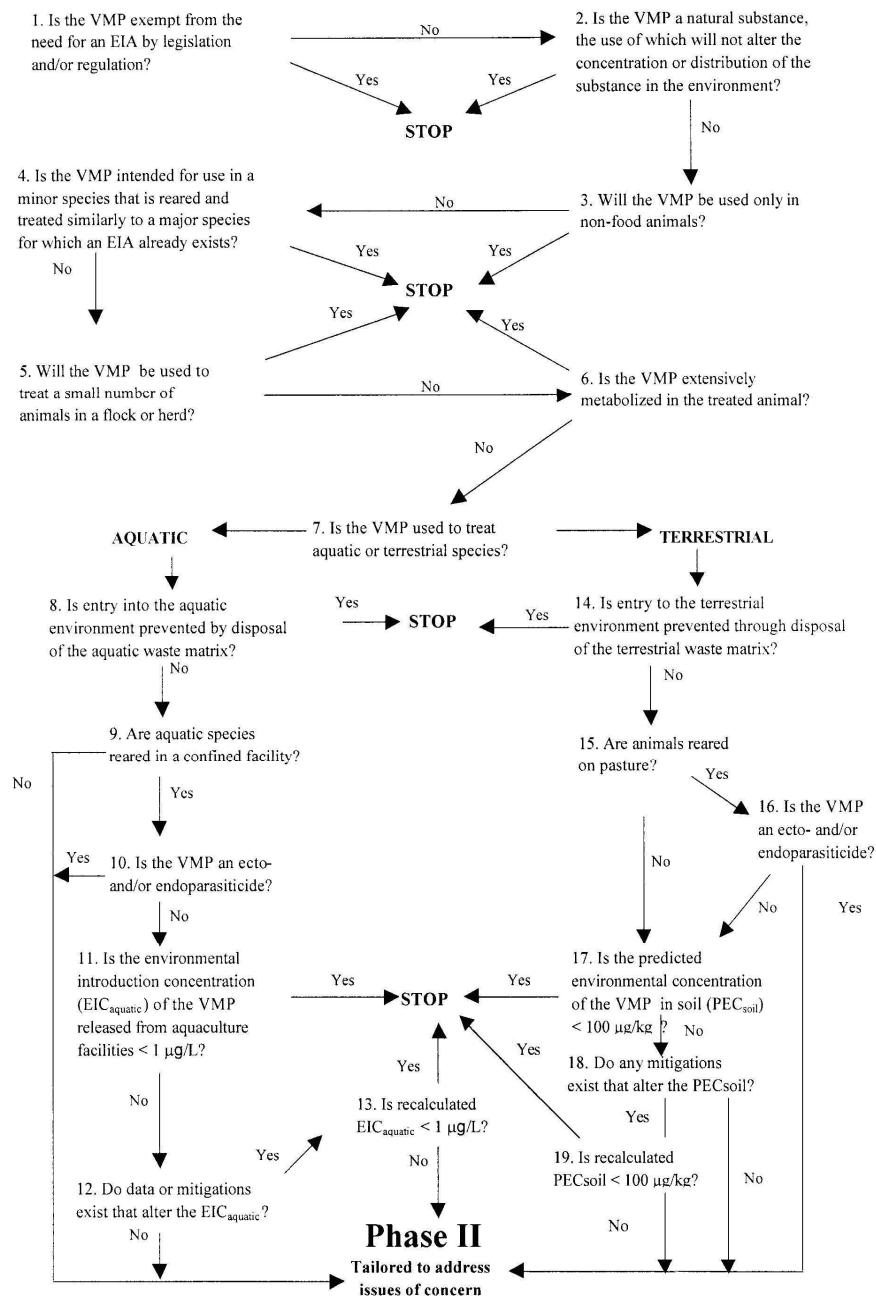
Op het gebied van risico-evaluatie van diergeneesmiddelen gebeurt op dit moment veel, ook in Nederland. Op de eerste plaats zijn er Europese richtlijnen voor het uitvoeren van een milieurisicoanalyse voor de toelating van de diergeneesmiddelen. Deze wordt kort toegelicht in § 2.5.2. Daarnaast loopt een aantal onderzoeken, gericht op de risico-evaluatie van diergeneesmiddelen, die voor dit project van belang zijn. Deze worden geschetst in § 2.5.3.

2.5.2. Europese richtlijnen voor risico-evaluatie

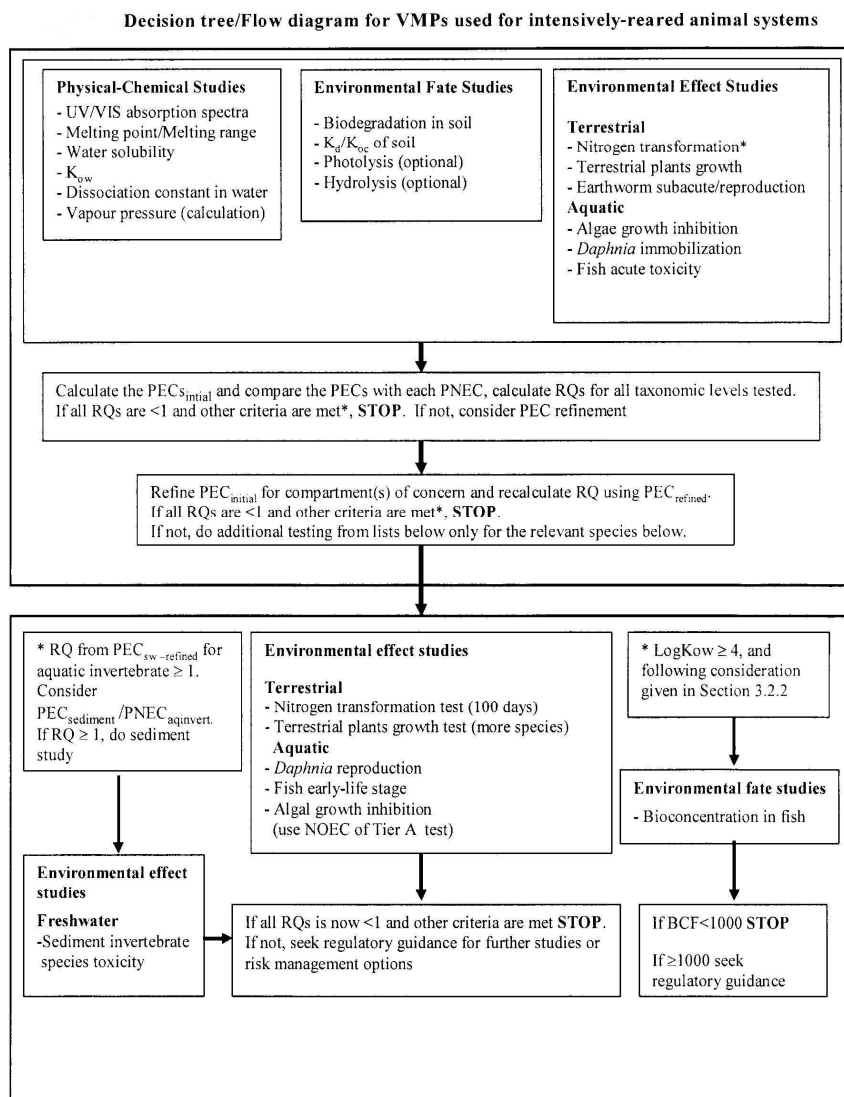
Voor de toelating van diergeneesmiddelen adviseert het Bureau Diergeneesmiddelen (BD), op basis van de Diergeneesmiddelenwet, met name op basis van werkzaamheid en veiligheid van de stof. Voor de toelating van diergeneesmiddelen heeft de EU *richtlijnen* voor een milieurisico-analyse (ERA) opgesteld (Directive 2001/83/EC, aangepast in 2004, EMEA, 2007; VICH, 2007). In deze richtlijnen wordt voor diverse testen en berekeningswijzen gebruik gemaakt van mondiale richtlijnen van de OECD. De resultaten van een toelatingsaanvraag (inclusief de ERA) wordt vastgelegd in een vertrouwelijk dossier. Op dit moment worden de richtlijnen voor de milieurisico-analyse verwerkt in de Nederlandse wetgeving. Hieronder volgt een beknopte samenvatting van de procedure voor een milieurisico-analyse.

Een ERA voor diergeneesmiddelen wordt uitgevoerd in twee fasen. Eerst wordt in Fase I bepaald of een ERA nodig is (Figuur 4). Voor bepaalde groepen medicijnen (zoals vitaminen), bepaalde groepen dieren (zoals huisdieren) en bepaalde medische handelingen behoeven geen verdere risico-analyses te worden toegepast. In de Fase I vindt uiteindelijk een schatting van de belasting (PEC) plaats op basis van worst-case scenario's. De Europese richtlijnen voor Fase I zijn van kracht sinds eind 2006. Berekening van de PEC gebeurt aan de hand van een aantal standaard formules, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen bijvoorbeeld dieren op stal en weidedieren.

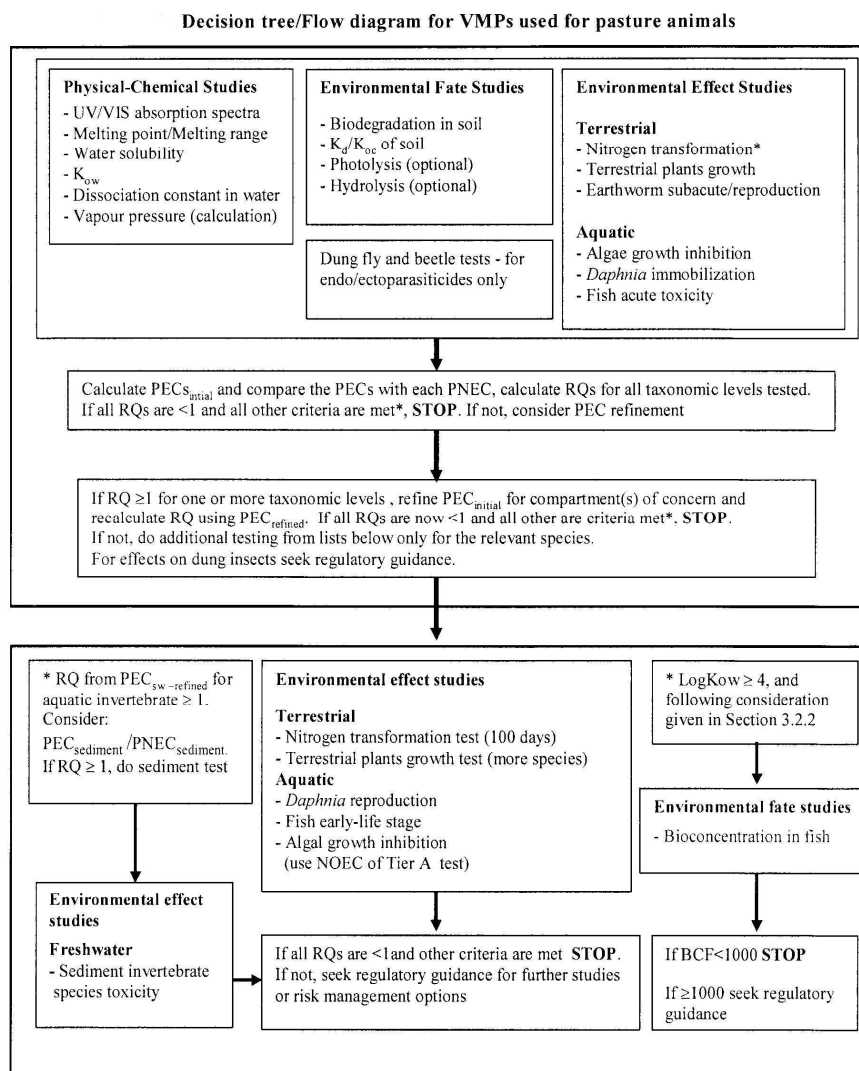
Phase I Decision Tree



Figuur 4. Beslisboom Fase 1 van de milieurisico-analyse voor diergeneesmiddelen. Bron: EMEA, 2007; zie voor afkortingen: Annex II.



Figuur 5. Beslisboom Fase II, Tier A (boven) en B (beneden) van de milieurisico-analyse van diergeneesmiddelen (bron: VICH, 2007) voor intensieve veehouderijen; voor afkortingen: Annex II.



Figuur 6. Beslisboom Fase II, Tier A (boven) en B (beneden) van de milieurisico-analyse van dier geneesmiddelen (bron: VICH, 2007) voor weidedieren, zie voor afkortingen: Annex II.

Voor weidedieren is de formule bijvoorbeeld (o.b.v. Spaepen et al., 1997):

$$PEC = (D \times Ad \times Bw \times SD \times Fh) / (1500 \times 10000 \times 0.05) \times 1000$$

PEC	= predicted environmental concentration	Fh	= percentage behandeld vee
D	= dosis mg/kg	1500	= bodemdichtheid in kg/m ³
Ad	= aantal doses	10000	= aantal m ² in een ha
Bw	= lichaamsgewicht	0.05	= diepte bodemlaag in m
SD	= veedichtheid	1000	= omrekening naar µg/kg bodem

Bij deze berekening wordt uitgegaan van het “total residue” principe: geen metabolisatie, geen biodegradatie, 100% excretie; dus geen onderscheid tussen moederstof en metabolieten. Als de PEC uitkomt boven de “trigger”-waarde van 100 µg/kg bodem (of 1 µg/L voor oppervlaktewater), dan wordt een ERA vervolgd met een Fase II. Deze “trigger”-waarde is gebaseerd op ecotoxicologisch onderzoek naar acute effecten met name van antibiotica (Montforts, 2005). Ook bepaalde groepen diergeneesmiddelen, zoals de antiparasitica (in Nederland ook hormonen, mond. med. dhr. M. Montforts, RIVM), gaan door naar Fase II.

Fase II van de ERA voor diergeneesmiddelen bestaat uit twee onderdelen: Tier A en Tier B. In Figuur 5 en 6 is Fase II weergegeven voor respectievelijk dieren in intensieve veehouderijen en voor weidedieren. De Europese richtlijnen voor de uitvoering van Fase II zijn eind 2007 van kracht geworden (VICH, 2007).

In Tier A (bovenste delen Figuur 5 en 6) worden in de eerste plaats de fysisch-chemische karakteristieken (waaronder persistentie) bepaald. Daarnaast wordt de “no-effect concentration” (PNEC) bepaald op basis van acute effecten (bodem: micro-organismen; vaatplanten, regenwormen en bij stoffen met insecticide werking (zoals ivermectine): mestkever+mestvlieg/springstaart; oppervlaktewater: alg, vlo, vis). Met onzekerheden in de ecotoxicologische gegevens (vertaling van lab naar veld, vertaling van de ene soort naar de nadere soort, e.d.) wordt rekening gehouden door de PNEC te delen door een factor 10-1000 (“assessment factor”). Uiteindelijk wordt de risicoquotiënt bepaald: $RQ = PEC/PNEC$. Als de RQ groter is dan 1, dan wordt een verfijnde PEC-berekening uitgevoerd (“realistic worst-case”). Hierbij wordt o.a. rekening gehouden met afbraak in dieren, mest/gier, bodem en oppervlaktewater. Als de RQ met een verfijnde PEC nog steeds groter is dan 1, moet de ERA worden vervolgd met Tier B.

In Tier B (onderste delen Figuur 5 en 6) wordt een PNEC bepaald op basis van chronische effecten (bodem: regenworm, meerdere vaatplanten, micro-organismen; oppervlaktewater: alg, vlo, vis en muggenlarve in geval van waterbodem). Ook wordt het risico op bioaccumulatie bepaald aan de hand van de $\log K_{ow}$ (als > 4 dan risico). Als de RQ nog steeds boven de 1 uitkomt dan dienen er vervolgstudies te worden gedaan naar blootstelling en effecten (veld, uitspoeling e.d.) en/of naar mitigerende maatregelen. Bij een vaste combinatie van werkzame stoffen moet een gecombineerde PEC en PNEC worden berekend. Er is echter geen norm of triggerwaarde voor de combinatie van individuele geneesmiddelen (vergelijk de combinatienorm voor drinkwater voor bestrijdingsmiddelen).

In Nederland is voor alle werkzame stoffen (ca. 500) in de geneesmiddelen een Fase I uitgevoerd door het RIVM (mond. med. dhr. M. Montforts, RIVM). Echter welke stoffen een Fase II beoordeling krijgen is vooralsnog vertrouwelijk (mond. med. P. Hekman, BD). Het bleek niet mogelijk om binnen dit project deze informatie te verkrijgen. In Engeland is er voor 66 werkzame stoffen een Fase II beoordeling uitgevoerd (van ca. 3-400 werkzame stoffen) (mond./schrift. med. Tait, VMD, UK). Wederom zijn de namen van deze stoffen en

de resultaten ervan vertrouwelijk, echter volgens Tait zijn alle antiparasitica en alle antibiotica met een groot gebruik goede kandidaten voor een Fase II beoordeling. In Duitsland zijn er 26 werkzame stoffen bekend met een PEC boven de triggerwaarde (Bachman et al., 2007), het totaal aantal werkzame stoffen voor Duitsland is vooralsnog onbekend.

2.5.3. Recent onderzoek naar risico-evaluatie

In Nederland wordt verder nog onderzoek gedaan naar de risico's van diergeneesmiddelen voor het terrestrische milieu door Lahr van Alterra, met een accent op natuurgebieden (Lahr, 2004, 2007; Lahr et al., 2007a, b). Op 21 november 2007 is er door Alterra een workshop georganiseerd over nieuwe bodemverontreinigingen, waaronder de diergeneesmiddelen. In Europees verband moet het ERAPHARM-project worden genoemd, waaraan ook verschillende Nederlandse onderzoekers hebben deelgenomen. In Annex VI is de eindpresentatie hierover op een conferentie in september 2007 te Berlijn opgenomen. De eindrapporten zijn vooralsnog niet beschikbaar. Doel van het ERAPHARM-project was vergroting van de kennis en procedures aangaande (dier)geneesmiddelen. Er is een groot aantal technische deelprojecten uitgevoerd met betrekking tot blootstelling, lotgevallen in het milieu, effecten en risico-analyse procedures. Er zijn voor drie stoffen, waaronder ivermectine en twee humane geneesmiddelen, risico-analyses uitgevoerd op basis van de huidige richtlijnen en verbeteringen daarvan. Hieronder volgen enkele algemene bevindingen, en bevindingen in het bijzonder over metabolieten en een verbeterde risico-analyse procedure:

- Er is een groot tekort aan effectgegevens. Er is onderzocht of en welke modelbenadering hiervoor een oplossing zou kunnen zijn. De conclusie is dat de combinatie van resultaten van verschillende modelbenaderingen gebruikt moet worden om tot een betrouwbare inschatting te komen van mogelijke negatieve effecten.

