



Monitoringstrategie Diergeneesmiddelen

Handleiding

Onderdeel KIWK-project Diergeneesmiddelen

KIWK IN HET KORT

In de Kennisimpuls Waterkwaliteit werken Rijk, provincies, waterschappen, drinkwaterbedrijven en kennisinstituten aan meer inzicht in de kwaliteit van het grond- en oppervlaktewater en de factoren die deze kwaliteit beïnvloeden. Daarmee kunnen waterbeheerders de juiste maatregelen nemen om de waterkwaliteit te verbeteren en de biodiversiteit te vergroten.

In het programma brengen partijen bestaande en nieuwe kennis bijeen, en maken ze deze kennis (beter) toepasbaar voor de praktijk. Hiermee verstevigen ze de basis onder het waterkwaliteitsbeleid. Het programma is gestart in 2018 en duurt vier jaar. Het wordt gefinancierd door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, STOWA, waterschappen, provincies en drinkwaterbedrijven. Kennisimpuls Waterkwaliteit. Beter weten wat er speelt en wat er kan.

Colofon

Titel:	Monitoringstrategie Diergeneesmiddelen – handleiding
Opdrachtgever	Kennisimpuls Waterkwaliteit
Auteurs :	Stefan Kools (KWR), Joachim Rozemeijer (Deltares),
Met medewerking van:	Tessa Pronk (KWR), Renske Hoondert (KWR) en Nanette van Duijnhoven (Deltares) en inbreng vanuit de gebruikerscommissie
Kwaliteitsborging:	Thomas ter Laak (KWR), Anja Derksen (AD eco advies),
Vormgeving:	KIWK
Datum:	1 mei 2022
Contactgegevens:	Email: stefan.kools@kwrwater.nl Telefoon: +31 30 6069539
Copyright:	De informatie uit dit rapport mag worden overgenomen, mits met bronvermelding. De in het rapport ontwikkelde, dan wel verzamelde kennis is om niet verkrijgbaar.
Disclaimer:	Deze uitgave is met de grootst mogelijke zorg samengesteld. Niettemin aanvaarden de auteur(s) en de uitgever geen enkele aansprakelijkheid voor mogelijke onjuistheden of eventuele gevolgen door toepassingen

Inhoud

1 Inleiding	5
Leeswijzer	5
Achtergrond.....	5
Doel.....	6
2 Beleidsvragen en informatiebehoefte als start van de monitoringscyclus	7
3 Selectie werkzame stoffen in diergeneesmiddelen	9
Uitgangspunten	9
Stofselectie	10
Overzicht.....	12
4 Meetlocaties en meetmomenten	13
Achtergrond.....	13
Meetlocaties	14
Bestaande meetnetten en brononderzoek.....	15
Meetmomenten	16
5 Overige overwegingen	16
Analysemogelijkheden.....	16
Bemonstering met passieve sampling	17
Grondwater	18
6 Conclusies	20
Referenties.....	22

1 Inleiding

Leeswijzer

We gaan in deze memo achtereenvolgens in op de belangrijkste aspecten van een monitoringstrategie. In eerste instantie richten we ons op de achtergronden (dit hoofdstuk), de beleidsvragen die uit de landelijke enquête naar voren kwamen en de consequenties daarvan voor de monitoringstrategie (hoofdstuk 2). Vervolgens gaan we in hoofdstuk 3 in op de selectie of prioritering van te meten stoffen op basis van hun voorkomen, overschrijdingen van signaleringswaarden in drinkwateren de mogelijke milieurisico's in Nederlands oppervlaktewater. Hoofdstuk 4 gaat in op de keuze voor meetlocaties en meetmomenten. In hoofdstuk 5 komen enkele overige overwegingen aan bod, zoals de meetbaarheid van diergeneesmiddelen. Hier wordt specifiek aandacht gegeven aan grondwater. Tenslotte volgen de conclusies en aanbevelingen.

Achtergrond

Om de chemische waterkwaliteit in beeld te brengen worden stoffen in het milieu gemonitord. Traditioneel gaat het om stofgroepen als gewasbeschermingsmiddelen of metalen. De afgelopen jaren is de aandacht voor andere stofgroepen toegenomen, onder andere de stofgroep geneesmiddelen. Zo is onderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van resten van humane geneesmiddelen vanwege zorgen over ecologische effecten, risico's voor de humane gezondheid bijvoorbeeld via drinkwater en de ontwikkeling van antibiotica resistentie (Kools et al., 2013, Evenblij et al., 2016, Moermond et al., 2016 en Schmitt et al., 2017). Vanuit deze onderzoeken is het inzicht gekomen dat de emissies van geneesmiddelen moeten worden beperkt. Om die reden is aanvullend onderzoek geïnitieerd en zijn maatregelen genomen, zoals de ketenaanpak geneesmiddelen vanuit de Nederlandse overheid (Rijksoverheid, 2018).