- Er zijn testmethoden verbeterd, voor bijvoorbeeld: micro-organismen (zoals resistentie-ontwikkeling), maar resultaten hiervan waren vooralsnog inconsistent; voor mestfauna, effecten getest met veldonderzoek: UK geen effect, Spanje sterk effect; voorstel voor testprocedure ingediend bij OECD.

Binnen het ERAPHARM-project is een apart subproject geweest van Boxall (UK) naar metabolieten van diergeneesmiddelen. Enkele bevindingen:

- Er is weinig bekend van metabolieten, maar metabolieten zijn waarschijnlijk zeer relevant.
- Van de nieuwe geneesmiddelen is veel bekend uit farmacologisch onderzoek van het ontstaan en toxiciteit voor mensen/ratten van metabolieten. Er is echter weinig bekend van het ontstaan van metabolieten in het milieu (bijvoorbeeld zijn het dezelfde stoffen) en van de metabolieten in geneesmiddelen, die al eerder zijn toegelaten toen de milieuriichtlijnen nog niet van kracht waren.

- Onderzoek naar metabolieten in bodems e.d. in het kader van de toelatingsprocedure is echter wel verplicht (OECD 308).

- Er bestaan webbased programma's die op basis van structuurformules de waarschijnlijke metabolieten voorspellen. Dit levert echter geen directe informatie over toxiciteit en afbraaksnelheid, maar deze kan met een "intelligente benadering" worden bepaald op basis van verwantschap in structuurformules.

- Boxall trekt een parallel met metabolieten van bestrijdingsmiddelen, waarover inmiddels wel het nodige bekend is (bijvoorbeeld Sinclair et al., 2007). Voor deze groep blijkt dat een klein aantal van de metabolieten veel giftiger is dan de moederstof. Dit klopt waarschijnlijk ook voor diergeneesmiddelen.

Een tweede relevant subproject binnen ERAPHARM van Tarazone e.a. is de verbetering van de risico-analyseprocedure, inclusief de eerste resultaten hiervan voor o.a. ivermectine. Enkele bevindingen:

- Er is een conceptversie van een verbeterde ERA, die eind 2007, inclusief een webbased database met informatie van (dier)geneesmiddelen gepubliceerd zou worden.
- Belangrijke elementen in de verbeterde ERA procedure: 1) maak gebruik van farmacologische kennis over effecten, werkingsmechanismen, receptoren en metabolieten; 2) identificeer risico-lijnen op basis van een kwalitatieve analyse van relatieve risico's.
- Uit de voorlopige ERA voor ivermectine blijken vooral regionale grote risico's voor mestfauna en grote risico's voor geleedpotigen in het oppervlaktewater (via af- en uitspoeling).

3. Mestkringlopen

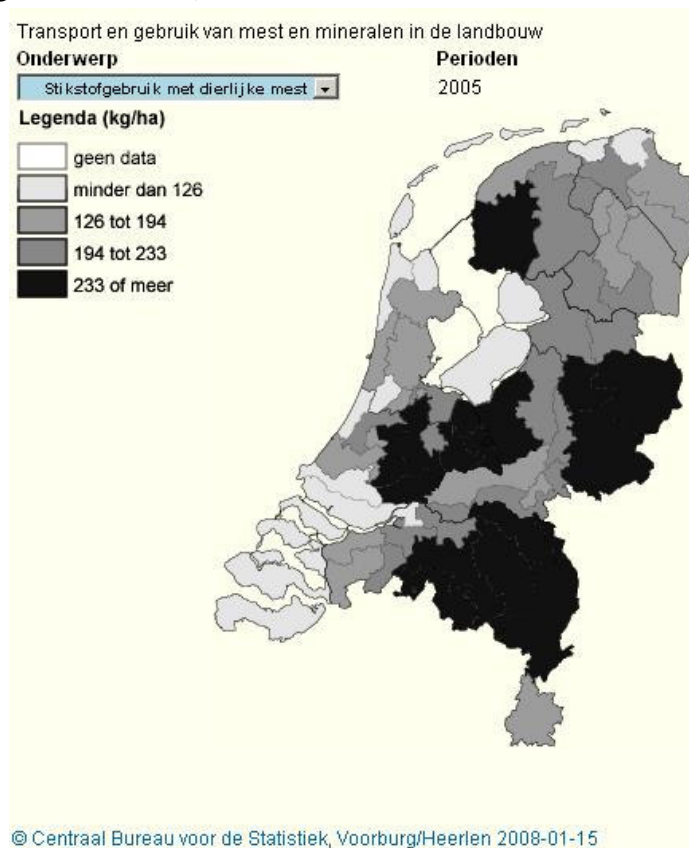
3.1. Algemeen

Er is een groot aantal routes waarop diergeneesmiddelen in het milieu terecht kunnen komen, voor een overzicht zie Jongbloed et al. (2001) en Lahr (2004). Voor het terrestrische milieu zijn de volgende twee routes belangrijk:

- verspreiding van opgeslagen drijfmest van dieren op stal op graslanden en akkers;
- verspreiding via de grazende dieren op graslanden.

Er is ook nog een derde mogelijkheid, namelijk verlies van diergeneesmiddelen direct in het milieu. Zo wordt bij humane geneesmiddelen een deel van de medicijnen ongebruikt doorgespoeld. Voor diergeneesmiddelen zijn hiervan geen gegevens bekend.

Er is een groot aantal verschillende diergroepen in Nederland waarvan de mest in de landbouw wordt toegepast. Dit onderzoek beperkt zich tot de belangrijkste producenten van mest: runderen, varkens en pluimvee (in het bijzonder kippen). Voor de verspreiding van dierlijke mest op landbouwgronden geldt de Mestwetgeving (LNV, 2006), die voorwaarden stelt aan de hoeveelheden dierlijke mest per jaar op basis van de N-belasting en aan de periode waarin dierlijke mest gegeven mag worden. Eerst wordt de verspreiding besproken van dierlijke mest op graslanden en dan die op akkers. Er wordt onderscheid gemaakt naar mest van verschillende diergroepen, omdat deze in verschillende mate diergeneesmiddelen krijgen (zie voorgaand hoofdstuk).



© Centraal Bureau voor de Statistiek, Voorburg/Heerlen 2008-01-15

Figuur 7. N-belasting met dierlijke mest in Nederland; indeling in 66 landbouwgebieden. Bron: CBS (2008). Zie ook Annex VII voor waarde per deelgebied. Gebruik = productie van mest + aangevoerde mest - afgevoerde mest.

De hoofdvraag in dit hoofdstuk is wat de verdeling is in ruimte en tijd en wanneer piekwaarden te verwachten zijn in bemesting en daarmee van diergeneesmiddelen. Een belangrijke informatiebron zijn de mestgegevens van CBS. Deze CBS-gegevens bevatten gegevens over N-belasting door dierlijke mest voor cultuurgronden voor heel Nederland (Figuur 7). Hierbij is dus geen onderscheid gemaakt tussen bouwland en grasland en tussen mest van verschillende diergroepen. Het is duidelijk uit deze Figuur dat in een aantal akkerbouwregio's in het oosten, zuiden en midden van het land er veel dierlijke mest wordt toegepast. Ook in de graslandregio's in het westen van Friesland en het oosten van Zuid-Holland wordt veel dierlijke mest toegepast. In 7 deelgebieden wordt meer dan 250 kg N/ha aan dierlijke mest gegeven. De maximumwaarden liggen zelfs boven de 300 kg N/ha, vooral in oostelijk Brabant, bijvoorbeeld 340 kg N/ha voor het westelijk Peelgebied.

Daarnaast bevatten de CBS-gegevens informatie over het gebruik van kg dierlijke mest voor verschillende diergroepen per gebied. Deze gegevens worden in de volgende paragrafen behandeld. De informatie over gebruik van rundermest op graslanden is dus op basis van grote ruimtelijke eenheden. De gepresenteerde getallen zijn *gebiedsgemiddelden*, dus binnen een gebied kunnen hogere gebruikscijfers voorkomen. Naast de algemene informatie van het CBS over mestgebruik en aantal dieren is er aantal gegevensbestanden waarin bemestingsinformatie op bedrijfs- en perceelsniveau beschikbaar is, namelijk het GIAB (GebruiksInventarisatie Agrarische Bedrijven). Deze bevat informatie over de metellingen, hoeveelheid land en de hoofdlocatie per agrarisch bedrijf. Daarnaast is het BRP (Basisregistratie Percelen van de Dienst Regelingen). Hierbij worden van alle percelen de bemesting met gebruik vastgelegd. Voor een exacte schatting van het gebruik van dierlijke mest, en daarmee van de belasting met diergeneesmiddelen, dienen deze bestanden gebruikt te worden.

3.2. Gebruik van dierlijke mest op graslanden

3.2.1. Algemeen

Graslanden worden in Nederland voornamelijk gebruikt voor begrazing met melkkoeien. De begrazing door schapen, geiten, paarden e.d. wordt hier verder niet behandeld. Wat betreft begrazing door melkkoeien kunnen drie typen beweiding worden onderscheiden, die kenmerkend zijn voor het gehele spectrum van beweiding:

- 1) dag- en nachtbeweiding: winterhalfjaar in de stal en zomerhalfjaar dag en nacht buiten;
- 2) dagbeweiding: winterhalfjaar in de stal, zomerhalfjaar buiten, 's nachts binnen;
- 3) geen beweiding: het gehele jaar in de stal.

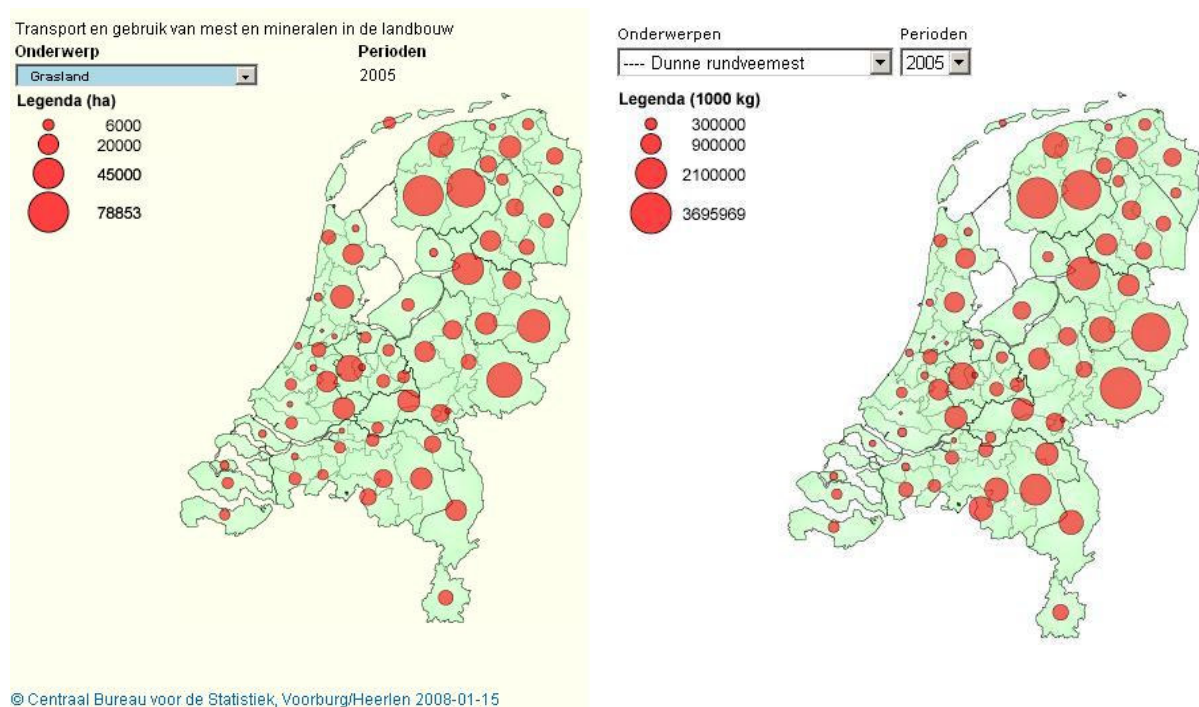
Tabel 8. Regionale verdeling (%) typen beweiding van melkgevende koeien in 2006. Bron: CBS (2007).

Regio's	dag en nacht	dag	geen
Nederland	34	46	20
Noordelijk weidegebied	38	44	19
Oostelijk en centraal veehouderijgebied	20	59	21
Westelijk weidegebied	62	31	8
Zuidelijk weidegebied	23	40	37
Overig Nederland	35	45	20

In toenemende mate vindt er een verschuiving plaats naar dagbeweiding en niet beweiden. Er zijn regionale verschillen wat betreft type melkveehouderij (Tabel 8). Op zandgronden is er meer dagbeweiding. In deze regio's wordt ook veel snijmaïs geteeld (gemengde bedrijven), waardoor de melkveehouderijen ook een hogere veebezetting kunnen hebben dan op klei- of veengronden.

3.2.2. Bemesting van grasland met drijfmest

Gedurende de tijd dat de dieren op stal staan, wordt de mest opgeslagen en als de opslag vol is, wordt de drijfmest verspreid over het land in de periode waarin dat is toegestaan: 1 februari tot 15 september en tot een maximum dat is toegestaan op grasland op jaarbasis namelijk 170 kg N/ha en onder bepaalde omstandigheden (de zogenaamde derogatie, zie Annex II), 250 kg N/ha. Deze hoeveelheden zijn het gemiddelde voor het gehele bedrijf, dus binnen een bedrijf is variatie van belasting met dierlijke mest mogelijk. Op graslanden wordt vrijwel exclusief drijfmest van het eigen bedrijf gebruikt. Een eventueel overschot binnen een bedrijf wordt vaak gebruikt voor eigen akkerbouwpercelen, waarop veelal maïs wordt geteeld voor veevoer (zie paragraaf akkers). In het begin van het groeiseizoen (april-mei) vindt de grootste grasgroei plaats en dient er voldoende bemest te worden. Een maximale gift in april-mei is ongeveer 20-25 m³ mest per ha, wat overeenkomt met ca. 80-110 kg N (of ca. 4-4,5 ton dw). Dan kunnen nog 1-2 kleinere mestgiften volgen per perceel met drijfmest. Rond half mei en eind juli wordt de mest aangewend op de percelen die vrijkomen. Deze mestgiften zijn veelal nadat een perceel is gemaaid (iedere 2^e snede) of begraasd. Geadviseerd wordt om geen mest uit te rijden na 1 augustus, omdat dat niet meer door het gras wordt opgenomen, tenzij de mestopslag leeg moet voor het stalseizoen.



Figuur 8. Het oppervlak aan grasland en het gebruik aan dunne rundermest in Nederland; zie Annex VIII voor gegevens per gebied en berekende gebruik per ha per gebied. Bron: CBS (2008).

De tijdstippen en aantal mestgiften met runderdrijfmest gedurende het jaar is afhankelijk van beweidingstype:

- 1) dag- en nachtbeweiding: zware gift met drijfmest in april/mei;
- 2) dagbeweiding: idem en één of twee giften met drijfmest in juni en/of juli;
- 3) geen beweiding: idem en twee giften met drijfmest in juni en juli.

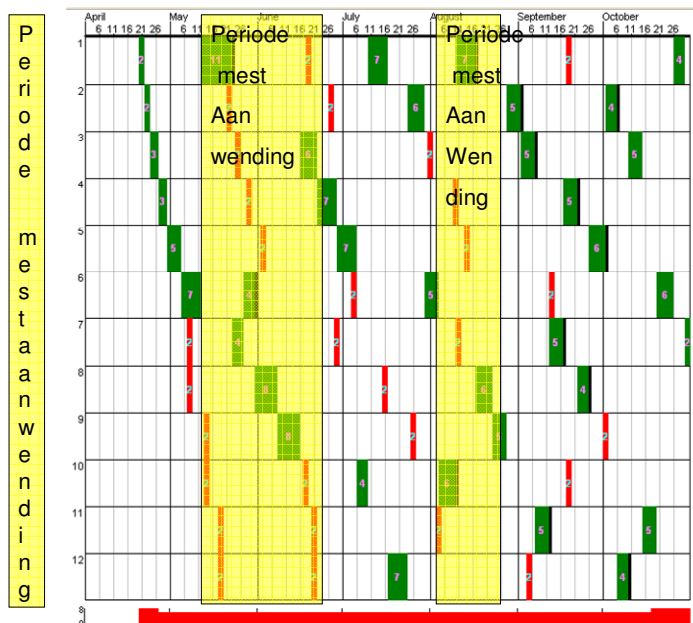
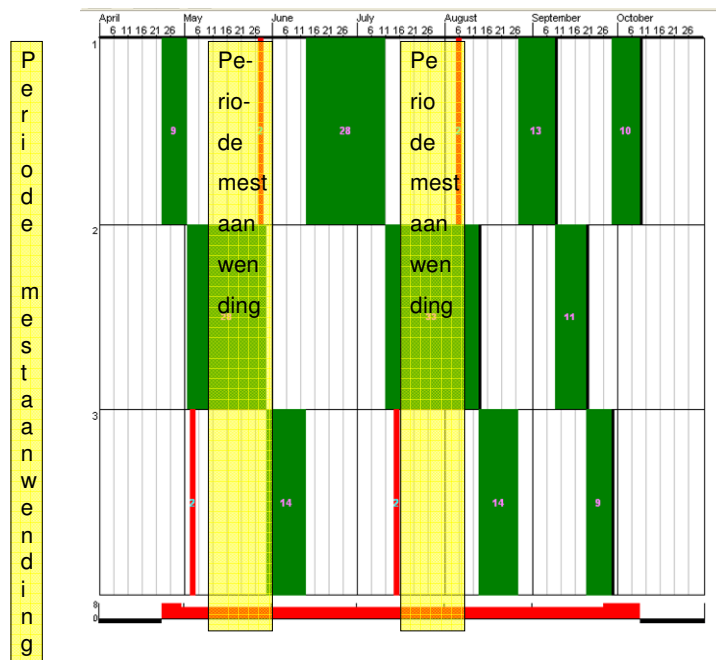
Volgens de mestwetgeving moet de drijfmest die op graslanden wordt toegepast, direct worden ondergewerkt door mestinjectie. Hierbij wordt een deel van de graszode (ca. 80%) opengesneden op een diepte van 10 cm, opgetild en de drijfmest wordt onder de graszode toegevoegd, waarna de graszode wordt teruggelegd en aangedrukt. Er vindt dus geen menging plaats van grond en mest. De verspreiding van de mest over het perceel is over een groter oppervlakte en regelmatig, dan bij mestverspreiding door grazende dieren.

Een belangrijk aandachtspunt is de verdeling van de mestproductie door melkkoeien en kalveren. Het lijkt erop dat de meeste diergeneesmiddelen in de jonge stadia worden gegeven, bijvoorbeeld ter bestrijding of voorkoming van worminfecties. Volwassen dieren hebben in principe een resistentie tegen worminfecties opgebouwd tijdens het kalfstadium. Er zijn twee groepen kalveren: kalveren die oudere melkkoeien gaan vervangen en mestkalveren. In 2005 waren er 1.124.000 jongvee en 1.433.000 melkkoeien (LEI, 2006); dit klopt met de algemene vuistregel dat er op een melkveehouderij er net zoveel jongvee is (kalveren en pinken) als melkkoeien. Een aparte categorie wordt gevormd door de intensieve veehouderijen van mestkalveren. Hiervan zijn geen medicatiegegevens bekend (zie voorgaand hoofdstuk). Vooralsnog wordt aangenomen dat de mest van mestkalveren vooral wordt toegepast op akkers, dat wordt behandeld in een volgende paragraaf.

In Figuur 8 zijn de hoeveelheden dunne rundermest voor verschillende landbouw-regio's weergegeven. Bij de tabel in Annex VIII is er van uitgegaan dat alle runderdrijfmest op grasland wordt toegepast. In deze tabel is de hoeveelheid drijfmest per hectare voor de verschillende gebieden berekend. Voor heel Nederland is dat gemiddeld 50 ton dunne rundveemest per hectare per jaar. Ook nu blijkt weer dat in Oost Brabant de hoogste hoeveelheden drijfmest van runderen, tot 90 ton per hectare per jaar wordt gegeven. Dit is dus exclusief de drijfmest van mestkalveren!

3.2.3. Bemesting door grazend vee

Voor de begrazing van de graslanden door melkkoeien en kalveren gedurende het zomerhalfjaar wordt gebruik gemaakt van een begrazingskalender. Hierop staat uitgewerkt welke percelen wanneer begraasd worden en wanneer bemest. Hierbij zijn twee hoofdvarianten te onderscheiden, namelijk de standweiden en de wisselweiden, zie Figuur 9 voor een voorbeeld van dergelijke graskalenders. Beide systemen worden gebruikt bij dag- en nachtbeweiding en bij dagbeweiding. De veedichtheid op de graslanden in Nederland is verschillend in verschillende regio's en hiermee ook de hoeveelheid mest die op het graslandperceel terechtkomt, Annex IX waar het aantal runderen per ha grasland is uitgerekend. Gemiddelde veedichtheid (melkvee + fokvee) is 3,0 runderen per hectare, maar hogere waardes komen ook voor tot 12 koeien per ha; mogelijk gaat het in deze gebieden om veehouderijen met veel fokvee. De gegevens van het LEI laten een ander beeld zien, namelijk gemiddeld 1,2 melkoe en kalf per hectare grasland en voedergewas voor Nederland, met een maximum van 1,7 voor Flevoland (LEI, 2006, Tabellen 41b en -d). De verschillen tussen verschillende bronnen worden veroorzaakt door verschillen in definities van melkvee-fokvee en grasland (in- en exclusief tijdelijk/natuurlijk grasland of voedergewas).



Figuur 9. Graslandkalenders voor standweiden (boven) en wisselweiden (onder) met perioden van mestaanwending. Bron: Animal Science Group, WUR, 2007, Graslandplanner.

Een melkkoe produceert 21-35 m³ drijfmest of 11-15,5 m³ vaste mest per jaar, dit is bij benadering (bij 20% droge stof wt/wt) gelijk aan 4,2-7,0 ton droge stof per jaar, of 11,5-19,2 kg mest (dw) per dag (12-30 koeienflatsen) en bedekt daarmee per dag een oppervlakte van ca. 0,5-1 m². Bij een gemiddelde veebezetting van 3,0 rund per hectare is dat dus ca. 35-60 kg mest (dw) /1,5-3 m² per ha per dag, of per hectare 6,3-10,8 ton (dw)/(1/2-1% oppervlakte) voor dag- en nachtbeweiding en de helft bij dagbeweiding per jaar. Dit zijn uiteraard getallen gemiddeld over het weideseizoen. De mest van een grazende koe/kalf komt als een flats op het grasland terecht. Daar wordt hij gekoloniseerd door bodemfauna en micro-organismen. Na verloop van tijd valt de flats uiteen door deze dierlijke activiteiten, regen en landbouwhandelingen, waarna delen van de mest in de bodem inspoelen, vooral in de bovenste 5 cm. Dit betekent bij benadering (flatsdikte van 5 cm en geen afbraak diergeneesmiddelen) dat de concentratie van diergeneesmiddelen in de bodem hetzelfde is, als in de flats.

3.3. Gebruik van dierlijke mest op akkers

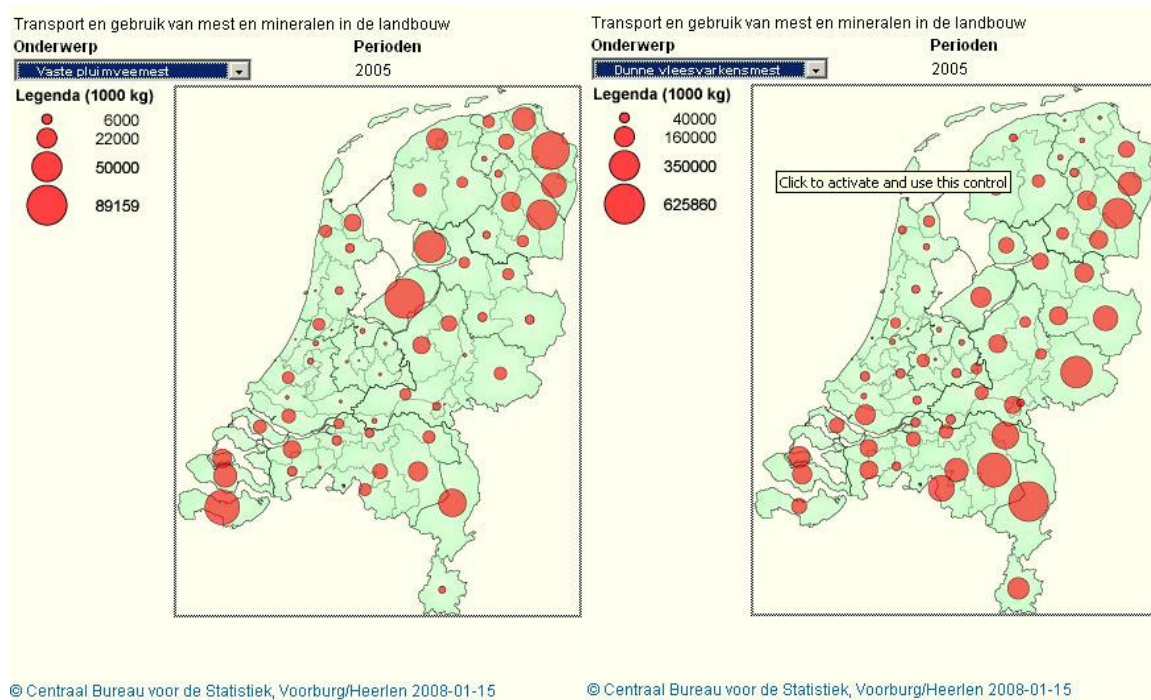
De toepassing van dierlijke mest op akkers gebeurt voordat een gewas wordt ingezaaid of tijdens het vroege gewasstadium, i.v.m. de onderwerkplicht van de dierlijke mest. Dit betekent dat er maar een éénmalige gift in het voorjaar mogelijk is. Voor vroege gewassen (zoals biet) moet er al in februari of maart mest worden gegeven, voor late gewassen (maïs) kan dat veel later, in april. Een apart geval is de wintertarwe, die in het najaar wordt ingezaaid. Echter ook bij dit gewas wordt de dierlijke mest als tweede mestgift toegediend met een zodebemester in april. Deze tweede mestgift voor wintertarwe moet een effectieve werking hebben van 100 kg N/ha. De stikstofwerking in wintertarwe (korte N-opnameperiode) is ongeveer 55% werkzame N/ha, dat neerkomt op een noodzakelijke mestgift van rond de 180 kg N aan meststoffen. Als er op een akker dierlijke mest wordt toegepast, dan is dat in het algemeen maar één type mest: óf runder-, óf varkens- óf kippenmest. Ook voor bemesting met dierlijke mest van akkers geldt de Meststoffenwet (LNV, 2006), die eisen stelt aan de totale mestgift per jaar en aan de termijn. Voor akkers geldt een maximum gift van dierlijke mest op N-basis van 170 kg N/ha.j. Ook hier geldt dat alleen in het groeiseizoen en niet in de herfst en winter dierlijke mestgift mag worden gegeven. De manier waarop mest in de bodem wordt verwerkt en de mate waarin menging met de bodem plaatsvindt, hangt af van bodemsoort en gewas. Op zandgronden vindt altijd bemesting met een mestinjector in een sleuf plaats, ongeacht het gewas. Op zwaardere (klei)gronden vindt vermenging in de toplaag plaats over de gehele akker of tussen de rijen. In ieder geval vindt zelden een complete verdunning over de gehele akker plaats.

Als wordt uitgegaan van een maximale gift van 180 kg N per hectare in het voorjaar dan komt dat neer op:

drijfmest runderen:	35-55 ton (6,5-11 ton dw/ha, dw % 20, 4-4,5 kg N/m ³);
drijfmest varkens:	15-30 ton (3,5-4 ton dw/ha, dw % 10, 6-11 kg N/m ³);
kippenmest:	3,5-4,5 ton (40-50 kg N/ton).

In Figuur 7 zijn de mestgiftten weergegeven in verschillende landbouwgebieden in Nederland voor vaste kippenmest (dunne kippenmest is veel minder belangrijk) en dunne vleesvarkensmest (fokvarkensmest ook belangrijk maar geeft ongeveer hetzelfde beeld). Hierbij is geen onderscheid gemaakt naar verschillende typen cultuurgronden en is geen rekening gehouden met verschillen in grootte van het gebied. Informatie over gebruik van mest per hectare akkerbouw is ook terug te vinden in bijlage IX waarin ook de oppervlakte akkerbouw is opgenomen, waarbij er vanuit wordt gegaan dat alle kippen- en varkensmest

wordt toegepast in de akkerbouw. De gemiddelde belasting met kippenmest voor Nederland is dan 1 ton/ha en voor varkensmest is dat 13 ton per ha. Het gebied met de maximale gift aan kippenmest ligt in centraal Nederland rond de 3-4 ton/ha. Voor de varkensmest geldt dat het oosten van Brabant tot de zwaarst belaste gebieden behoort, tot 30-40 ton/ha.



Figuur 10. Het gebruik van kippenmest en dunne vleesvarkensmest in 2005 in verschillende gebieden in Nederland, zie ook bijlage X voor gegevens per gebied per hectare. Bron: CBS (2008).

4. Evaluatie van de belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen

4.1. Algemeen

Als enerzijds bekend is waar en wanneer hoeveel dierlijke mest op graslanden en akkers wordt gebruikt en anderzijds hoeveel diergeneesmiddelen er per dier worden toegepast, is de belasting met diergeneesmiddelen van het terrestrische milieu te bepalen. Dit is goed te doen voor de belangrijkste groep van diergeneesmiddelen, de antibiotica. Voor de overige middelen kan dit alleen maar worden geschat. In dit hoofdstuk ligt de nadruk op de sombelasting door antibiotica, dus op de combinatie ervan. Dit is gedaan om drie redenen: 1) vooralsnog heeft de sombelasting met diergeneesmiddelen nog weinig aandacht gekregen, 2) de evaluatie van de sombelasting kan snel worden uitgevoerd door het gebruik te maken van bestaande drempelwaarden en 3) uitwerking van de belasting en een ecotoxicologische evaluatie van individuele stoffen is veel bewerklijker, maar op termijn eveneens noodzakelijk. De belasting met dierlijke mest is gepresenteerd in Hoofdstuk 3. De dosering van de belangrijkste antibiotica wordt beschreven in Tabel 2. in mg/kg levend gewicht. Hierbij is een groot aantal keuzen gemaakt, zie de Tabel.

4.2. Belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen: uitgangspunten

In deze paragraaf worden de uitgangspunten voor de berekeningen gepresenteerd. Op grond van de mestproductie per kg dier en de dosering van diergeneesmiddelen in mg per kg dier wordt de concentratie van diergeneesmiddelen in dierlijke mest bepaald in mg per kg mest. Hierbij is uitgegaan van de meest simpele aannames: geen afbraak, geen omzetting in metabolieten en volledige uitscheiding (in één dag voor weidedieren). Dit is ook de werkwijze in Fase I van de Europese richtlijnen voor milieubeoordeling van diergeneesmiddelen (zie § 2.5.2.). Er is geen rekening gehouden met verschillende doseringen voor de verschillende ziektes of mate van ziekte. Deze informatie is niet beschikbaar. Voor de berekeningen is uitgegaan van standaardinformatie over gewichten van dieren en mest per dier, waarbij soms een “gemiddelde” of “meest waarschijnlijke” gegeven is gekozen voor een groep (bijvoorbeeld 2^e jaars voor kalveren en koeien, of vleeskuikens voor kippen). Andere keuzen hebben natuurlijk gevolgen voor de resultaten, maar deze gevolgen liggen altijd binnen dezelfde orde van grootte.

Centraal in de berekening is de overweging dat het om de belasting en concentratie van diergeneesmiddelen gaat op het moment dat de dierlijke mest op het land wordt toegepast. Op dat moment zal de concentratie het hoogst zijn en dus ook de mogelijke effecten. Wat betreft de mestgift is uitgegaan van de informatie uit hoofdstuk 3:

- de standaard voorjaarsgift met dierlijke mest en
- de maximale mestgift per jaar in verschillende gebieden in Nederland.

Bij de maximale mestgift per jaar per regio is geen uitsplitsing mogelijk naar de individuele giften, hetgeen dus leidt tot een overschatting aangezien het een geaccumuleerde waarde over het jaar is. Daar staat tegenover dat de maximale mestgift per regio een gebiedsgemiddelde is, hetgeen voor de zwaarst belaste percelen in die regio tot een onderschatting leidt.

De uiteindelijke concentraties aan diergeneesmiddelen (antibiotica) in de bodem worden beoordeeld aan de hand van de drempelwaarde (“triggervalue”) van 100 µg/kg (of 0.100 mg/kg) bodem uit de Europese richtlijnen voor milieubeoordeling van diergeneesmiddelen (EMEA, 2007). Montforts (2005, p. 77) bekritiseert deze drempelwaarde en komt op basis van een grotere set aan stoffen en endpoints en bij het gebruik van onzekerheidsfactoren tot een lagere waarde van 1 µg/kg bodem. In verschillende publicaties (o.a. GR, 2001; Montforts, 2005; Schmitt en Römbke, 2008) wordt ook het gebruik van één uniforme

triggervalue becommentarieerd, bijvoorbeeld Schmitt en Römbke (2008): “...a trigger value deviates from the risk assessment paradigm of comparing exposure and effects as laid down in several risk assessment frameworks for biologically active compounds such as pesticides or biocides”. De potentie van bijvoorbeeld doxycycline is tien keer zo hoog als van oxytetracycline (mond. med. mevr. I. van Geijlswijk, apotheek Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) en toch wordt daar dezelfde triggervalue voor gebruikt of worden de doses gewoon opgeteld voor de sombenadering. Wij onderschrijven deze toxicologische tekortkomingen van deze benadering.

Tabel 9. Dosering (mediaan en daarachter tussen haakjes maximum) van antibiotica in mg/kg dier bij een aantal belangrijke diergroepen in de veehouderij op basis de toelatingsinformatie van het BD. Het aantal diergeneesmiddelen waarop deze doseringen gebaseerd zijn, is te vinden in Annex XIII.

Antibioticum	melk- koeien ⁰⁾	kalveren+ koeien	vlees- varkens	zeugen+ biggen	vlees- kuikens
penicillines					
- cloxacilline	3(4)	-	-	-	-
- benzylpenicilline ¹⁾	-	8(8)	8(8)	8(8)	-
- ampicilline	20(40)	-	20(30)	-	-
- amoxicilline	-	-	15(40)	20(20)	-
combinaties					
- dihydrostreptomycin- benzylpenicilline-nafcilline	4(4)	-	-	-	-
- neomycine-benzylpenicilline	14(4)	5(5)	-	-	-
- amoxicilline-clavulaan zuur	4(4)	-	-	-	-
sulfonamides					
- trimet(h)oprim sulfadiazine	-	-	25(32)	25(32)	-
- trimet(h)oprim sulfamethoxazol(e)-	-	-	30(30)	30(30)	45(70)
tetracyclines					
- oxytetracycline	-	20(40)	20(40)	20(40)	50(150)
- doxycycline	-	10(13)	10(13)	20(25)	-
fluorchinolonen - flumequine	-	-	-	12(12)	-
cephalosporines - ceftiofur	-	1(1)	-	-	-
overige antibiotica ²⁾	7(40)	7(40)	20(40)	20(40)	20(150)

Algemeen:

- veel werkzame stoffen (X) worden als verbinding aangeboden, bijv. X-natrium of X-trihydraat. Het was vaak niet uit de informatie af te leiden of concentratie en dosis betrekking hadden op werkzame stof of verbinding;
- daarnaast was niet altijd uit de informatie af te leiden voor welke dieren de diergeneesmiddelen bedoeld zijn: bijv. zowel rund; rund (rund, kalf); rund en kalf; als kalf komen voor bij de verschillende diergeneesmiddelen;
- dosering is afhankelijk van type ziekte, mate van ziekte, als van diergeneesmiddel. Hier is geen rekening mee gehouden met het bepalen van mediaan en maximum, omdat er geen informatie beschikbaar is over het voorkomen van type en mate van ziekte;
- bij de meeste diergeneesmiddelen is een dosering (per groep dieren) vermeld, bij andere middelen een range, vaak gepaard gaand met een waarschuwing tegen onderdosering. Daarom is de mediaan bepaald op de enkele waarden en de maxima van de ranges.

⁰⁾ Voor de “uierbehandeling” wordt een dosering per “kwartier” beschreven. De dosering per kg LG is berekend als 4 x dosering kwartier/600 kg.

¹⁾ Benzylpencilline werd vnl. in een afwijkende eenheid gegeven: I.E. (injecteerbare eenheden?), die niet converteerbaar waren naar een dosis in mg/kg. Bij de afronding van het rapport meldde mevr. I. van Geijlswijk (Apotheek Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) dat 10⁶ I.E. (MIE) overeenkomt met 600 mg.

²⁾ Dosering overige antibiotica op basis van de voorgaande antibiotica: mediaan van de mediane waarden en maximum van de maxima. Voor de runderen gebaseerd op beide onderscheiden groepen.