Het onderzoek aan diergeneesmiddelen is min of meer parallel uitgevoerd aan het onderzoek naar humane geneesmiddelen. Een belangrijke bevinding was dat gegevens van stoffen in diergeneesmiddelen slecht ontsloten zijn (Rougoor et al., 2016). Later onderzoek bevestigt het vermoeden dat, net als bij humane geneesmiddelen, de milieurisico's van diergeneesmiddelen niet uit te sluiten te zijn (Lahr et al., 2019). In deze laatste studie is de kennis over diergeneesmiddelen samengebracht en deze wordt hierna ook omschreven als 'de Kennissynthese'.

De kennis van diergeneesmiddelen is verspreid over verschillende instanties en onderzoek wordt door diverse partijen uitgevoerd. Bij verschillende partijen, zoals drinkwaterbedrijven, waterschappen en provincies is in de loop der jaren al gewerkt aan een meetstrategie voor het in kaart brengen van allerhande stoffen in water (bijvoorbeeld Vissers & Van Gelderen, 2021, Sjerps et al., 2021, van Loon et al., 2020, Kools et al., 2019). Echter, van een gecoördineerde strategie voor diergeneesmiddelen is tot nu toe geen sprake.

Uit de Kennissynthese (Lahr et al., 2019) blijkt bovendien dat specifiek op diergeneesmiddelen gerichte metingen in het watermilieu nog altijd schaars zijn. In het oppervlaktewater is vrijwel niet gericht naar diergeneesmiddelen gezocht, maar worden ze wel incidenteel aangetroffen en zijn milieurisico's ook aangetoond. Verder is een groot aantal diergeneesmiddelen nog nooit in individuele studies of in structurele meetprogramma's opgenomen. De hoogste concentraties worden gevonden in kleinere wateren, zoals kleine riviertjes en sloten.

Doel

Het doel van deze notitie is om de huidige kennis rondom diergeneesmiddelen te vertalen naar een algemene handleiding voor Nederlandse oppervlaktewaterkwaliteitsbeheerders om te komen tot een monitoringstrategie.

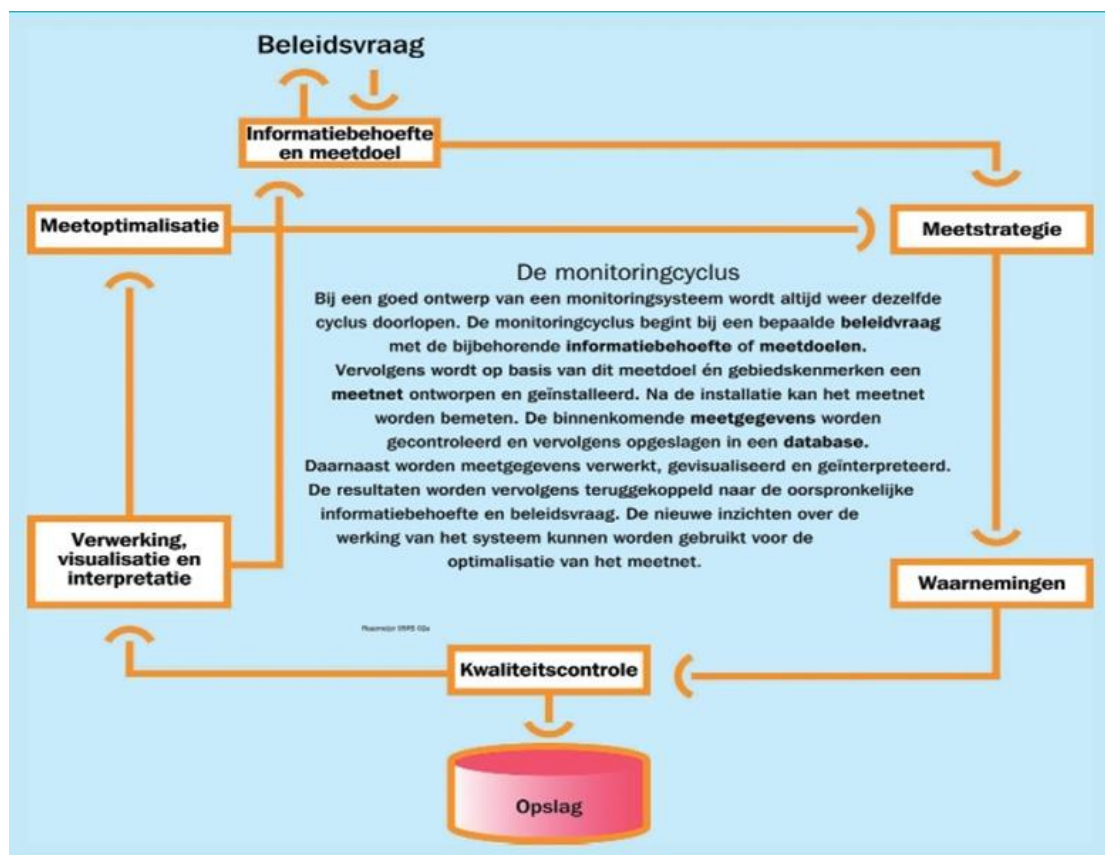
Aan de basis van deze handleiding staat (1) het resultaat van een enquête over beleidsvragen en (2) de beschikbare kennis over de verspreiding, het gebruik en het gedrag van diergeneesmiddelen. Ook de nieuwe inzichten uit de andere onderdelen van het diergeneesmiddelen-project in kader van de Kennisimpuls Waterkwaliteit geven invulling aan de meetstrategie. Een deel van de werkzame stoffen in diergeneesmiddelen worden ook in akkerbouw en (glas)tuinbouw toegepast als gewasbeschermingsmiddel. Andere werkzame stoffen komen ook in humane geneesmiddelen voor.