4.3. Evaluatie van de belasting met diergeneesmiddelen van graslanden

Toepassing van drijfmest

Bij de bepaling van de belasting van diergeneesmiddelen (antibiotica) met dierlijke mest is een belangrijk uitgangspunt dat dit voornamelijk met rundermest gebeurt. In Tabel 10 is de gemiddelde belasting met diergeneesmiddelen per kg mest voor antibiotica weergegeven. Daarnaast zijn een aantal varianten berekend, waarbij alle middelen gedurende één verzamelperiode (bijvoorbeeld winterhalfjaar) zijn toegediend, waarna de drijfmest wordt uitgereden, zie onderste helft van Tabel 10. Vervolgens is de concentratie in de bodem berekend bij de verwerking in 2 dieptes (5 en 10 centimeter, bodemdichtheid 1,5 kg/l) en twee mengvarianten, namelijk volledige (100%) en partiële (25%) vermenging. Alle andere variaties (verzamelperiode, diepte, vermenging) zijn gemakkelijk uit de tabel afleidbaar.

In vergelijking met varkens en pluimvee hebben runderen lage gehalten antibiotica per kg dier, ca. 20 mg/kg dier.jaar en in de mest enkele mg/kg mest (Tabel 10 en 12). De belangrijkste antibiotica zijn oxytetracycline en neomycine-benzylpenicilline. Bij de standaard voorjaarsbemesting levert dat bodemconcentraties op die ruim onder de drempelwaarde van 100 µg/kg bodem liggen en deze alleen overschrijden als de mest partieel wordt verwerkt, of als de antibiotica geconcentreerd in de tijd wordt toegediend. De verschillende typen beweiding spelen hierbij een beperkte rol. Bij de maximale regionale bemesting met runderdrijfmest, wordt de drempelwaarde bijna altijd overschreden met een factor 1.2-12 (Tabel 10). Alleen bij de maximale dosering benadert de concentratie in de bodem de drempelwaarde.

Tabel 10. Gehalten van antibiotica in dierlijke mest en in de bodem op basis van mediane doseringen. Zie voor basisinformatie berekeningen Tabel 12. Zie Annex XII voor maximale doseringen.

	melk- koeien	kalveren+ koeien	vlees- varkens	zeugen+ biggen	vlees- kuikens
antibioticum mg/kg mest jaar	1.0	2.5	43.9	82.7	336.7
antibioticum mg/kg mest winterhalfjaar	2.0	5.1	43.9	82.7	336.7
antibioticum mg/kg mest 1/4 j. (geen beweiding)	4.0	10.2	87.9	82.7	336.7
bij standaard gift in voorjaar (v.)	25 ton/v.	25 ton/v.	30 ton/v.	30 ton/v.	4.5 ton/v.
PEC bodem mg/kg 5 cm diep 100% vermengd	0.034	0.085	1.757	3.310	2.020
5 cm diep 25% vermengd	0.135	0.339	7.030	13.238	8.080
10 cm diep 100% vermengd	0.016	0.042	0.879	1.655	1.010
10 cm diep 25% vermengd	0.068	0.169	3.515	6.619	4.040
Bij maximale gebiedsgift per jaar (j.)	90 ton/j.	90 ton/j.	40 ton/j.	40 ton/j.	v. > j.
PEC bodem mg/kg 5 cm diep 100% vermengd	0.121	0.305	2.343	4.413	-
5 cm diep 25% vermengd	0.484	1.220	9.373	17.651	-
10 cm diep 100% vermengd	0.060	0.152	1.172	2.206	-
10 cm diep 25% vermengd	0.242	0.610	4.687	8.826	-
PEC bodem mg/kg volgens EU berekening	0.066	0.169	1.339	1.077	3.712
Kritische dosering EU (mg/kg dier.jaar)	31	17	17	48	12
deze studie	65	34	13	16	23

Mest van grazende runderen

In Tabel 11 is de mediane en maximale belasting door antibiotica van grazende runderen weergegeven. Hierbij is er van uitgegaan dat een dagelijkse dosis het dier dezelfde dag nog verlaat. Voor de belasting met mest door grazende dieren is het type beweiding voor de concentratie antibiotica in de mest niet van belang. De mediane gehalten antibiotica (individueel en totaal) in de mest en bodem zijn een factor duizend tot tienduizend hoger dan de drempelwaarde van 100 µg/kg bodem. Dit zijn vanzelfsprekend hele gelokaliseerde puntverontreinigingen. Bij de Europese richtlijnen wordt de mest van grazende runderen over een hectare verdund, hetgeen landbouwkundig onrealistisch is, waarbij de drempelwaarde zelfs bij gebruik van totaalgehalte aan antibioticum in de mest nooit wordt overschreden.

Tabel 11. Concentratie antibiotica (in mg/kg) in mest van grazende runderen in mg/kg en in de bodem na afbraak van de flats (uitgaande van 1 dosering, mediaan of maximaal, per dag). Zie ook Tabel 12.

		mediaan melk- koeien	kalveren+ koeien	maximum melk- koeien	kalveren+ koeien
concentraties in mest (mg/kg)					
penicillines	- cloxacilline	56.1	-	67.4	-
	- benzylpenicilline	-	255.5	-	255.5
	- ampicilline	-	638.8	-	638.8
	- amoxicilline	-	-	-	-
combinaties	- dihydrostreptomycin- benzylpenicilline-nafcilline	67.4	-	67.4	-
	- neomycine-benzylpenicilline	235.8	159.7	235.8	159.7
	- amoxicilline-clavulaan zuur	67.4	-	67.4	-
sulfonamides	- trimet(h)oprim sulfadiazine	-	-	-	-
	- trimet(h)oprim sulfamethoxazol(e)	-	-	-	-
tetracyclines	- oxytetracycline	-	638.8	-	1277.5
	- doxycycline	-	-	-	-
fluorchinolonen	- flumequine	-	-	-	-
cephalosporines	- ceftiofur	-	31.9	-	31.9
overige antibiotica		117.9	223.6	673.8	1277.5
PEC bodem mg/kg maximaal	concentratie bij verspreiding in 1 m ² in top 5 cm.	157.2	425.8	449.2	851.7
PEC bodem mg/kg maximaal	bij 3 koeien/ha berekening volgens EU-richtlijn (per ha, 5 cm diep)	0.033	0.042	0.096	0.096
Kritische dagelijkse dosering mg/kg dier		42	47	-	-

4.4. Evaluatie van de belasting met diergeneesmiddelen van akkers

In vergelijking met runderen hebben varkens en pluimvee hoge gehalten antibiotica totaal per kg dier 200 tot 500 mg/kg dier.jaar en 50 tot 300 mg/kg mest (Tabel 10 en 12). De gehalten in kippenmest zijn vier keer zo hoog als in varkensmest. De belangrijkste antibiotica zijn

oxytetracycline, doxycycline en trimethoprim-sulfamethoxazole. Bij de normale maximale voorjaarsbemesting op akkers leveren de genoemde concentraties in de dierlijke mest bodemconcentraties op die ruim boven de drempelwaarde van 100 µg/kg bodem liggen en die in alle gevallen overschrijden met een factor 9-170, afhankelijk van het verwerkingsscenario. In tegenstelling tot de berekende EU-gehalten voor grazende dieren (die zeer veel lager waren) zijn de berekende gehalten volgens de EU-richtlijnen (Fase I) in dezelfde orde van grootte als in deze studie berekend. Verschillen worden veroorzaakt door het gebruik in de EU-berekening van een stalfactor, verschillende gewichten van dieren (o.a. opmerkelijk melkkoe lichter dan jongvee) en door gebruik van de totale jaarbelasting aan mest in één gift. Met de kritische dosering kan ook voor de individuele antibiotica bepaald worden (Tabel 9) of zij de EU-drempelwaarde zouden overschrijden (Tabel 10).

Tabel 12. Basisinformatie gebruikt voor de berekening van de gehalten van antibiotica in dierlijke mest en in de bodem op basis van mediane doseringen gepresenteerd in Tabel 10.

gehalten antibiotica in mg/kg dier.jaar in 1 ^e deel tabel		melk- koeien	kalveren+ koeien	vlees- varkens	zeugen+ biggen	vlees- kuikens
penicillines	- cloxacilline	3.2	-	-	-	-
	- benzylpenicilline	-	2.7	2.2	6.1	-
	- ampicilline	-	2.9	-	15.2	-
	- amoxicilline	-	-	-	38.0	54.6
combinaties	- dihydrostreptomycin- benzylpenicilline-nafcilline	1.7	-	-	-	-
	- neomycine-benzylpenicilline	6.5	1.1	-	-	-
	- amoxicilline-clavulaan zuur	3.1	-	-	-	-
sulfonamides	- trimet(h)oprim sulfadiazine	-	-	23.8	88.6	-
	- trimet(h)oprim sulfamethoxazol(e)-	-	16.3	129.0	79.0	-
tetracyclines	- oxytetracycline	-	17.0	103.4	116.4	97.5
	- doxycycline	-	-	51.7	30.4	152.1
quinolonen	- flumequine	-	-	-	-	56.2
cephalosporines	- ceftiofur	-	0.2	-	-	-
overige antibiotica		7.4	5.1	29.9	91.1	15.6
totaal		21.9	29.0	227.3	514.6	454.9
kg mest/dier.jaar		13000	6000	1200	5100	20
kg/dier.jaar		600	525	232	820	14.8
kg mest/kg dier.jaar		21.7	11.4	5.2	6.2	1.4
aantal dier/jaar (25= 1 zeug +24 big)		1	1	2	25	4
EU berekening	gewicht/dier.jaar	400	450	195	240	9
	aantal dier/jaar	1	1	3	1	9
	N kg/dier.jaar	60	35	7.5	26	0.25
	stalfactor (%tijd in stal)	0.5	0.5	1	1	1

5. Conclusies en aanbevelingen

In opdracht van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit is een verkennend onderzoek uitgevoerd naar de potentiële risico's van diergeneesmiddelen in dierlijke mest (en urine) en van de metabolieten daarvan op terrestrische (agro)ecosystemen. Hieronder volgen de belangrijkste conclusies (C.) en zo mogelijk ook aanbevelingen (A.).

Algemeen

C1) De belangrijkste conclusie van deze studie is dat bij het huidige landbouwgebruik in Nederland er hoge concentraties diergeneesmiddelen, in het bijzonder antibiotica, in het agro-ecosysteem terecht komen, vooral in akkers. Hierdoor is het zeer gewenst is om 1. tot een risicobeoordeling te komen waarbij metingen plaatsvinden aan de concentraties van diergeneesmiddelen en hun metabolieten in het terrestrisch milieu (met name van de antibiotica, vooral in de akkerbouwgebieden op zand) en bovendien 2. een analyse plaatsvindt van de eventuele effecten van deze stoffen en de consequenties ervan op het ecosysteem. Een andere belangrijke conclusie is dat er veel hiaten zijn in de ecologische kennis omtrent het gebruik en effecten van diergeneesmiddelen, waardoor een inschatting van mogelijke risico's niet goed mogelijk is (zie ook conclusie 7).

Aantal diergeneesmiddelen

C2) In Nederland zijn ca. 2000 diergeneesmiddelen toegelaten, samengesteld uit ca. 500 werkzame stoffen. Informatie over de toelating en toepassing van diergeneesmiddelen is beschikbaar via de databanken van het Bureau Diergeneesmiddelen en van het FIDIN op het internet. Ondanks deze ontsluiting is informatie over dosering, toepassing, aantal werkzame stoffen niet (goed) te achterhalen.

A2) Aanbevolen wordt de informatie over de toelatingen in de databanken beter te standaardiseren (bijvoorbeeld een hiërarchische indeling van dieren), zodat gemakkelijker overzichten over aantal middelen, aantal werkzame stoffen per therapeutische groep, doseringen van werkzame stoffen, aantal middelen per diergroep kan worden afgeleid.

Hoeveelheid diergeneesmiddelen

C3) Gedetailleerde informatie over het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland is alleen beschikbaar over antibiotica en wel bij het FIDIN en het LEI. De FIDIN-gegevens betreffen totale verkoopgegevens voor Nederland en geven geen beeld van welke groepen dieren deze middelen zijn toegepast. De LEI-gegevens betreffen doseringsinformatie van antibiotica over een aantal belangrijke groepen: dieren, runderen, varkens en pluimvee van een steekproef van 2% van de bedrijven. Informatie over een belangrijke groep als de mestkalveren ontbreekt echter in de LEI-gegevens. Informatie over andere diergeneesmiddelen dan antibiotica is wel aanwezig bij het LEI, maar deze is nog niet ontsloten.

A3) Informatie over verkochte en gebruikte hoeveelheden diergeneesmiddelen zouden toegankelijk moeten worden gemaakt, zodat daar door beleid en overheid onderzoek aan kan worden gedaan. Ook informatie over medicijngebruik bij belangrijke diergroepen als mestkalveren, zou moeten worden verzameld. De reeds beschikbare informatie over andere diergeneesmiddelen dan antibiotica bij het LEI zou moeten worden geanalyseerd en gepubliceerd.

C4) Het therapeutisch gebruik van antibiotica is tussen 1998 en 2005 toegenomen van 368.000 kg tot 508.000 kg. Dit betreft voornamelijk tetracyclines en sulfonamides. De meeste antibiotica worden toegepast bij zeugen en biggen, en vleeskuikens. Informatie over de belangrijke groep van vleeskalveren ontbreekt vooralsnog. Als rekening wordt gehouden met het gebruik van antibiotica in veevoeders (verboden sinds 2006), dan is het antibioticaverbruik tussen 1998 en 2005 gedaald van 636.000 tot 548.000 kg. Deze daling met 15% loopt vrijwel parallel met de daling in de omvang van de veestapel. Het antibioticaverbruik per kg dier per jaar is dus relatief constant in de tijd, ca. 180 mg.

C5) Voor Nederland zijn geen gegevens aangetroffen van metingen van gehalten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu, in tegenstelling tot het aquatische milieu waarin dit in beperkte mate door het RIZA is uitgevoerd.

A5) Aanbevolen wordt onderzoek te doen naar gehalten van de belangrijkste diergeneesmiddelen in mest en bodem, om te beginnen in die gebieden met de grootste belasting van dierlijke mest, zoals op de zandgronden, in het bijzonder Oost-Brabant.

C6) Voor deze studie zijn de belangrijkste werkzame stoffen geselecteerd voor het terrestrische milieu per werkingsgroepen per diergroep: ivermectine, praziquantel, diclazuril, toltrazuril, diazinon, oxytetracycline, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, flumequine en cloxacilline.

A6) De selectie van belangrijkste werkzame stoffen zou opnieuw beoordeeld moeten worden als er betere en kwantitatieve informatie is over het gebruik van diergeneesmiddelen.

Ecologische informatie over diergeneesmiddelen

C7) Op basis van recente overzichtstudies en reviews wordt geconcludeerd dat er veel hiaten zijn in de kennis van ecologische effecten van diergeneesmiddelen. Van de meeste groepen diergeneesmiddelen is vrijwel niets bekend met uitzondering van antiparasitica, antibiotica en enkele stoffen zoals de ontstekingsremmer diclofenac, verantwoordelijk voor de grote sterfte van gieren in India en Pakistan. De best onderzochte groep diergeneesmiddelen is die van de antiparasitica, waarvan ivermectine de meest bekende is. Dit zijn relatief persistente stoffen. Het huidige gebruik leidt tot lage gehalten in het milieu waarbij echter al duidelijke effecten optreden in het bijzonder op de mestfauna, hetgeen waarschijnlijk leidt tot vertraging van de afbraak. De gevolgen voor indirecte (voedselketen)effecten hierdoor, zijn nog onbekend. Een andere groep van diergeneesmiddelen, die deels goed onderzocht is, zijn de antibiotica, waarvan oxytetracycline de meest bekende is. Bij gangbare concentraties zijn er effecten gevonden op samenstelling van de microflora en worden de bacteriële groei en bepaalde bacteriële enzymprocessen geremd. In het algemeen echter lijken de effectconcentraties op bekende bodemprocessen (in de range van mg/kg) ruim boven de bekende bodemconcentraties te liggen. Door het gebruik van antibiotica lijkt de resistentie in de bodem te zijn toegenomen, maar welk proces daarvoor verantwoordelijk is, is nog onvoldoende bekend. Het algemene beeld is dat de effecten sterk afhangen van werkzame stof, omstandigheden en wijze van onderzoek en dat er meer aandacht zou moeten komen voor gevoelige bodemprocessen (zoals nitrificatie), effecten van piek concentraties en chronische effecten.

A7) Aanbevolen wordt om de vele goede suggesties voor onderzoek aan ecologische effecten van diergeneesmiddelen structureel aandacht te geven in een programma van NWO, te financieren door de ministeries van VROM, LNV en O&W.

C8) Voor de tien genoemde werkzame stoffen en hun metabolieten is de wetenschappelijke literatuur en de bestaande publieke databases onderzocht op het voorkomen van informatie over ecologische effecten van diergeneesmiddelen. Voor een aantal bekende stoffen zoals ivermectine, oxytetracycline en trimethoprim-sulfamethoxazole is er veel informatie aanwezig, maar voor de overige werkzame stoffen is het aantal relevante publicaties klein tot nihil. Publicaties over metabolieten zijn vrijwel afwezig. Echter blijkt voor bepaalde stoffen in toelatingsdocumenten veel relevant ecologisch onderzoek aanwezig te zijn, dat echter niet in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften is verschenen.

A8) Ecotoxicologisch onderzoek in het veld en in het laboratorium zou ook gericht moeten zijn op mogelijke effecten van diergeneesmiddelen. Speciale aandacht zou moeten worden besteed aan metabolieten; de kennis hiervan is op dit moment vrijwel nihil of niet ontsloten. Relevante ecotoxicologische informatie in toelatingsdossiers zou toegankelijk moeten worden gemaakt voor het publiek, beleid en wetenschap, zoals dat tegenwoordig gebeurt in Zweden (www.fass.se).

Richtlijnen voor milieu-risico-analyse van diergeneesmiddelen

C9) De Europese Unie heeft *richtlijnen* opgesteld voor milieu-risico-analyses voor diergeneesmiddelen. Deze richtlijnen bestaan uit twee fasen. Eerst wordt in Fase I bepaald of een risico-analyse noodzakelijk is. Als dat het geval is wordt een worst-case belasting van het milieu bepaald. Als deze PEC uitkomt boven de “trigger”-waarde van 100 µg/kg bodem, dan vindt vervolgonderzoek plaats in Fase II. Fase II bestaat uit twee onderdelen, Tier A en B. In Tier A wordt in de eerste plaats de fysisch-chemische karakteristieken (w.o. persistentie) bepaald. Daarnaast wordt de PNEC bepaald op basis van acute effecten (bodem: micro-organismen, vaatplanten, regenwormen en bij stoffen met een insecticide werking, mestkever en -vlieg). Als de verhouding PEC/PNEC groter is dan 1, wordt een realistische PEC berekend, rekening houdend met afbraak in dieren, mest en bodem. Als de verhouding dan nog steeds groter is als 1 volgt Tier B. In Tier B wordt een PNEC bepaald op basis van chronische effecten (bodem: micro-organismen, vaatplanten en regenwormen). Ook wordt het risico bepaald van bioaccumulatie. Als de verhouding PEC/PNEC nog steeds groter is als 1 dienen er vervolgstudies te worden gedaan naar blootstelling en effecten in het veld en naar mitigerende maatregelen.