Voor werkzame stoffen in diergeneesmiddelen is kennis verzameld over de stoffeigenschappen waarmee vanuit het gebruik de verspreiding kan worden gemodelleerd. Metingen zijn ook waardevol om deze modellen te valideren en te verbeteren. Tot slot komt de kennis over de milieurisico's steeds meer in beeld. Al deze informatie levert belangrijke sturende factoren in het opstellen van een monitoringstrategie voor de groep werkzame stoffen in diergeneesmiddelen.

Deze handleiding monitoringstrategie is geschreven om Nederlandse waterbeheerders en andere betrokken partijen handvatten te geven voor de monitoring van stoffen uit diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Voor de invulling van specifieke regionale monitoringsprogramma's is een regionale detaillering nodig van beleidsvragen en informatiebehoeften. De handleiding kan als startpunt dienen voor de strategie en het ontwerp van regionale monitoringsprogramma's voor diergeneesmiddelen.

2 Beleidsvragen en informatiebehoefte als start van de monitoringscyclus

Omdat de meetstrategie start vanuit een beleidsvraag, is in beeld gebracht welke vragen leven bij de gebruikersgroep van dit project. De combinatie van deze beleidsvragen en de bestaande kennis vormen de uitgangspunten van deze handleiding meetstrategie. Overigens is veel van de informatie over de stoffen ook van belang bij de verwerking, visualisatie en interpretatie van meetgegevens om zo de monitoring verder vorm te geven. Bij een goed meetnet is sprake is van een optimalisatie en worden steeds dezelfde stappen doorlopen zodat sprake is van een monitoringscyclus (zie Figuur 1). Dit betekent dat na de verwerking van de eerste waarnemingen wordt nagegaan of de beleidsvragen met voldoende zekerheid te beantwoorden zijn en of er aanpassingen in de meetstrategie nodig zijn (meetnetoptimalisatie).



Figuur 1: De monitoringcyclus (Rozemeijer et al., 2005)

Vanuit het KIWK Diergeneesmiddelen-project is met een gebruikersgroep samengewerkt aan het vaststellen van beleidsvragen, de motivatie van deze vragen, de informatiebehoefte en de daarbij behorende meetbehoefte. Voor de inventarisatie van deze beleidsvragen is een online enquête opgesteld en in deze handleiding beschrijven we de belangrijkste uitkomsten. De respondenten waren vertegenwoordigers van waterschappen (14x), provincies (7x) en drinkwaterbedrijven (8x). In de eindrapportage van het project diergeneesmiddelen staan de details van deze enquête (Kools et al., 2022).