A9) Er zijn uitvoerige Europese richtlijnen voor de milieurisico-beoordeling van diergeneesmiddelen. Deze zijn echter nog voor verbetering vatbaar, bijvoorbeeld 1) de te onderzoeken effecten moeten gerelateerd zijn aan het werkingsmechanisme van de werkzame stof, dus bij coccidiostatica zou onderzoek aan bodemprotozoëen gedaan moeten worden, 2) de berekeningswijze voor de belasting van de bodem moet uitgaan van een realistische praktijk, bijvoorbeeld niet het verdunnen van de mest van grazende dieren over een hectare, zodat puntbelastingen onzichtbaar worden, 3) onderzoek naar effecten van resistentie-ontwikkeling in de bodemmicroflora ten gevolge van gebruik van antibiotica wordt niet uitgevoerd en 4) beoordeling van de (som)belasting zou niet op basis van een triggervalue, maar op basis van de (gewogen) toxicologische effecten van de werkzame stoffen moeten zijn.

C10) In Nederland is een Fase I beoordeling uitgevoerd voor alle werkzame stoffen. Echter hoeveel werkzame stoffen en welke een Fase II beoordeling moeten ondergaan is nog steeds vertrouwelijk. Naar alle waarschijnlijkheid zijn dit antibiotica die op grote schaal worden gebruikt, evenals antiparasitica en hormonen.

A10) Informatie over beoordeling van diergeneesmiddelen zou op een transparante manier moeten worden gepubliceerd, vanzelfsprekend op een wijze die voldoende rekening houdt

met de belangen van de bedrijven. Hierbij zouden de ontwikkelingen in het buitenland (bijvoorbeeld Zweden, www.fass.se) als referentie kunnen dienen.

Mestkringlopen

C11) Dierlijke mest met diergeneesmiddelen komen via twee belangrijke routes in het terrestrische milieu: 1) verspreiding van opgeslagen drijfmest of vaste mest van staldieren op graslanden en/of akkers en 2) verspreiding via grazende dieren op graslanden. Van een mogelijke derde route, direct verlies in het terrestrisch milieu ten gevolge van verspilling, zijn geen gegevens bekend. Direct toegankelijke informatie over dierlijke bemesting is aanwezig bij CBS en wel totaal N-belasting in kg/ha per gebied of de totale belasting aan verschillende typen dierlijke mest in kg per gebied, die omgerekend kan worden naar een gemiddelde belasting per ha per gebied. Meer gedetailleerde informatie over het gebruik van dierlijke mest per bedrijf of zelfs per perceel is aanwezig in de GIAB of BRP, maar deze is vooralsnog niet ontsloten voor dit project. De grootste belasting met dierlijke mest in kg N/ha is in een aantal akkerbouwregio's in het oosten, zuiden en midden van het land. Maximumwaarden liggen boven de 300 kg N/ha.j. voor het oosten van Brabant (Peelgebied).

A11) Voor de bepaling van de belasting met dierlijke mest van het terrestrische milieu is de meer gedetailleerde informatie per bedrijf of perceel (GIAB/BRP) beter dan de gemiddelde informatie per gebied gebruikt in deze studie. Ook onderzoek naar verspilling van diergeneesmiddelen zou onderwerp van toekomstig onderzoek moeten zijn.

C12) Er zijn drie typen beweiding van koeien in het zomerhalfjaar: 1) dag- en nachtbeweiding, 2) dagbeweiding en 3) geen beweiding. In toenemende mate vindt er een verschuiving plaats naar dagbeweiding en niet beweiden. De gemiddelde veedichtheid is ca. 3,0 koe per hectare. Op zandgronden zijn op de gemengde bedrijven hogere veedichtheden te vinden. Bij de gemiddelde veedichtheid en bij dag- en nachtbeweiding is de belasting met rundermest ca. 35-60 kg (dw) per ha.dag. Bemesting van graslanden met dierlijke mest vindt voornamelijk plaats met runderdrijfmest van het eigen bedrijf. Afhankelijk van het type beweiding vinden één tot drie giften van drijfmest plaats. De grootste gift wordt gegeven in het voorjaar: april en wel ca. 20-35 m³ drijfmest per ha., hetgeen overeenkomt met 80-110 kg N per ha. Uit de CBS-gegevens blijkt dat er voor heel Nederland gemiddeld tot 50 ton/ha.j. aan dunne rundermest wordt gegeven, met maxima tot 90 ton/ha.j. in Oost-Brabant.

C13) De toepassing van dierlijke mest op akkers vindt plaats voordat een gewas wordt ingezaaid of tijdens het vroege gewasstadium (voor wintertarwe). Dit betekent dat er maar een éénmalige gift met dierlijke mest mogelijk is in het voorjaar. Het tijdstip hangt af van het gewas: vroeg voor bieten en laat voor maïs. In het algemeen wordt bij deze voorjaarsgift maar één type dierlijke mest gebruikt. Deze mestgift moet een effectieve werking hebben van 100 kg N/ha. Dit komt overeen met 35-55 ton runderdrijfmest, 15-30 ton varkensdrijfmest en 3,5-4,5 ton kippenmest per ha. Uit de CBS-gegevens blijkt dat voor Nederland als geheel ca. 13 ton/ha aan varkensmest wordt gegeven, waarbij Oost-Brabant opnieuw tot de zwaarst belaste gebieden behoort met maxima tot 30-40 ton/ha. De gemiddelde belasting met kippenmest voor heel Nederland is 1 ton/ha, met maxima rond de 3-4 ton voor centraal Nederland.

Belasting van het terrestrische milieu met diergeneesmiddelen

C14) Door combinatie van informatie over de verspreiding van dierlijke mest via grazende dieren of via de verspreiding van dunne of vaste mestdieren met informatie over gebruik van

diergeneesmiddelen per diergroep kan een belasting van het terrestrische milieu worden berekend. Dit is uitgevoerd voor de antibiotica omdat hiervoor concrete doseringsgegevens per diergroep beschikbaar waren. Deze berekeningen zijn uitgevoerd voor de belangrijkste individuele antibiotica als voor de antibiotica totaal.

A14) Aanbevolen wordt om naast de beoordeling van individuele werkzame stoffen, ook de totale belasting van het milieu met diergeneesmiddelen te beoordelen, door bijvoorbeeld een sombenadering, bij voorkeur rekening houdend met de verschillen in potentie van de werkzame stoffen.

C15) Belangrijke informatie betreft de dagelijkse dosering. Hierbij werden herhaaldelijk onduidelijkheden aangetroffen, bijvoorbeeld voor welke dieren, dosis van werkzame stof of medicijn, afwijkende eenheden, ranges van doses e.d. Verder is de dosis van een werkzame stof afhankelijk van type ziekte, mate van ziekte en van type medicijn. Deze informatie is niet voorhanden en daarom is van een aantal algemene veronderstellingen uitgegaan, waarbij de belangrijkste is dat de mediane dosis van een werkzame stof van een reeks van diergeneesmiddelen een goed beeld geeft van de werkelijk toegepaste dosis. Voor koeien lopen de mediane dagelijkse doses per werkzame stof uiteen van 1 tot 20 mg/kg dier, voor varkens van 8-30 mg/kg LG en voor pluimvee van 12 tot 50 mg/kg LG. De totale belasting met antibiotica varieert van 20-30 mg/kg.jaar LG voor koeien, 200-500 mg/kg.jaar LG voor varkens en 450 mg/kg.jaar LG voor pluimvee.

A15). Aanbevolen wordt dat de informatie over dosering van dieren verder gestandaardiseerd wordt, bijvoorbeeld betreffende de dosering de werkzame stof, de verbinding van de werkzame stof of het medicijn. Verder wordt aanbevolen om naast informatie over aantal toegepaste doses ook praktijkgegevens te verzamelen over toegepaste hoeveelheden. Daarnaast is praktijkinformatie noodzakelijk waar de mest van behandelde dieren terecht komt. Worden zieke runderen in een huisweide of op stal gehouden?

C16) Voor de belasting met diergeneesmiddelen via mest van grazende dieren is het type beweiding of veedichtheid niet van belang voor het gehalte ter plaatse. Het berekende mediane gehalte in de mest en bodem ligt in de orde van grootte van tientallen mg/kg bodem tot honderden mg/kg mest, die voor de bodem een factor 100 tot 300 hoger is dan de Europese drempelwaarde. Berekening volgens de Europese richtlijn levert gehalten op van onder de Europese drempelwaarde, maar hierbij wordt de onrealistische veronderstelling gedaan dat de mest van grazende koeien over een hectare wordt verdund. Voor de standaard voorjaarsgift met runderdrijfmest liggen de gehalten bij volledige vermenging met de bodem onder de Europese drempelwaarde, maar erboven bij partiële vermenging. Bij de maximale gift met runderdrijfmest van 90 ton/ha.j. komen de gehalten tot twintigmaal boven de Europese drempelwaarde.

C17) Voor de belasting van akkers met dierlijke mest bij de gangbare voorjaarsbemesting liggen de resulterende concentraties altijd boven de Europese drempelwaarden en wel met een factor 5 tot 100 meer. Dit geldt eveneens voor de maximale bemesting in de verschillende gebieden in Nederland.

A17) Vooral de akkers waarop dierlijke mest wordt toegepast, lijken tot de zwaarst belaste terrestrische milieus te behoren. Aanbevolen wordt om onderzoek naar gehalten en effecten dan ook primair op deze typen bodemecosystemen te richten. Verder zijn op basis van de gedetailleerde bemestingsgegevens en doseringsgegevens belastingskaarten te maken van diergeneesmiddelen per type dierlijke mest, waardoor in één oogopslag probleemgebieden en probleemmest geïdentificeerd kunnen worden.

Referenties

- Bachmann, J., I. Ebert and C. Leuschner (2007). Ecotoxicological assessment of new human and veterinary pharmaceuticals- data, analyses and open questions. Poster SETAC 2007, Porto. UBA, Dessau.
- Blomqvist, M.M. (2005). Restoration of plant species diversity of ditch banks; ecological constraints and opportunities, thesis University Leiden.
- Boxall, A.B.A., D.W. Kolpin, B.H. Sorensen and J. Tolls (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environmental Science & Technology*, August 1, 2003: 286-294.
- Boxall, A.B.A., L.A. Fogg, P.A. Blackwell, P. Kay, E.J. Pemberton and A. Croxford (2004). Veterinary medicines in the environment. *Rev.Environ.Contam.Toxicol.*: 180: 1-91.
- Brain, R.A., C.J. Wilson, D.J. Johnson, H. Sanderson, K. Bestari, M.L. Hanson, P.K. Sibley and K.R. Solomon (2005). Effects of a mixture of tetracyclines to *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum* evaluated in aquatic microcosms. *Environmental Pollution* 138: 425-442.
- CBS (2007 en 2008). Statline database op cbs website: www.cbs.nl.
- Centrum voor Milieuwetenschappen en Dienst Water (2007). Website bestrijdingsmiddelen-atlas: www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl.
- CTGB (2007). Database op de website van de Commissie Toelating Gewasbeschermingsmiddelen en biociden: www.ctb.agro.nl.
- Díaz-Cruz, M.S., M. Lopez de Alda and D. Barceló (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends Anal. Chem.* 22: 340-351.
- Dobrzynska, K. and M. Podbielkowska (1991). Reaction of meristematic cells to penicillin, cloxacillin and streptomycin. *Acta Pol. Pharm* 48: 61-66.
- Donald, P.F. (2004). *The Skylark*. T. and A.D. Poyser, London.
- Donald, P.F., F.J. Sanderson, I.J. Burfield and F.P.J. van Bommel (2006). Further evidence of continent-wide impacts of agricultural intensification on European farmland birds. 1990-2000. *Agriculture, Ecosystems and Environment* 116, 189-196.
- EMA (2007). Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products; in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. London, Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP) of the European Medicines Agency.
- EUROSTAT (2008). Database op de website van de Statistical Office of the European Communities: ec.europa.eu/eurostat.
- FDA (1996). Environmental assessment for clinafloxacin 3568, 1-64.
- Fernandez, C., C. Alonso, M.M. Babin, J. Pro, G. Carbonell and J.V. Tarazona (2004). Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems. *Science of The Total Environment* 323: 63-69.
- FIDIN (2006). Antibioticrapportage 2005. Den Haag, FIDIN.
- FIDIN (2007a). Antibioticrapportage 2006. Den Haag, FIDIN.
- FIDIN (2007b). Cijfers en feiten: diergeneesmiddelengebruik in Nederland en Europa. Informatie van website: www.fidin.nl.
- GR (2001). Milieurisico's van geneesmiddelen. 2001/17. 2001. Den Haag, Gezondheidsraad.
- Green, R.E.I., S. Newton, A.A. Shultz, M. Cunningham, M. Gilbert, D.J. Pain and V. Prakash (2004). Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J. Appl. Ecol.* 41: 793-800.
- Jongbloed, R.H., V.G. Blankendaal, C.A. Kan, H.P. Van Dokkum, R. Bernard and G.B.J. Rijs (2001). Milieurisico's van diergeneesmiddelen en voederadditieven in Nederlands oppervlaktewater: een verkennende studie. Rapport 2001.053. 2001. Lelystad, RIZA.

- Kools, S.A.E., J.F. Moltman and T. Knacker (2008). Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 50: 59-65.
- Lahr, J. (2004). Ecologische risico's van diergeneesmiddelengebruik. Alterra-rapport 976. Wageningen, Alterra.
- Lahr, J., C. Moreau and J.H. Faber (2007a). Do veterinary pharmaceuticals affect soil functioning at environmentally relevant concentrations? Poster SETAC Europe 15th Annual Meeting, 22-26 May 2005, Lille, France.
- Lahr, J., R. Van Kats and S. Crum (2007b). The potential ecological impact of antihelminthics use in nature conservation areas. Poster International Conference Pharmaceuticals in the Environment, 19-21 September 2007, York, UK. York.
- Lahr, J. (2007). Nieuwe verontreinigingen in de bodem; een verkennende literatuurstudie naar de mogelijke risico's van hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen. Alterra-rapport 1619. Wageningen, Alterra.
- LEI (2006). Land- en tuinbouwcijfers 2006, LEI en CBS, Wageningen/Voorburg.
- LNv (2006). Meststoffenwet, Den Haag.
- MARAN (2002). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2002. Lelystad, VANTURES.
- MARAN (2003). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2003. Lelystad, VANTURES.
- MARAN (2004). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2004. Lelystad, VANTURES.
- MARAN (2005). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2005. Lelystad, VENTURAS.
- Mensink, B.J.W.G. and M.H.M.M. Montforts (2007). The ecological risks of antibiotic resistance in aquatic environments: a literature review. Rep. 6015000005/2007. RIVM, Bilthoven.
- Migliore, L., S. Cozzolino and M. Fiori (2000). Phytotoxicity to and uptake of flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria* L. *Chemosphere* 40: 741-750.
- Montforts, M.H.M.M. (2005). Validation of the EU environmental risk assessment for veterinary medicines. Leiden University, Leiden.
- Oaks, J.L., M. Gilbert, M.Z. Vriani, R.T. Watson, C.U. Meteyer, B.A. Rideout, H.L. Shivaprasad, S. Ahmed, M.J.A. Chaudry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali and A.A. Khan (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427: 630-633.
- Prakash, V., R.E. Green, D.J. Pain, S.P. Ranade, S. Sarvanan, N. Prakash, R. Venkitachalam, R. Cuthbert, A.R. Raihami and A.A. Cunningham (2007). Recent changes in populations of resident Gyps vultures in India. *Journal of the Bombay Natural History Society* 104: 129-135.
- Schmitt, H. (2005). The effects of veterinary antibiotics on soil microbial communities. University Utrecht, Utrecht.
- Schmitt, H. (2007). Antibiotika als Umweltkontaminanten - Effekte auf Mikroorganismen. In: Bayerisches Landesamt für Umwelt (ed) *Münchener Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Flussbiologie*; Band 58. Oldenbourg Industrieverlag, München
- Schmitt, H. and J. Römbke (2008). The ecotoxicological effects of pharmaceuticals (antibiotics and antiparasitics) in the terrestrial environment - a review. In: Kümmerer, K. (ed.) *Pharmaceuticals in the environment*.
- Shulz, S., H.S. Barai, S. Charman, A.A. Cunningham, D. Das, D.R. Ghalsasi, M.S. Goudar, R.E. Green, A. Jones, P. Nighot, D.J. Pain and V. Prakash (2004). Diclofenac poisoning

- is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Proceedings of the Royal Society of London B (Supplement)* 271: 458-460.
- Sinclair, C.J. and A.B.A. Boxall (2007). Assessing the ecotoxicity of pesticide transformation products. *Environmental Science & Technology* 37: 4617-4625.
- Snijdelaar, M., C. Leijen, J. Lambers and T. Brandwijk (2006). Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Rapport DK nr. 2006/060. 2006. Ede, Ministerie van LNV.
- Spaepen, K.R.I., L.J.J. Leemput, P.G. Wislocki and C. Verschueren (1997). A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residue of veterinary medicins in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 16: 1977-1982.
- Tamis, W.L.M. (2005). Changes in the flora of the Netherlands in the 20th century. *Gorteria Supplement* 6: 1-242.
- VICH (2007). Topic GL6 (Ecotoxicity Phase I): Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I. 2007. London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
- Wretenberg, J., A. Lindstrom, S. Svensson, T. Thierfelder and T. Part (2006). Population trends of farmland birds in Sweden and England: similar trends but different patterns of agricultural intensification. *Journal of Applied Ecology* 43: 1110-1120.