De enquête laat zien dat de groep die is bevroegd geen grote acute problemen verwacht van de diergeneesmiddelen. Wel laat de uitkomst zien dat men extra aandacht wil hebben voor deze groep stoffen omdat nog veel onduidelijk is. De top 5 beleidsvragen die uit de enquête naar voren komen zijn:

1. Welke diergeneesmiddelen zitten in het water?
2. Wat zijn de probleemstoffen?
3. Wat zijn probleemlocaties/-gebieden?
4. Wat zijn de hoogste concentraties en zijn deze concentraties problematisch?
5. Wat is de herkomst van de probleemstoffen?

Monitoring kan gericht zijn op signalering, diagnose en/of evaluatie. Een signalerend meetnet is gericht op het vaststellen waar en op welk concentratieniveau de stoffen voorkomen. Bij monitoring voor diagnose probeert men de achterliggende oorzaken te achterhalen en monitoring voor evaluatie is gericht op het vaststellen van de effecten van beleid en maatregelen.

De enquête geeft duidelijk aan dat de groep die is bevroegd vooral een *signalerend meetnet* voorziet, wat een belangrijk uitgangspunt is voor deze handleiding. Zo leeft de vraag of er diergeneesmiddelen zijn die (wellicht lokaal) humane of ecologische risico's vormen en zo ja om welke stoffen en concentraties het gaat. In dat kader is het goed op te merken dat respondenten vanuit drinkwater zich vooral juist richten op de humane risico's en de anderen (waterschappen, provincies) meer op de ecologie, terwijl alle respondenten behoefte hebben aan duidelijke normstellende kaders om de resultaten te kunnen duiden. Dat hoeven niet altijd echte beleidsnormen te zijn, een zorgvuldig afgeleide predicted no-effect concentration (PNEC) voor alle relevante stoffen is hiervoor voldoende.

Pas na 4 beleidsvragen van signalerende aard volgt een beleidsvraag die meer gericht is op diagnose (Wat is de herkomst van de probleemstoffen?). Beleidsvragen van evaluerende aard (wat is het effect van beleid/maatregelen) zijn in de enquête lager gescoord. Er blijkt in eerste instantie behoefte aan een meetstrategie die signalerend van aard is, maar indien mogelijk ook de kenmerken heeft van een meetnet gericht op de toestand en trends en het achterhalen van bronnen. Meer informatie over de enquête staat in het eindrapport van dit project (Kools et al., 2022).

3 Selectie werkzame stoffen in diergeneesmiddelen

Uitgangspunten

Diergeneesmiddelen zijn middelen die op de markt komen in een tube, poeder, tablet of andere toedieningsvorm. Elk middel kent één of meerdere werkzame stoffen. Een diergeneesmiddel mag pas toegepast worden na toelating door het College ter beoordeling van geneesmiddelen (Cbg). Voor elke combinatie van werkzame stof en toedieningsvorm is een aparte toelating nodig. In veel studies worden de begrippen als 'middelen' en 'stoffen' door elkaar gebruikt. Wanneer in deze notitie wordt gesproken over stoffen worden de zogenaamde 'werkzame stoffen' in diergeneesmiddelen bedoeld.

Gezien het signalerende karakter van de beleidsvragen en de grote hoeveelheid toegelaten diergeneesmiddelen (ca. 900) is het aan te bevelen te starten met een selectie van stoffen. Het meten van alle toegelaten werkzame stoffen is praktisch gezien niet mogelijk (er bestaan niet voor alle werkzame stoffen methoden voor analyse in milieumonsters) en zou bovendien erg duur zijn en veel resultaten onder de detectielimiet opleveren.

De eerste selectie van stoffen kan gemaakt worden op louter praktische gronden zoals de beschikbaarheid in bestaande analysepakketten bij laboratoria. Echter, dat geeft juist vaak maar een beperkte hoeveelheid informatie en er bestaat het risico dat stoffen met milieurisico's over het hoofd worden gezien omdat zij niet in analysepakketten zijn opgenomen. Het beste kan een selectie van stoffen gemaakt worden die het beste past bij de meetbehoefte: van het signaleren van probleemstoffen.

Als op locaties een aantal probleemstoffen aangetroffen wordt kan daar eventueel een breder stoffenpakket gemeten worden. Voor een goede selectie van mogelijke probleemstoffen is kennis nodig over emissies (gebruik, verspreiding, afbreekbaarheid) en mogelijke milieueffecten, maar juist deze kennis is onvoldoende beschikbaar voor veel diergeneesmiddelen. De valkuil is dat de focus dan al snel komt te liggen op stoffen waarvan het meeste bekend is, maar dat zijn niet noodzakelijkerwijs de stoffen met het grootste risico. Een meetstrategie voor een signalerend meetnet zou zich moeten richten op invulling van de kennislacunes en inzicht geven in de mogelijke risico's. Daarom baseren we de keuze voor probleemstoffen in deze handleiding monitoringstrategie op:

- 1) De selectie van veelgebruikte en vaak onderzochte stoffen uit de kennissynthese (Lahr et al., 2019) en de KIWK-Diergeneesmiddelen (Deltafact Antiparasitica).
- 2) De classificatie van toegelaten stoffen op basis van persistentie, mobiliteit en toxiciteit (PMT) in de Kennisimpuls Waterkwaliteit (Kools et al, 2022)
- 3) Stoffen waarvoor is vastgesteld dat ze na opslag in de mestkelder nog aanwezig zijn bij toepassing op het land (Rackonjac et al 2022)
- 4) Overschrijding risicogrenzen in meetgegevens van grond- en oppervlaktewater
- 5) Stoffen die internationaal vaak aangetroffen worden, maar in Nederland niet zijn onderzocht

Stofselectie

De Kennissynthese (Lahr et al., 2019) en de Deltafact Antiparasitica vormen het startpunt voor de stofselectie. De stofkeuze voor de Kennissynthese is een deskundigen-oordeel gebaseerd op informatie over het gebruik van de stof, de verwachte afbraak, beschikbaarheid van meetgegevens, en de verwachte beschikbaarheid van toxiciteitsgegevens. De Kennissynthese heeft voor 26 stoffen informatie bijeengebracht in een factsheet, waaronder gebruiksgegevens, ecotoxiciteit en metingen. In de Deltafact Antiparasitica zijn de gebruiksgegevens (FIDIN) aangevuld met recentere data (2018 en 2019).

De volgende stoffen overschrijden de ecologische risicogrenzen danwel de signaleringswaarde voor bronnen voor drinkwater: toltrazuril, ivermectine, permethrin, fipronil, imidacloprid, oxytetracycline, sulfamethoxazol en sulfadimidine. Voor een groot aantal andere stoffen is het risico nog onbekend en volgens de auteurs van de Kennissynthese is het beeld niet compleet. De 26 stoffen zijn wel de veelgebruikte en deels relatief goed onderzochte stoffen, maar deze selectie garandeert niet representatief te zijn voor alle stoffen.

De selectie van mogelijke probleemstoffen in deze handleiding wordt daarom ook gebaseerd op werk uit de Kennisimpuls Waterkwaliteit waarbij opnieuw naar de *stoffen* is gekeken uit de Kennissynthese (Kools et al., 2022). Hier is gewerkt aan een classificatie van stoffen op basis van persistentie, mobiliteit en toxiciteit, de zogenaamde PMT-score (Neumann & Schliebner, 2019). Deze beschouwing geeft aan dat 60 stoffen de classificatie PMT krijgen (Kools et al., 2022). Deze 60 stoffen zijn vergeleken met de 26 stoffen uit de Kennissynthese (Lahr, 2019) en dat laat zien dat 6 stoffen met een PMT classificatie ook een factsheet kennen in de Kennissynthese. Voor 3 van deze stoffen geldt overigens dat zij een score krijgen van vPvM: 'very Persistent, very Mobile' (zeer persistent en zeer mobiel).

Deze 6 stoffen zijn de eerste kandidaatstoffen voor een meetstrategie gericht op risico's. De stoffen zijn: het hormoon altrenogest (score PMT), de antiparasitica fipronil (score PMT), flubendazol (PMT) en ivermectine (vPvM) en de antibiotica oxytetracycline en tilmicosine (beide vPvM). Deze stoffen kennen dus zowel een PMT score op basis van hun stoffeigenschappen als meer informatie vanuit eerder onderzoek.

De andere 20 stoffen uit de Kennissynthese zouden ook kandidaat stoffen kunnen zijn. De selectie kan nog uitgebreid worden met , stoffen met een hoog gebruik en een hoge PMT score, maar die weinig gemeten zijn (en daarom niet meegenomen in de kennissynthese). Dergelijke stoffen zijn juist ook interessant om op te nemen in een meetstrategie gericht op het signaleren van mogelijke risico's. Hier vallen stoffen onder als tylosine, chloortetracycline, cloxacilline en monensin. Voor deze stoffen is in de Kennissynthese weliswaar geen factsheet opgenomen maar ze worden wel relatief veel gebruikt en hebben de classificatie vPvM (zeer persistent en zeer mobiel).

Verder volgen uit de Kennissynthese geselecteerde stoffen waarbij meetgegevens en risicogrenzen (toxiciteit) helemaal ontbreken, zoals metamizol en carprofen (pijnstillers). Hier wordt ook het antiparasiticum fluralaner genoemd met een zeer lage risicogrens, terwijl metingen ontbreken. Voor deze handleiding zijn ook stoffen geselecteerd vanuit de Kennissynthese die op basis van een (relatief) hoog gebruik in het Nederlandse milieu te verwachten zijn: de antibiotica monensin, flunixin en florfenicol, de pijnstiller metamizol en het antiparasiticum clorsulon. Deze stoffen worden wel gebruikt maar zijn nog niet of nauwelijks gemeten.

Recent is onderzoek gedaan naar diergeneesmiddelen die via bemesting op Nederlandse landbouwbodems terecht komen (Rakonjac et al., 2022). Het antibioticum oxytetracycline kwam naar voren als de stof die het meest via bemesting opgebracht wordt, gevolgd door dexamethason, doxycycline, sulfadiazine, flubendazol en ivermectine. Deze stoffen zijn persistent genoeg om ook na een langere periode in de mestkelder nog aanwezig te zijn. De minder mobiele persistente stoffen in mest kunnen zich na aanwending via snelle afvoerroutes en erosie (oppervlakkige afstroming, preferente stroming) verspreiden naar het oppervlaktewater. De mobielere persistente stoffen in mest kunnen ook uitspoelen naar het grondwater. De stoffen tetracycline en oxytetracycline lijken beiden ook kandidaat stoffen; ze kennen de classificatie PMT of vPvM, maar blijken uit onderzoek juist vaak niet mobiel (zoals in Ter Laak et al. (2006). Toch kunnen ze zich via snelle routes naar oppervlaktewater verspreiden en is het zinvol ze op te nemen in het stoffenpakket. Voor verschillende stoffen is in metingen al vastgesteld dat ze de risicogrenzen overschrijden, zoals de PNECs en/of de signaleringswaarde voor Nederlands grondwater en/of oppervlaktewater. Door deze stoffen op te nemen in meetprogramma's komt beter in beeld hoe wijdverbreid hun voorkomen is en in welke mate de toepassing als diergeneesmiddel de oorzaak is van de overschrijding. Voor bijvoorbeeld imidacloprid, permethrin geldt dat ze ook als gewasbeschermingsmiddel toegepast worden (zie ook het eindrapport, Kools et al., 2022). Andere stoffen, zoals sulfamethoxazol, chloramfenicol en trimethoprim, zitten ook in humane geneesmiddelen. Voor imidacloprid en sulfamethoxazol zijn zowel in grond- als oppervlaktewater risico's vastgesteld. Hiernaast zijn in grondwater risico's vastgesteld voor toltrazuril, oxytetracycline en sulfadimidine en in oppervlaktewater voor ivermectine, permethrin, fipronil en trimethoprim. Gezien de interactie tussen grond- en oppervlaktewater kan het voorkomen in grondwater ook reden zijn de stof op te nemen in het pakket voor een oppervlaktewatermeetnet en andersom. Oxytetracycline zou op basis van het sterke sorptiegedrag niet verwacht worden in grondwater, maar kan waarschijnlijk gebonden aan DOC of (nano)deeltjes toch naar grondwater en oppervlaktewater uit- of afspoelen.

In een overzichtsstudie van Charuaud et al (2019) over wereldwijde datasets van geneesmiddelen in oppervlaktewater, grondwater en drinkwater komen sulfonamiden en tetracyclines naar voren als aandachtstofgroepen. Hiernaast komen een aantal stoffen naar voren die internationaal vaak aangetroffen worden, in Nederland ook veel gebruikt worden, maar in Nederland nog niet vaak zijn onderzocht. Het gaat hier om enrofloxacin, florfenicol en monensin.

Overzicht

Tabel 1 geeft een overzicht van de geselecteerde stoffen en een samenvatting van de reden van deze selectie. We bevelen aan deze selectie regelmatig te updaten op basis van nieuwe informatie over gebruik, stofeigenschappen en nieuwe meetinformatie.