Annex I**Berekening van de totale belasting van terrestrische milieu met
diergeneesmiddelen in Nederland**

Gebruik veterinaire antibiotica (VA) 2005	500.000 kg/j.
VA van totale diergeneesmiddelen	80%
Totale gebruik diergeneesmiddelen	625.000 kg/j.
Uitscheiding van diergeneesmiddelen	90%
Belasting landbouwgronden	563,000 kg/j.
Oppervlakte weilanden 2005	980.000 ha
Oppervlakte akkerbouw 2005	900.000 ha
Belasting diergeneesmiddelen /oppervlakte weiland	0,570 kg/ha = 57 mg/m ²
Specifieke bodemdichtheid en diepte weiland	1,5 kg/l en 0,5 dm
Belasting diergeneesmiddelen /kg bodem weiland	770 µg/kg
Belasting diergeneesmiddelen /oppervlakte akker	0,625 kg/ha = 63 mg/m ²
Specifieke bodemdichtheid en diepte akker	1,5 kg/l en 1,5 dm
Belasting diergeneesmiddelen /kg bodem akker	280 µg/kg

Berekening juni 2007

Gebruik veterinaire antibiotica (VA)	400,000 kg/j.
VA van totale diergeneesmiddelen	30%
Totale gebruik diergeneesmiddelen	1.300.000 kg/j.
Uitscheiding van diergeneesmiddelen	90%
Belasting landbouwgronden	1.200.000 kg/j.
Oppervlakte weiland	900.000 ha
Belasting diergeneesmiddelen /oppervlakte weiland	1,30 kg/ha = 130 mg/m ²
Specifieke bodemdichtheid en diepte weiland	1 kg/l en 1 dm
Belasting diergeneesmiddelen /kg bodem weiland	1300 µg/kg

Annex II

Afkortingen en begrippen

BCF	bioconcentratiefactor = concentratie organisme/concentratie milieu of voer
BD	Bureau Diergeneesmiddelen (NL)
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CML	Centrum voor Milieuwetenschappen, Universiteit Leiden
CTGB	Commissie voor de Toelating van Gewasbeschermingsmiddelen en Biociden
Derogatie	Het woord derogatie is in gebruik gekomen met de nieuwe mestwetgeving per 1 januari 2006. Een van de voorwaarden die de EU aan alle lidstaten stelt, is dat er niet meer dan 170 kg <i>stikstof</i> per hectare uit dierlijke mest door een boer mag worden gebruikt. <i>Nederlandse</i> boeren kunnen hiervoor, onder een aantal voorwaarden, een beroep doen op derogatie. Ze mogen dan 250 kg stikstof uit dierlijke mest op een hectare voedergrasland gebruiken. De Europese Commissie heeft dat goed gevonden omdat onder de Nederlandse omstandigheden de graslandopbrengst erg hoog is, en deskundigen de <i>Europese Commissie</i> hebben kunnen overtuigen dat er daardoor geen risico voor het milieu ontstaat door <i>overbemesting</i>
DM _x	metaboliet (met nr x) van diclazuril
DT50	halfwaardetijd in dagen
dw	drooggewicht
EC ₅₀	effectieve concentratie, met 50% effect
EMA	European Medicines Agency
EIA	environmental impact assessment
EIC	environmental introduction concentration
ERA	ecologische risico-analyse
ERAPHARM	Europees onderzoeksproject: Ecological risk assessment of pharmaceuticals
EU	Europese Unie
EUROSTAT	Statistical Office of the European Communities
FASS	Zweedse milieuclassificatie van medicijnen (www.fass.se)
FDA	Food and Drug Administration USA
FIDIN	Belangenveren. Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen In NL
H	Hoofdstuk
IBL	Instituut voor Biologie, Universiteit Leiden
IRAS	Interfaculty Institute for Risk Assessment, Universiteit Utrecht
ISI	Information Sciences Institute
j.	jaar
K _d	verdelingscoëfficiënt van Nernst van een stof over twee oplosmiddelen
kg	kilogram
K _{oc}	verdelingscoëfficiënt van een stof over organische stof en water
K _{ow}	zie log K _{ow}
LC ₅₀	letale concentratie waarbij 50% van de organismen sterft
LG	lichaamsgewicht
LEI	Landbouw Economisch Instituut
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
log K _{ow}	Logaritme van de verdelingscoëfficiënt K over octanol en water
MARAN	Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands
mg	milligram
MIC	minimum inhibitory concentration
MTR	maximaal toelaatbaar risico
NIOO	Nederlands Instituut voor Oecologisch Onderzoek
NL	Nederland
NOAEL	no-observed adverse effect level
NOEC	no-observed effect concentration

OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PEC	predicted environmental concentration
pH	zuurgraad
PNEC	predicted no-effect concentration
PubMed	publieke zoekmachine voor MEDLINE database met biomedisch onderzoek
RQ	risicoquotiënt = $PEC / PNEC$
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
UK	United Kingdom
USA	United States of America
UV	ultraviolet spectrum van het licht
v.	voorjaar
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products
VIS	visible (zichtbaar) spectrum van het licht
VM	veterinary medicines / diergeneesmiddelen
VMD	Veterinary Medicines Directorate (UK)
VMP	veterinary medicinal product
wt	gewicht

Annex III

Geraadpleegde experts

J. Bachman	UBA, Germany
A. Bannink	ASG-WUR
J. Bloem	SSC-WUR
N. Bondt	LEI-WUR
A. Boxall	York University, United Kingdom
T. Brock	Alterra
C. van Bruggen	CBS
P. Dekker	PPO-WUR
B. Eussen	FIDIN
I. van Geijlswijk	Apotheek diergeneeskunde Universiteit Utrecht
P. Hekman	Bureau Diergeneesmiddelen
J. de Knecht	RIVM
S. Kools	Grontmij
J. Lahr	Alterra
H. Luesink	LEI-WUR
D. Mevius	CIDC
M. Montforts	RIVM
C. Musters	CML
H. Schmitt	IRAS-Universiteit Utrecht
A. Tait	VMD, United Kingdom
G. Velthof	CB-WUR
T. Vellinga	ASG-WUR
F. Verheijen	Bureau Diergeneesmiddelen
M. Vijver	CML

Annex IV Geraadpleegde bronnen

Database Bureau Diergeneesmiddelen (BD):

<http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/gibveterinair.htm>

Bestrijdingsmiddelendatabank College voor de Toelating van Gewasbeschermingsmiddelen en Biociden (CTGB):

<http://www.ctb.agro.nl/>

The Swedish environmental classification scheme on pharmaceutical substances:

<http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp>

United Kingdom Public Assessment Reports (UKPARs) on website of the Veterinary Medicines Directorate of United Kingdom:

<http://www.vmd.gov.uk/ukpars/default.aspx>

European Public Assessment Report (EPAR) on website of the European Medicines Agency (EMA):

<http://www.emea.europa.eu/htms/vet/epar/a.htm>

Environmental Assessments (EA) on the Centre for Veterinary Medicines (CVM) of the Food and Drugs Authority (FDA) of the USA:

http://www.fda.gov/cvm/FOI/ea_gn.htm

Annex V Zoekprofiel voor literatuur voor geselecteerde diergeneesmiddelen

Geraadpleegde literatuur databases: PubMed and ISI-web of Science 4.0

Zoekprofiel:

1) Eerst is het totale aantal wetenschappelijke publicaties gezocht voor de volgende werkzame stoffen:

ivermectin
praziquantel
diclazuril
toltrazuril and ponazuril
diazinon
oxytetracycline
doxycycline
flumequine
trimethoprim-sulfamethoxazole
cloxacillin

2) Binnen deze sets zijn vervolgens alle ecologische relevante publicaties geselecteerd:

(effect* OR ecotox* OR bioaccumulation OR biomagnifications OR persistence OR (half-life))

AND

(terrestri* OR soil OR feces OR manure OR dung)

3) En in de laatste sets zijn alle publicaties geselecteerd met informatie over metabolieten:

AND (metaboli* OR transform*)

Environmental Risk Assessment of Human and Veterinary Medicines
Berlin, 25–26 September 2007

A Focus on the Findings from the ERAPharm Project

T. Knacker, K. Duis, A. Coors and M. Liebig

ECT Oekotoxikologie GmbH, Germany

with contributions of

T. Ternes, K. Fenner, B. Escher, H. Schmitt, J. Römbke, J. Garric,
T. Hutchinson and A. Boxall



Overview

- 1) Organisational and structural frame of the project
- 2) Overall tasks of the work packages and selected findings



ERAPharm – Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals



STREP Specific Targeted Research Project



6th EU framework programme
14 partners from 8 countries
1 Oct. 2004 – 30 Sept. 2007



Universiteit Utrecht

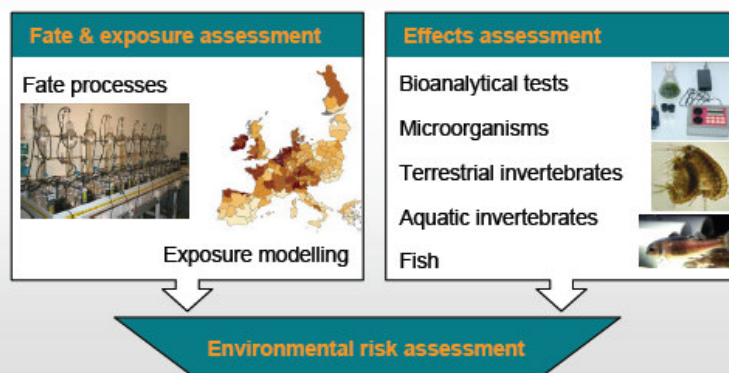


National Environmental Research Institute, DK



Objective and Work Packages

To contribute to the improvement of knowledge and procedures for the environmental risk assessment of human and veterinary pharmaceuticals



Integrative Tasks of the ERAPharm Consortium

- (1) To provide experimental data on the fate and effects of case study pharmaceuticals
HP: atenolol, fluoxetine; VP: ivermectin
- (2) To conduct preliminary ERAs for the three case study pharmaceuticals
based on and reaching beyond existing guidance



Fate Processes (1)

BfG, AstraZeneca, CWN, DFU, Eawag, UoY, INIA

To determine the fate of pharmaceuticals by assessing the applicability of test guidelines and applying (semi-) field methods

OECD 106 - adsorption/desorption in batch systems with soils

- biosolids and manure influence partition coefficients

OECD 308 - transformation in aquatic sediments

- discrepancy between required information according to ERA procedure and information provided according to test guideline



Fate Processes (2)

BfG, AstraZeneca, CWN, DFU, Eawag, UoY, INIA

Methods to study run-off and leaching under field conditions



Monteiro et al. 2006

Injection of sludge



Alonso et al. 2007

Trays to measure run-off and leaching under mediterranean conditions



Exposure Modeling (1)

Eawag, GI AG, UoY

To calculate PECs for higher tier risk assessment by evaluating soil-water transport models

Based on potential loads of VP_s excreted by livestock

- Geographical scenarios were identified which complement the FOCUS and VetCalc scenarios

- (1) Hilly areas with cool climate; dairy production on grassland
- (2) Hilly areas with moderate climate; moderate livestock production
- (3) Lowlands with dry and mild climate; pig and poultry production

Schneider et al. (2007)



Exposure Modeling (2)

Eawag, GI AG, UoY

Use of the transport model MACRO for manure or sludge containing pharmaceuticals is possible if the following parameter and processes are integrated:

- Volume of manure and sludge
- Size of soil pores at application
- Particle-facilitated transport of compounds



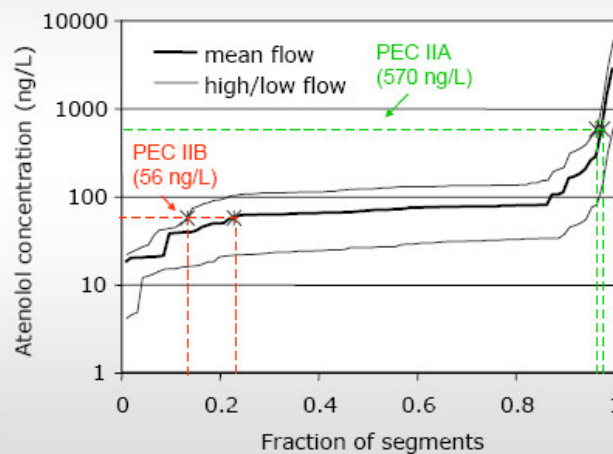
Exposure Modeling (3)

Eawag, GI AG, UoY

To compare predicted surface water concentrations with data from the watershed-scale model GREAT-ER

Frequency distributions of predicted atenolol concentrations in Glatt river watershed

Only ~ 20% of the predicted GREAT-ER concentrations are below the EMEA-PEC estimates



Bioanalytical Tests (1)

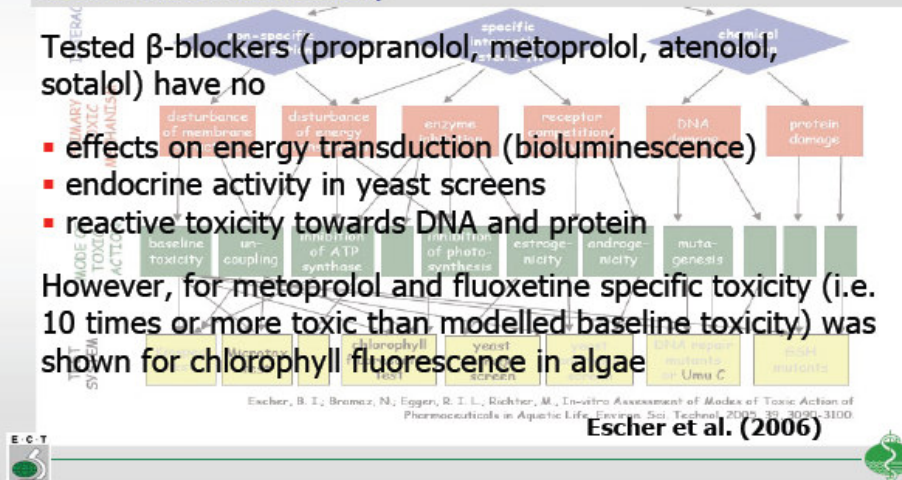
Eawag

To determine (non-) baseline toxicity by using a mode-of-action based test battery

Tested β -blockers (propranolol, metoprolol, atenolol, sotalol) have no

- effects on energy transduction (bioluminescence)
- endocrine activity in yeast screens
- reactive toxicity towards DNA and protein

However, for metoprolol and fluoxetine specific toxicity (i.e. 10 times or more toxic than modelled baseline toxicity) was shown for chlorophyll fluorescence in algae



Bioanalytical Tests (2)

Eawag

To develop a screening tool for identifying pharmaceuticals and their metabolites with potential environmental risk

Based on sales data, physicochemical properties, human metabolism and excretion of parent drug and metabolites

Assuming baseline toxicity (modelled with lipophilicity estimates) and concentration addition for mixture toxicity

- Six out of 42 drugs:
higher toxic potency for metabolites than for parent drug
- One out of 30 drugs:
ecotoxicological risk to aquatic organisms in Switzerland

Lienert et al. (2007)

Microorganisms (1)

[UU, AstraZeneca](#)

To improve the guideline OECD 216 for testing effects on nitrogen transformation in soil

- by taking into account the application of pharmaceuticals to soil via biosolids, manure, slurry or sewage sludge
- by measuring ammonium when biosolids, manure, slurry or sewage sludge are applied
- by determining transient effects during the 28-d-study period (i.e. additional sampling points)
- by defining a positive reference compound (e.g. nitrapyrin)



Microorganisms (2)

[UU, AstraZeneca](#)

Proposed alternative / additional functional tests

- Substrate-induced soil respiration (OECD 217)

Due to their technical complexity

- tests to evaluate effects on the structure of communities
 - tests to determine resistance development
- are not yet recommendable for ERA procedures



Terrestrial Invertebrates (1)

ECT, INIA, NERI, UoY

To improve effects testing at single- and multi-species level

- For HP:

The acute earthworm test should be replaced by the earthworm reproduction test

- For VP:

Submitted to the OECD to measure effects of antiparasitics on dung fauna:

- Guideline for dung flies (*Scathophaga stercoraria*, *Musca autumnalis*)
- Guidance for dung beetles (*Aphodius constans*, *Onthophagus taurus*)



Terrestrial Invertebrates (2)

ECT, INIA, NERI, UoY



Mixed soil system (MS 3)

MS 3 – Screening tool for developing effect testing strategies



Intact soil system (TME)

TME - Semi-field higher-tier test; exposure via dung difficult to integrate



Terrestrial Invertebrates (3)

ECT, INIA, NERI, UoY

To compare effects of ivermectin on soil and dung fauna in two different European regions

Field studies in York, UK, and Madrid, Spain:

- UK: minor effects on dung fauna, no effect on dung decomposition
- Spain: strong effects on dung fauna, impact on dung decomposition
- On both field sites: no effects on soil organisms below the dung pats



Aquatic Invertebrates (1)

Cemagref, ECT, INIA, BfG

To improve effects testing by modifying or proposing additional tests and by applying multi-species tests

- Data from endpoints related to F1 generations of daphnids and chironomids exposed to atenolol and fluoxetine
- Responses of *Hyaella azteca* (crustacean), *Potamopyrgus antipodarum* and *Physa acuta* (mollusks) exposed to fluoxetine

showed effects at lower concentrations than endpoints measured and species tested according to the EMEA guideline



Aquatic Invertebrates (2)

[Cemaqref](#), ECT, INIA, BfG

Multi-species studies for investigating relevant exposure pathways



Moldan et al. 2007

Dung spiked with ivermectin
Daphnids, chironomid larvae

Direct excretion to surface
water causes high risk to
aquatic organisms



Sanchez et al. 2006

Water spiked with fluoxetine
Daphnids, chironomid larvae, *Physa
acuta* (snails)

Compared to arthropods the
mollusk is more sensitive

Fish (1)

[AstraZeneca](#), UBRUN

To evaluate the 'mammalian-fish leverage model' (Huggett
et al. 2003, 2005) for atenolol

Model assumption:

The human therapeutic blood plasma concentration can be
used to decide on the necessity to perform a fish chronic test

```
Fathead
TTCTTCATCGTTAACGTGGTGC GG GTTTGGCAAGAGGTGGTGA AAAAGGAACCTTC 401
Zebrafish
TTCTTCATCGTGAACGTGGTGC GG GTTTGGCACAAGTGGTGGATAAGGAGCTCTTC 000

Fathead
GTATTTTGAAC TGGCTGGGGTACGTCAACTCCGCCTTAAACCCATCATATACTGTGG 461
Zebrafish
GTCTTTTGAAC TGGCTGGGGTACGTCAACTCCGCCTTAAACCCATCATATACTGTGG 040

Fathead
ATCCCGACTTAGGAAAGCCTTAAGAGGCTGTGTGTTGTCCGAGGAGGCGGACCGC 521
Zebrafish
AGTCCCGACTTCAGAAAAGCCTTAAAGAGGCTGTGTGTTGTCCGAGGAGGCGGACCGC 1000

Fathead
AGGTGCACGTGAGTCGTGCGATCTGTCGGCTGCACCGGGGTTATGTGAAC TCAATG 501
Zebrafish
AGGTGCACGTGAGTTCGTGCGATCTGTCGGCTGCACCGGAGGCTTTGGGAAC TCGATG 1060

Fathead
GAGCAGAGCATGCTCGGGACCTGGTGGACTGTAACGGCAGGACAGCCGCGACTGCAGT 641
Zebrafish
GAGCAGAGTATGCTCGGGACCTGGTGGACTGTAACGGCAGGACAGCAGCGACTGCAGC 1120
```



Fish (2)

AstraZeneca, UBRUN

(2) The measured and estimated fish plasma concentrations at the LOEC in the fish chronic test are comparable with the human therapeutic plasma concentration

(3) Determination of plasma exposure ratio (ER)

$$ER = 1000 \mu\text{g/L} / 0.02 \mu\text{g/L} = 50000$$

(FPC_{e, PEC}: fish exposed to PEC ~ 70 ng/L)

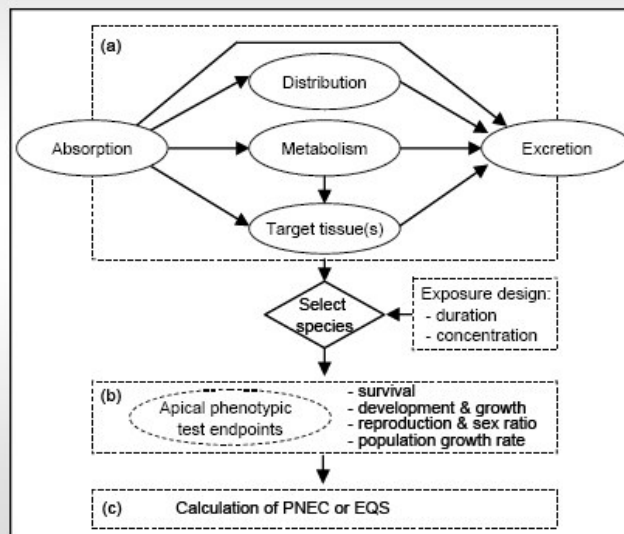
(4) The likelihood for chronic effects in fish is low since $ER > 1000$



Fish (3)

AstraZeneca, UBRUN

ADME Responses vs. Population Effects



a) physico-chemical properties & mammalian MOA information

b) guidance on design of fish chronic tests

c) data for risk assessment

Hutchinson (2007)

Environmental Risk Assessment (1)

All Partners

To prepare a scientific opinion paper on how to improve ERA of pharmaceuticals (targeted risk assessment)

The draft version of the opinion paper should be ready by end of Nov 2007

To develop a web-based data base to support environmental risk assessment for pharmaceuticals

See PharmaEcoBase:
<http://pharmaecobase.lyon.cemagref.fr/index.php>



Environmental Risk Assessment (2)

All Partners

To develop preliminary ERAs for the case study pharmaceuticals atenolol, fluoxetine and ivermectin

The work is not yet completed, however ...