Tabel 1: Samenvatting geselecteerde stoffen voor monitoring (let op: stoffen kunnen meerdere keren voorkomen als er meerdere redenen waren voor de selectie)

Geselecteerde stoffen voor monitoring	Reden selectie voor monitoring
altrenogest, fipronil, flubendazol, ivermectine, oxytetracycline, tilmicosine	Stoffen met zowel een hoog risico (PMT) als relatief veel kennis beschikbaar (factsheet in Kennissynthese)
tylosine, chlortetracycline, cloxacilline, monensin, metamizol, carprofen, fluralaner, flunixin, florfenicol, metamizol, clorsulon	Veel gebruikt, hoog risico (PMT), maar relatief weinig kennis en metingen beschikbaar
oxytetracycline, dexamethason, doxycycline, sulfadiazine, flubendazol, ivermectin	Na opslagperiode nog in mest aanwezig
ivermectine, permethrin, fipronil, imidacloprid, trimethoprim, sulfamethoxazol, chloramfenicol, lincomycine, sulfadiazine (sulfamethazine)	Risico eerder vastgesteld in metingen oppervlaktewater
toltrazuril, imidacloprid, oxytetracycline, sulfamethoxazol, sulfadimidine	Risico eerder vastgesteld in metingen grondwater
enrofloxacin, florfenicol, monensin	In het buitenland vaak aangetroffen en in Nederland wel veel gebruikt, maar niet onderzocht

4 Meetlocaties en meetmomenten

Achtergrond

Zoals beschreven volgt uit de enquête de behoefte voor een signalerend meetnet. Het is goed te bedenken dat monitoring van stoffen eigenlijk altijd een steekproef van de werkelijkheid is, zowel in ruimte als in de tijd. Het is immers financieel en praktisch niet haalbaar om overal in een gebied zeer frequent metingen uit te voeren. Dit is echter ook niet noodzakelijk. Door een zogenaamde representatieve selectie van stoffen en locaties te nemen kan men voldoende betrouwbare gegevens verzamelen. De betrouwbaarheid van de meetresultaten hangt af van het aantal metingen in ruimte en tijd in relatie tot de ruimtelijke en temporele variatie in de concentraties.

Hier kan de keuze zijn om veel locaties in beeld brengen zodat een generieke, gebiedsgemiddelde uitspraak kan worden gedaan voor een groot gebied. Een andere strategie is juist om hotspots en 'hot moments' in kaart te brengen om aannames over bronnen en transportprocessen te verifiëren of een 'worst case' meting uit te voeren om uit te kunnen sluiten dat er een probleem is. Bij een focus op hotspots, bijvoorbeeld op basis van gemodelleerde concentraties, is de trefkans van de stoffen groter maar kan men minder goed uitspraken doen over het voorkomen van diergeneesmiddelen in een groot gebied. Qua 'hot moments' is uit modelonderzoek (KIWK) gebleken dat diergeneesmiddelen vanuit mest vooral in natte periodes na de bemesting uitspoelen. Ook hier geldt dat bij een focus op deze periodes de trefkans toeneemt, maar geen representatief gemiddeld beeld over de tijd ontstaat.

Voor een meetstrategie is derhalve de keuze belangrijk tussen ofwel het nader beschrijven van zo veel mogelijk representatieve meetlocaties, ofwel het in kaart brengen van hotspots. Vanuit beide aanpakken kan duidelijk worden waar de stoffen frequent en/of in hoge concentratie worden aangetroffen en kan de meetstrategie verder worden ontwikkeld ofwel in reguliere monitoring worden omgezet. Vervolgens kan men meer of minder frequent of op een kleiner of groter aantal locaties gaan meten, zodat men bijvoorbeeld kan gaan werken aan een trendanalyse ofwel het volgen van concentraties voor en na bepaalde maatregelen.

Meetlocaties

Gezien het signalerende karakter van de beleidsvragen is het logisch in eerste instantie eerst op strategische locaties in oppervlaktewater een breed pakket diergeneesmiddelen te meten. Voor grondwater volgt hierna een aparte beschouwing. Tabel 2 geeft een overzicht van de overweging met betrekking de locatiekeuze en bemonsteringsmomenten.

Tabel 2: Sturende factoren voor de locatiekeuze en tijdstip van bemonstering

Aard onderzoek	Meetbehoefte	Mogelijke locaties
Signalerend meetnet	Aanwezigheid (ja/nee)	Bestaand meetnet; Strategische punten met relatief weinig verdunning; Aansluiten bij reguliere meetfrequentie (maandelijks)
Brononderzoek (hotspot / hot momentanalyse)	Huisdieren	RWZI effluent; Stedelijk water, zwemlocaties; Overstorten
Brononderzoek (hotspot / hot momentanalyse)	Veehouderij	Referenties/natuurgebied (zonder grazers) vergelijken met locaties nabij (intensieve) veehouderij; Focus op natte periode na bemesting

Het is zinvol om vanuit praktische overwegingen en kostenefficiëntie voor de meetstrategie diergeneesmiddelen aan te sluiten bij bestaande meetnetten. Deze meetnetten hebben ook tot doel om voor een relatief groot gebied uitspraken te doen over de waterkwaliteit op basis van een selectie van stoffen en locaties. Toch is het ook van belang goed vooraf te evalueren of de locatiekeuze en frequentie van metingen geschikt is voor de signalering van diergeneesmiddelen.