For atenolol, no concern was established

For fluoxetine, the recommended guideline-driven testing approach might not be protective for the environment

For ivermectin, concern for aquatic crustaceans and dung organisms is demonstrated; non-standardised higher tier studies required



Thanks to

- **The European Union** (contract N° 511135)

- **ERAPharm partners**

AstraZeneca

Brunel University (UBRUN)

Federal Institute of Hydrology (BfG)

Cemagref

University of York (UoY)

Danish Pharmaceutical University (DFU)

Eawag

Geotechnisches Institut AG (GI AG)

Utrecht University (UU)

INIA

National Environmental Research Institute (NERI)

Umweltbundesamt, Dessau (UBA)

Canadian Water Network (CWN)

Co-ordination: ECT Oekotoxikologie GmbH



- **ERAPharm stakeholders**

Åke Wennmalm

Alex Tait

Andreas Hartmann

Birgit Höger

Andrew Beck

Jean-Louis Rivière

Jürg Oliver Straub

Mária Szabó

Reinhard Länge

Steen Kristensen

Tatiana Boucard



Annex VII**Belasting met N uit dierlijke mest per ha in 2005 per
landbouwgebied, bron: CBS (2007)**

Regio's	belasting kg N/ha
De Marne (=gelijk aan gemeente De Marne)	86
Centraal weidegebied in Groningen	199
Oostelijke bouwstreek in Groningen	136
Westerwolde en Groninger Veenkoloniën	138
Groninger zuidelijk Westerkwartier	222
Oostelijk Hogeland	117
Noordelijk Friesland	176
Weidestreek in Friesland	245
De Wouden	231
Eilanden	77
Weidegebied van het Noorderveld	188
Smilde en Centraal zandgebied in Drenthe	186
Zuidwestelijk weidegebied in Drenthe	224
Zuidelijk zandgebied in Drenthe	194
Drentse Veenkoloniën en Hondsrug	147
Weidegebied in Overijssel	221
Noordoost Overijssel	221
Twente	245
Salland	252
Noordoostelijke Polder	94
Zuidelijke IJsselmeerpolders	125
Oostelijke Veluwe	213
IJsselstreek	226
Zuidelijk Gelderland	202
Oostelijke Betuwe en Nijmegen	163
Veluwezoom en Betuwe	176
Bommelerwaard	206
Westelijke Veluwe	279
Achterhoek	249
Kromme Rijn-streek en Heuvelrug	241
Westelijk weidegebied in Utrecht	251
Centraal tuinbouwgebied in Utrecht	197
Eemland	240
Zandgebied in Utrecht	300
Wieringen en Wieringermeer	97
Haarlemmermeer	86
Amstelland en Aalsmeer	129
Texel en Land van Zijpe	109
West-Friesland en omgeving	146
Waterland + NH Droogmakerijen	179
't Gein en Gooiland	223
Kennemerland	164
Voorne-Putten en Hoeksche Waard	93
Rotterdam en omgeving	98
Goeree-Overflakkee	118
Westelijk Rijnland	220
Boskoop en Rijnveld	168
Krimpenerwaard en Oostelijk Rijnland	241
Alblasserwaard en Vijfherenlanden	247
Bollenstreek	122
Westland en ZH Droogmakerijen	126
Noordelijk Zeeland	100
Walcheren en Zuid-Beveland	96
Zeeuwsch-Vlaanderen	84

Noordwesthoek	126
Westelijke Langstraat	218
Biesbosch	119
Oostelijke Langstraat	213
Westelijke Zandgronden	173
Land van Breda	196
De Kempen	283
Midden Noord-Brabant	287
Maaskant en Land van Cuijk	306
Westelijk Peelgebied	340
Noord-Limburg	233
Zuid-Limburg	157

Annex VIII
**Belasting met rundveemest (rvm) en kalvermest (km) en oppervlakte
graslanden en hoeveelheid dunne rundermest (rm) per ha per
landbouwgebied, bron: CBS (2007)**

Regio's	Grasland ha	Dun. rvm ton	Vast. rvm ton	Dun. km ton	Dun rm ton/ha
Totaal Nederland	980359	49896936	1061487	2248545	50.9
De Marne (=gelijk aan gemeente De Marne)	2318	113713	581	6	49.1
Centraal weidegebied in Groningen	23798	1022242	16849	1279	43.0
Oostelijke bouwstreek in Groningen	13359	681878	5887	24688	51.0
Westerwolde en Groninger Veenkoloniën	4833	234490	5040	12182	48.5
Groninger zuidelijk Westerkwartier	13185	521479	11991	10714	39.6
Oostelijk Hogeland	6266	311208	1883	4678	49.7
Noordelijk Friesland	32189	1403159	15848	13447	43.6
Weidestreek in Friesland	78853	3664058	24899	55979	46.5
De Wouden	73499	3305919	39095	85817	45.0
Eilanden	7093	90974	1995	3	12.8
Weidegebied van het Noorderveld	6277	264571	4984	18114	42.1
Smilde en Centraal zandgebied in Drenthe	15083	766221	11788	31089	50.8
Zuidwestelijk weidegebied in Drenthe	20779	1005761	23541	24100	48.4
Zuidelijk zandgebied in Drenthe	11560	601614	15162	27385	52.0
Drentse Veenkoloniën en Hondsrug	10571	473381	8582	20414	44.8
Weidegebied in Overijssel	49281	2386020	43834	103148	48.4
Noordoost Overijssel	16146	983913	16828	74051	60.9
Twente	52813	3199055	75173	174157	60.6
Salland	23495	1399409	28735	48185	59.6
Noordoostelijke Polder	3440	230539	1155	14061	67.0
Zuidelijke IJsselmeerpolders	7879	673565	3073	39894	85.5
Oostelijke Veluwe	17024	679665	33362	92478	39.9
IJsselstreek	11121	567116	14679	30307	51.0
Zuidelijk Gelderland	15324	706412	25718	32112	46.1
Oostelijke Betuwe en Nijmegen	1807	53738	3528	1845	29.7
Veluwezoom en Betuwe	24810	1018446	33215	58111	41.0
Bommelerwaard	6166	253013	7287	19224	41.0
Westelijke Veluwe	20397	990749	39172	333905	48.6
Achterhoek	59730	3695969	66150	63461	61.9
Kromme Rijn-streek en Heuvelrug	8060	397559	8148	12791	49.3
Westelijk weidegebied in Utrecht	34071	1546831	32165	10660	45.4
Centraal tuinbouwgebied in Utrecht	2450	84559	2492	263	34.5
Eemland	6486	276050	5327	6929	42.6
Zandgebied in Utrecht	7438	418191	5691	47706	56.2
Wieringen en Wieringermeer	2415	142701	1099	5317	59.1
Haarlemmermeer	941	28120	896	843	29.9
Amstelland en Aalsmeer	1299	45652	3094	222	35.1
Texel en Land van Zijpe	9829	354465	7693	5946	36.1
West-Friesland en omgeving	20705	868995	13069	2732	42.0
Waterland + NH Droogmakerijen	26475	875239	25900	3546	33.1
't Gein en Gooiland	5850	205945	6391	3734	35.2
Kennemerland	3328	118313	2898	827	35.6
Voorne-Putten en Hoeksche Waard	6709	181018	8694	3090	27.0
Rotterdam en omgeving	1654	37960	2107	356	23.0
Goeree-Overflakkee	2906	92758	3682	3445	31.9
Westelijk Rijnland	10341	471142	11767	2642	45.6
Boskoop en Rijnveld	2304	125178	2156	215	54.3
Krimpenerwaard en Oostelijk Rijnland	21349	899631	14623	14254	42.1
Alblasserwaard en Vijfherenlanden	23314	1073548	12187	9584	46.0
Bollenstreek	2157	122978	3185	592	57.0
Westland en ZH Droogmakerijen	6365	242514	8127	902	38.1

Noordelijk Zeeland	3803	145639	4543	6480	38.3
Walcheren en Zuid-Beveland	6392	232945	10675	4728	36.4
Zeeuwsch-Vlaanderen	5340	260242	21728	5446	48.7
Noordwesthoek	2430	146737	3542	6433	60.4
Westelijke Langstraat	6125	383832	8022	3769	62.7
Biesbosch	1517	63294	2233	841	41.7
Oostelijke Langstraat	7748	433621	16121	17409	56.0
Westelijke Zandgronden	7455	455310	20685	18349	61.1
Land van Breda	5302	340837	13510	16678	64.3
De Kempen	13490	1239768	23506	145602	91.9
Midden Noord-Brabant	16259	1221724	32431	80268	75.1
Maaskant en Land van Cuijk	13395	1120266	17892	101404	83.6
Westelijk Peelgebied	23410	2113389	43141	201417	90.3
Noord-Limburg	21511	1296134	48524	84089	60.3
Zuid-Limburg	10644	535573	33509	4201	50.3

Annex IX**Aantal dieren (melkvee en fokvee) en oppervlakte grasland en
aantal dieren per ha voor 2007. Bron: CBS (2007), mkvkw = melk- en
kalf, vlees- en weidekoeien; overig = overig melk- en fokvee**

Regio's	totaal aantal	mkvkw aantal	overig aantal	grasland are	totaal aantal/ha
Nederland	2598252	1468301	1129951	82070297	3.2
De Marne (Lbg)	6362	3699	2663	170111	3.7
Centraal weidegebied in Groningen (Lbg)	53138	31181	21957	2157079	2.5
Oostelijke bouwstreek in Groningen (Lbg)	36383	20962	15421	1028323	3.5
Westerwolde en Groninger Veenkol. (Lbg)	11864	6503	5361	336631	3.5
Groninger zuidelijk Westerkwartier (Lbg)	27827	15515	12312	1216226	2.3
Oostelijk Hoogeland (Lbg)	15817	9095	6722	471314	3.4
Noordelijk Friesland (Lbg)	77063	44195	32868	2929181	2.6
Weidestreek in Friesland (Lbg)	198300	116693	81607	7531697	2.6
De Wouden (Lbg)	173203	100911	72292	6689701	2.6
Eilanden (Lbg)	4608	2559	2049	349506	1.3
Weidegebied van het Noorderveld (Lbg)	13654	7603	6051	503328	2.7
Smilde & Centraal zandgeb. Drenthe (Lbg)	39177	22059	17118	1144994	3.4
Zuidwestelijk weidegeb. Drenthe (Lbg)	54016	29601	24415	1853002	2.9
Zuidelijk zandgebied in Drenthe (Lbg)	31949	17768	14181	868835	3.7
Drentse Veenkoloniën en Hondsrug (Lbg)	24938	13165	11773	639692	3.9
Weidegebied in Overijssel (Lbg)	127375	72074	55301	4631091	2.8
Noordoost Overijssel (Lbg)	52422	29427	22995	1364443	3.8
Twente (Lbg)	166481	93190	73291	4648576	3.6
Salland (Lbg)	72887	42478	30409	2223961	3.3
Noordoostelijke Polder (Lbg)	12456	7082	5374	153580	8.1
Zuidelijke IJsselmeerpolders (Lbg)	35265	20940	14325	428870	8.2
Oostelijke Veluwe (Lbg)	33850	18194	15656	1681292	2.0
IJsselstreek (Lbg)	29707	16173	13534	1082483	2.7
Zuidelijk Gelderland (Lbg)	34998	19090	15908	1327776	2.6
Oostelijke Betuwe en Nijmegen (Lbg)	2517	1341	1176	172291	1.5
Veluwezoom en Betuwe (Lbg)	51719	26816	24903	2315468	2.2
Bommelerwaard (Lbg)	12982	6761	6221	547150	2.4
Westelijke Veluwe (Lbg)	53313	28921	24392	1950286	2.7
Achterhoek (Lbg)	196908	108902	88006	5168508	3.8
Kromme Rijn-streek en Heuvelrug (Lbg)	24791	14029	10762	905339	2.7
Westelijk weidegebied in Utrecht (Lbg)	79517	49635	29882	3169039	2.5
Centraal tuinbouwgebied in Utrecht (Lbg)	4366	2189	2177	221898	2.0
Eemland (Lbg)	14496	8537	5959	619740	2.3
Zandgebied in Utrecht (Lbg)	18498	10335	8163	558951	3.3
Wieringen en Wieringermeer (Lbg)	7898	4371	3527	134895	5.9
Haarlemmermeer (Lbg)	1435	752	683	84340	1.7
Amstelland en Aalsmeer (- A'dam) (Lbg)	2457	1342	1115	117585	2.1
Texel en Land van Zijpe (Lbg)	15788	9271	6517	612852	2.6
West-Friesland en omgeving (Lbg)	46618	27289	19329	1318121	3.5
Waterland + NH Droogmak. (+ A'dam) (Lbg)	45352	26034	19318	2248843	2.0
't Gein en Gooiland (excl. A'dam) (Lbg)	10202	5983	4219	565995	1.8
Kennemerland (Lbg)	5417	2942	2475	293912	1.8
Voorne-Putten en Hoeksche Waard (Lbg)	9573	4817	4756	545120	1.8
Rotterdam en omgeving (Lbg)	1671	860	811	151876	1.1
Goeree-Overflakkee (Lbg)	4618	2616	2002	249552	1.9
Westelijk Rijnland (Lbg)	26751	15860	10891	1052856	2.5
Boskoop en Rijnveld (Lbg)	6047	3774	2273	222335	2.7
Krimpenerwaard en Oostel. Rijnland (Lbg)	42437	26547	15890	1967711	2.2
Alblasserwaard en Vijfherenlanden (Lbg)	55267	33953	21314	2214836	2.5
Bollenstreek (Lbg)	5509	3194	2315	286409	1.9
Westland en ZH Droogmak. (- R'dam) (Lbg)	11953	7332	4621	604559	2.0

Noordelijk Zeeland (Lbg)	7605	3928	3677	341901	2.2
Walcheren en Zuid-Beveland (Lbg)	11198	5897	5301	503387	2.2
Zeeuwsch-Vlaanderen (Lbg)	12327	6635	5692	403543	3.1
Noordwesthoek (Lbg)	7907	4244	3663	162144	4.9
Westelijke Langstraat (Lbg)	19910	10839	9071	379583	5.2
Biesbosch (Lbg)	3240	1782	1458	132646	2.4
Oostelijke Langstraat (Lbg)	22317	12375	9942	506918	4.4
Westelijke Zandgronden (Lbg)	23153	12340	10813	378156	6.1
Land van Breda (Lbg)	15701	8069	7632	259985	6.0
De Kempen (Lbg)	65613	35845	29768	540691	12.1
Midden Noord-Brabant (Lbg)	60512	32936	27576	936765	6.5
Maaskant en Land van Cuijk (Lbg)	56589	30784	25805	598904	9.4
Westelijk Peelgebied (Lbg)	110760	60076	50684	1160860	9.5
Noord-Limburg (Lbg)	64177	34454	29723	1208008	5.3
Zuid-Limburg (Lbg)	25403	13537	11866	824647	3.1

Annex X
Gebruik van vaste kippenmest en dunne varkensmest en de oppervlakte akkerbouw, het gebruik per ha voor verschillende gebieden in Nederland, bron: CBS (2007)

Regio's	snijmaïs ha	overig ha	vaste pluimvee- mest ton	dunne vleesvar- kensmest ton	dunne fokvar- kensmest ton	vaste pluimvee- mest ton/ha	dunne varkens- mest ton/ha
Totaal Nederland	235088	670536	848584	6588667	5063678	0.94	12.87
De Marne (= gemeente De Marne)	315	8085	7831	3825	1632	0.93	0.65
Centraal weidegebied in Groningen	1309	6224	13272	10442	6078	1.76	2.19
Oostelijke bouwstreek in Groningen	2670	34654	79901	104327	23606	2.14	3.43
Westerwolde en Groninger Veenkoloniën	1889	23386	33773	214157	41943	1.34	10.13
Groninger zuidelijk Westerkwartier	1357	309	1486	11338	7552	0.89	11.34
Oostelijk Hogeland	475	15084	31015	6958	2906	1.99	0.63
Noordelijk Friesland	2188	19065	25881	24669	21697	1.22	2.18
Weidestreek in Friesland	5734	2409	9380	65951	28621	1.15	11.61
De Wouden	9274	2870	6256	61900	46057	0.52	8.89
Eilanden	76	68	35	-	-	0.24	0.00
Weidegebied van het Noorderveld	1573	1896	2907	29773	9315	0.84	11.27
Smilde en Centraal zandgebied in Drenthe	4833	14078	21075	146333	43320	1.11	10.03
Zuidwestelijk weidegebied in Drenthe	5121	2966	3133	56970	34648	0.39	11.33
Zuidelijk zandgebied in Drenthe	4147	9172	7527	131658	40314	0.57	12.91
Drentse Veenkoloniën en Hondsrug	3585	37341	51379	367179	78502	1.26	10.89
Weidegebied in Overijssel	8163	3091	6369	102706	83008	0.57	16.50
Noordoost Overijssel	6860	8542	7280	138299	100287	0.47	15.49
Twente	22191	5862	4724	240050	265690	0.17	18.03
Salland	7587	4125	4837	130603	138924	0.41	23.01
Noordoostelijke Polder	853	32350	56476	94688	18897	1.70	3.42
Zuidelijke IJsselmeerpolders	2823	41709	89159	163700	36802	2.00	4.50
Oostelijke Veluwe	3325	1361	13781	44700	46150	2.94	19.39
IJsselstreek	2860	963	1204	43653	29414	0.31	19.11
Zuidelijk Gelderland	4064	5967	3866	112617	112741	0.39	22.47
Oostelijke Betuwe en Nijmegen	343	1329	188	22846	9361	0.11	19.26
Veluwezoom en Betuwe	4129	10748	7258	68672	106470	0.49	11.77
Bommelerwaard	1148	1381	1471	34299	16585	0.58	20.12
Westelijke Veluwe	7369	1398	17109	128864	133112	1.95	29.88
Achterhoek	22727	12646	8707	394331	422026	0.25	23.08
Kromme Rijn-streek en Heuvelrug	1483	1729	714	34060	38988	0.22	22.74
Westelijk weidegebied in Utrecht	2306	1089	742	60381	43066	0.22	30.47
Centraal tuinbouwgebied in Utrecht	134	236	280	4639	2918	0.76	20.42
Eemland	613	202	934	13360	14527	1.15	34.22
Zandgebied in Utrecht	1993	425	167	44969	26396	0.07	29.51
Wieringen en Wieringermeer	641	13507	16125	49440	1239	1.14	3.58
Haarlemmermeer	143	6975	8090	39598	4347	1.14	6.17
Amstelland en Aalsmeer	90	1117	240	2482	1842	0.20	3.58
Texel en Land van Zijpe	941	13052	8509	25897	8119	0.61	2.43
West-Friesland en omgeving	1277	15754	4669	16291	9061	0.27	1.49
Waterland + NH Droogmakerijen	1110	4208	3447	26688	9024	0.65	6.72
't Gein en Gooiland	169	210	1479	11179	6831	3.90	47.52
Kennemerland	181	868	347	1356	896	0.33	2.15
Voorne-Putten en Hoeksche Waard	610	22827	10727	157708	23298	0.46	7.72
Rotterdam en omgeving	86	2446	1187	13783	4570	0.47	7.25
Goeree-Overflakkee	445	13194	9571	89289	37206	0.70	9.27
Westelijk Rijnland	676	2577	1702	13085	20115	0.52	10.21
Boskoop en Rijnveld	170	1781	1992	-	659	1.02	0.00
Krimpenerwaard en Oostelijk Rijnland	886	352	-	35289	14799	0.00	40.46
Alblasserwaard en Vijfherenlanden	1206	816	846	29683	18906	0.42	24.03

Bollenstreek	35	3336	214	2700	5017	0.06	2.29
Westland en ZH Droogmakerijen	337	9002	7865	34837	8080	0.84	4.60
Noordelijk Zeeland	906	25325	19476	178735	36241	0.74	8.20
Walcheren en Zuid-Beveland	1249	29870	29916	148753	35744	0.96	5.93
Zeeuwsch-Vlaanderen	1858	42098	67628	92124	19021	1.54	2.53
Noordwesthoek	961	17179	17790	118486	39899	0.98	8.73
Westelijke Langstraat	2478	5150	5209	79206	54577	0.68	17.54
Biesbosch	264	4702	5822	32843	7856	1.17	8.20
Oostelijke Langstraat	2823	4676	4772	74897	55856	0.64	17.44
Westelijke Zandgronden	3846	11498	5332	126960	66623	0.35	12.62
Land van Breda	2472	3606	665	30549	35699	0.11	10.90
De Kempen	11515	12787	8364	270382	310068	0.34	23.88
Midden Noord-Brabant	10270	8335	12737	219167	281074	0.68	26.89
Maaskant en Land van Cuijk	9483	10582	8236	287745	342090	0.41	31.39
Westelijk Peelgebied	18240	15792	20407	462919	818129	0.60	37.64
Noord-Limburg	10593	39220	42859	625860	663874	0.86	25.89
Zuid-Limburg	3615	14936	2666	183841	91365	0.14	14.84

Annex XI Bepaling van effectparameters

1. Algemeen

Een aantal onderzoeksvragen van dit project richt zich op de potentiële risico's van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu, hoe deze effecten kunnen worden gemeten en welke knelpunten zich daarbij voordoen. Het vaststellen van welke de mogelijke te verwachten negatieve effecten zijn van een bepaalde activiteit is het terrein van de hazard assessment. In deze Annex is hiervoor een aanzet gegeven.

Bij de hazard assessment van diergeneesmiddelen in het terrestrisch milieu zijn de volgende aspecten van belang:

- welke diergeneesmiddelen zijn van belang?
- welk terrestrische ecosystemen zijn van belang?
- welke ecologische effecten in deze terrestrische ecosystemen zijn van belang?

Het gaat bij de hazard assessment niet om het vaststellen van het precieze blootstellingsniveau van diergeneesmiddelen in het milieu, dat is het terrein van de exposure assessment. Wel is het van belang dat het diergeneesmiddel in het terrestrisch milieu terecht kan komen.

2. Welke diergeneesmiddelen zijn van belang?

Zoals uit Hoofdstuk 2 blijkt, zijn er ca. 2000 diergeneesmiddelen in Nederland toegelaten, die gebaseerd zijn op ca. 500 werkzame stoffen. Deze middelen zijn in te delen in een aantal hoofdgroepen, zoals antibiotica, antiparasitica, hormonen, vitamines e.d. Diergeneesmiddelen zijn stoffen die reeds in een lage dosering een hoge specifieke biologische activiteit hebben, die uiteraard heel verschillend is voor de verschillende typen geneesmiddelen. Centraal in de benadering is de overweging dat het werkingsmechanisme van het middel de non-target groep bepaalt. De volgende drie groepen hierin worden onderscheiden.

Een eerste selectie criterium is of geneesmiddelen ziekteverwekkers bestrijden, zoals de antibiotica en de antiparasitica. Deze middelen kunnen buiten de dieren waarin ze worden toegepast ook vergelijkbare groepen in het terrestrisch milieu treffen. Zo worden coccidiostatica gebruikt voor de bestrijding van ziekteverwekkende protozoën als bijv. Eimeria in pluimvee. Ook de protozoën in de bodem, die een belangrijke functie hebben in de begrazing van de bodemmicroflora, zouden gevoelig kunnen zijn voor coccidiostatica. Een bijzonder aspect van het gebruik van deze groep van diergeneesmiddelen is de ontwikkeling van resistentie ertegen. Dit verschijnsel zou ook in het terrestrisch milieu kunnen optreden.

Een tweede selectie criterium hangt samen met het specifieke farmacologische werkingsmechanisme van de diergeneesmiddelen, zoals de hormonen. Het is aannemelijk dat ook andere gewervelde dieren (zoogdieren, vogels, vissen) hiervoor gevoelig zouden kunnen zijn.

Een derde selectie criterium zijn de onverwachte effecten, zoals bijv. het effect van het diergeneesmiddel diclofenac op de gieren in Pakistan (Oaks et al., 2004 etc.). Het gaat dan om effecten op andere groepen en andere werkingsmechanismen in deze andere groepen dan verwacht. Andere bekende voorbeelden zijn de herbicidewerking van een aantal antibiotica of de insecticidewerking van een aantal ontwormingsmiddelen, zoals ivermectine.

3. Welke terrestrische ecosystemen zijn van belang?

De belangrijkste route waarop diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu terecht kunnen komen is die via de mest, zoals uiteengezet in de voorgaande paragraaf. Dat betekent dat met name akkers en weilanden hiermee belast kunnen worden. Ook dieren in natuurgebieden die gebruikt worden voor het beheer van de natuurgebieden, kunnen (moeten?) worden behandeld met diergeneesmiddelen, zoals blijkt uit de enquête van Lahr (2007) naar het gebruik van ontwormingsmiddelen voor het vee in

natuurterreinen in Nederland. Hiermee zijn drie typen ecosystemen van belang voor de hazard assessment:

- weilanden;
- akkers;
- graslanden in natuurgebieden.

Voor de weilanden zijn twee subroutes van belang: 1) de mest van grazende dieren die op het grasland valt en 2) de mest vanuit de opslag die in de bodem van het weiland wordt verwerkt.

De afbraak van mest van grazend vee kent een heel eigen successie van verschillende ongewervelde groepen organismen die een bijdrage leveren aan de afbraak/decompositie van de mest. Vooral insecten (vliegen, kevers), wormen (regenwormen en nematoden) en schimmels en bacteriën spelen hierin een grote rol. De restanten van de afbraak spoelen in de bodem als nutriëntenbron voor planten en bodemmicroflora. De mestfauna in graslanden speelt mogelijk een belangrijke rol voor grotere dieren in de voedselketen, zoals (weide)vogels, zoals de veldleeuwerik en de grutto, en zoogdieren (spitsmuizen bijv.). Bij de verwerking van dierlijke mest in de graslandbodem wordt het eerste deel van de mestsuccesie en afbraak geheel overgeslagen en komen de stoffen direct ter beschikking van planten en bodemfauna en -microflora. Een speciaal onderdeel van de agrarische graslanden zijn de slootkanten, waarin vele bijzondere plantensoorten kunnen voorkomen. Bemesting door grazende dieren of door mestinjectie van slootkanten is mogelijk minder relevant, maar in de praktijk worden deze slootkanten toch vaak bemest, ondanks dat het minder efficiënt is uit oogpunt van productie en natuur.

De verwerking van dierlijke mest in de akkerbodem is gelijk aan die in de graslandbodem, echter de hoeveelheid bodemfauna is minder en alleen akkerbouwgewassen en onkruiden kunnen profiteren van de meststoffen. Op de akker leven een aantal belangrijke doelsoorten, met name vogels, zoals Patrijs, Veldleeuwerik en Gele kwikstaart.

Zowel voor weilanden, als voor akkers geldt, dat er sprake is van regionale variatie, in het bijzonder de bodemsoort en landschap zijn sterk bepalend voor deze variatie.

In geval van bemesting door begrazing van natuurgebieden geldt hetzelfde als voor de beschrijving van de weilanden, echter de variatie in typen graslanden is veel groter: van droge duingraslanden, tot zoute en brakke kwelders, natte hooigraslanden en uiterwaarden. In de natuurgebieden is een “gezonde” afbraak van de mest van grotere runderen mogelijk een belangrijke voedselbron voor een reeks van zoogdieren (bijv. Das) en vogels (bijv. Grauwe klauwier).

4. Welke ecologische effecten zijn van belang?

Uit de beschrijving van de verschillende (typen) diergeneesmiddelen en de verschillende typen terrestrische ecosystemen waarin deze diergeneesmiddelen terecht kunnen komen, kunnen de verwachte negatieve ecologische effecten op het ecosysteem worden afgeleid. Hierbij is het van belang om onderscheid te maken tussen directe en indirecte effecten, tussen acute en chronische effecten en tussen effecten op individuele soorten en op de structuur en processen in ecosystemen.

Er zijn directe toxische effecten te verwachten op:

- bodem- en mestmicroflora van de antibiotica;
- regenwormen en nematoden in mest en bodem van de antiparasitica;
- andere groepen, zoals de protozoën, van andere groepen diergeneesmiddelen die ziektenverwekkers bestrijden, zoals de coccidiostatica;
- mogelijk zijn er herbicide effecten op planten van antibiotica ook het gevolg van directe toxische effecten.

De bekendste directe toxische effecten zijn de acute korte termijn effecten. Chronische effecten zijn effecten van een langdurige blootstelling aan veelal lage concentraties van toxische stoffen. In het algemeen zijn chronische effecten veel minder goed bekend. Het is aannemelijk dat bij diergeneesmiddelen de chronische effecten wel eens veel belangrijker kunnen zijn dan de acute effecten, gezien het continue gebruik van diergeneesmiddelen in de landbouw en het feit dat veel mest

door inwerking in de bodem wordt verdund. Chronische effecten hangen niet alleen samen met het continue gebruik en input van diergeneesmiddelen maar mogelijk ook met de persistentie ervan.

Indirecte toxische effecten zijn het gevolg van de directe effecten, maar deze zijn in het algemeen veel minder goed bekend:

- in hoeverre zou de herbicide werking op planten van antibiotica ook niet een indirect effect kunnen zijn via de aantasting van rhizosfeer?
- de negatieve gevolgen van de ontwormingsmiddelen op de mestfauna zou een negatief effect kunnen hebben op de voedselbeschikbaarheid voor die soorten die in belangrijke mate gebruik maken van de mestfauna als voedselbron, zoals weidevogels, zoals Veldleeuwerik, Grutto of doelsoorten in natuurgebieden;
- de mogelijke negatieve effecten van coccidiostatica op de protozoën in de bodem, zou tot een grotere bodemactiviteit kunnen leiden van de bacteriële gemeenschap in de bodem, omdat deze minder begraaasd worden.

Tenslotte, zijn naast de effecten op individuele soorten of groepen van soorten ook de ecosysteemeffecten van belang. Gebruik van antibiotica kan tot een afname van bacteriën en een toename van schimmels leiden, een effect op de ecosysteemstructuur. Ook de resistentieontwikkeling tegen bepaalde antibiotica zou tot een verschuiving in de gemeenschap van de bodemmicroflora kunnen leiden als bepaalde groepen micro-organismen beter in staat zijn om de resistentie te verwerven dan andere groepen. Al deze effecten op de ecosysteemstructuur kunnen negatieve effecten hebben op ecosysteemprocessen, als bijv. de afbraak van mest en op life support functies of ecosysteemdiensten, zoals bodemvruchtbaarheid. Een ander belangrijk ecosysteemeffect zijn de voedselketeneffecten. Hierbij gaat het enerzijds om door vergiftiging en anderzijds om indirecte effecten op delen van de voedselketen die doorwerken in de rest van de voedselketen.

5. Parameters en knelpunten

Uit de voorgaande beschrijvingen komen de relevante parameters voor een risico-evaluatie naar voren. Deze is dus afhankelijk van het type diergeneesmiddel en van het type ecosysteem waar het diergeneesmiddel in terecht kan komen. Voor een aantal parameters zijn al gestandaardiseerde testen ontwikkeld en worden al toegepast in het kader van de toelatingsprocedure van diergeneesmiddelen (zie Hoofdstuk 2), zoals bijv. effecten op planten, effecten op regenwormen en effecten op microbiologische processen als nitrificatie. Een aantal andere testen is in ontwikkeling, waarbij met name de aandacht uitgaat naar de insecticide werking van ontwormingsmiddelen op insecten in mest

Annex XII Maximale concentraties antibiotica per kg dier (mg /kg.j) en kg dierlijke mest

		melk- koeien	kalveren+ koeien	vlees- varkens	zeugen+ biggen	vlees- kuikens
penicillines	- cloxacilline		3.8	-	-	-
	- benzylpenicilline	-	2.7	2.2	6.1	-
	- ampicilline	-	5.8	-	22.8	-
	- amoxicilline	-	-	-	101.2	54.6
combinaties	- dihydrostreptomycin					
	-benzylpenicilline-nafcilline	1.7	-	-	-	-
	- neomycine-benzylpenicilline	6.5	1.1	-	-	-
	- amoxicilline-clavulaan zuur	3.1	-	-	-	-
sulfonamides	- trimet(h)oprim sulfadiazine	-	-	30.5	113.3	-
	- trimet(h)oprim sulfamethoxazol(e)	-	-	16.3	129.0	122.9
tetracyclines	- oxytetracycline	-	34.0	206.7	232.8	292.5
	- doxycycline	-	-	64.6	38.0	190.1
quinolonen	- flumequine	-	-	-	-	56.2
cephalosporines	- ceftiofur		-	0.2	-	-
	-					
overige antibiotica		29.5	20.2	59.8	182.2	117.0
totaal/dier.jaar		44.7	64.1	380.1	825.3	833.2
kg mest/j.dier		13000	6000	1200	5100	20
kg/dier.j		600	525	232	820	14.8
kg mest/kg dier. j		21.7	11.4	5.2	6.2	1.4
aantal dier/j.		1	1	2	25	4
big					24	
antibiotium mg/kg mest		2.1	5.6	73.5	132.7	616.6
antibioticum mg/kg mest winterhalfjaar		4.1	11.2	73.5	132.7	616.6
antibioticum mg/kg mest ¼ j (geen beweiding)		8.2	22.4	147.0	132.7	616.6
antibioticum mg/kg mest ¼ j (dagbeweiding)		4.1	11.2	147.0	132.7	616.6
gift		25 ton/v	25 ton/v	30 ton/v	30 ton/v	4.5 ton/v
PEC bodem mg/kg 5 cm diep 100% vermengd		0.069	0.187	2.940	5.308	3.700
max voorjaarsgift 5 cm diep 25% vermengd		0.275	0.748	11.758	21.231	14.798
10 cm diep 100% vermengd		0.034	0.094	1.470	2.654	1.850
10 cm diep 25% vermengd		0.137	0.374	5.879	10.165	7.399
gift		90 ton/j	90 ton/j	40 ton/j	40 ton/j	
PEC bodem mg/kg 5 cm diep 100% vermengd		0.247	0.673	3.919	7.077	
max mestgift/j. 5 cm diep 25% vermengd		0.989	2.693	15.678	28.308	
10 cm diep 100% vermengd		0.124	0.337	1.960	3.538	
10 cm diep 25% vermengd		0.495	1.347	7.839	14.254	
EU berekening	gewicht/dier.jaar	400	450	195	240	9
	aantal dier/jaar	1	1	3	1	9
	N kg/dier.jaar	60	35	7.5	26	0.25
	stalfactor (%tijd in stal)	0.5	0.5	1	1	1
PEC bodem mg/kg		0.143	0.374	2.240	1.727	6.799

Annex XIII Aantal diergeneesmiddelen gebruikt voor de bepaling van de doseringen

Antibioticum	aantal diergeneesmiddelen met werkzame stof	relevante diergroep	bruikbare doseringsinfo
penicillines			
- cloxacilline	11	8	8
- benzylpenicilline	37	24	3
- ampicilline	39	27	27
- amoxicilline	84	25	24
combinaties			
- dihydrostreptomycin- benzylpenicilline-nafcilline	4	4	1
- neomycine-benzylpenicilline	17	4	1
- amoxicilline-clavulaan zuur	20	2	2
sulfonamides			
- trimet(h)oprim sulfadiazine	45	26	26
- trimet(h)oprim sulfamethoxazol(e)	18	16	16
tetracyclines			
- oxytetracycline	56	45	45
- doxycycline	39	20	20
fluorchinolonen			
- flumequine	8	8	8
cephalosporines			
- ceftiofur	4	4	3

Informatie voor Tab. 9.

Voor elke antibioticum is het aantal diergeneesmiddelen met de betreffende stof vermeld, alsmede het aantal relevante (voor de geselecteerde diergroepen, dus geen honden e.d.) en het aantal diergeneesmiddelen dat bruikbare doseringsinformatie bevatten.