Voor een eerste generieke screening kan (een selectie van) het KRW-meetnet van de waterschappen en Rijkswaterstaat gebruikt worden. Voor een drinkwaterbedrijf zijn de reguliere monsterlocaties op de innamepunten van oppervlaktewater voor drinkwater een logische keuze. Echter, de verwachting is dat in veel van deze grotere wateren al veel verdunning is opgetreden met bijvoorbeeld inlaatwater en niet of nauwelijks diergeneesmiddelen aangetroffen worden. Aan de andere kant, indien op deze locaties diergeneesmiddelen worden aangetroffen vormt dit direct een aanleiding voor nader onderzoek omdat hier de emissie (vracht) hoog is. Vanuit oogpunt van de winning voor drinkwater kan een (potentiële) overschrijding van de signaleringswaarden reden zijn voor nader onderzoek.

Meetlocaties dicht bij potentiële bronnen, zoals uit het Meetnet Nutriënten Landbouwspecifiek Oppervlaktewater (MNLISO), geven waarschijnlijk een beter beeld. Deze locaties geven een beeld van diergeneesmiddelen in landbouwgebieden. Immers, deze meetlocaties kennen niet of nauwelijks invloed uit andere bronnen dan de landbouw, zoals rioolwaterzuiveringen (RWZI's) en inlaatwater. Bovendien zijn deze locaties geselecteerd op invloed van bemesting als bron van nutriënten. Bemesting kan ook leiden tot emissies van diergeneesmiddelen. Binnen het Landelijk Meetnet effecten Mestbeleid (LMM) wordt waterkwaliteit op de landbouwbedrijven zelf gemeten. Het aansluiten bij het LMM kan veel directe meetinformatie opleveren over de af- en uitspoeling van percelen, maar er is toestemming van de deelnemende bedrijven nodig.

Ook kan gekeken worden naar CBS gegevens of mestverdelingsmodellen (zie ook Deltafact Emissie en verspreiding) voor een inschatting van hoeveelheden gebruikte mest per gebied. Qua stoffen kan eventueel in eerste instantie een beperkt pakket gekozen worden (zie hoofdstuk 3), om vervolgens alleen na het aantreffen van middelen alsnog een breder pakket te analyseren. Uit zo'n brede meetcampagne kan naar voren komen dat er op generieke locaties (zoals KRW-meetlocaties) geen problemen zijn met te hoge concentraties diergeneesmiddelen. De metingen op deze locaties kunnen in dat geval bijvoorbeeld na 10 jaar nog eens herhaald worden. Om lokale en/of kortstondige problemen ook uit te kunnen sluiten zou nog een extra screening uitgevoerd kunnen worden bij hotspots of tijdens 'hot-moments'. Deze metingen worden dan uitgevoerd dicht bij de bronnen en toegespitst op momenten dat hoge concentraties verwacht worden.

In eerder onderzoek en in het kader van dit project zijn de locaties met mogelijke emissies vanuit verschillende diergroepen nader beschouwd (zie eindrapport Kools et al., 2022 en Deltafacts via www.stowa.nl/kennisimpuls). Zo is in recent onderzoek naar diergeneesmiddelen grondwater en oppervlaktewater bemonsterd op zogenaamde 'vermeende worst case' locaties in landbouwgebieden waar relatief veel mest wordt uitgereden (te Kloeze en van der Maas, 2021). Hier bleken overigens slechts vier van de aangetroffen stoffen uitsluitend toegelaten voor veterinaire gebruik: Chloramfenicol, Lincomycine, Sulfadiazine en Sulfadimidine (Sulfamethazine). Andere aangetroffen stoffen zijn ook toegelaten als humaan geneesmiddelen, wat het uitsluiten van andere emissieroutes lastiger maakt. De herkomst van de mest en het type mest is ook bepalend. Veel Nederlandse veehouderij (zoals varkens) is niet grondgebonden en de mest wordt op heel andere locaties verspreid. Informatie hierover is tot op zekere hoogte beschikbaar via het CBS en vanuit mestverdelingsmodellen (Initiator, zie ook de Deltafact Emissie en verspreiding).

Het onderzoek naar andere hotspots kan waarschijnlijk ook deels plaatsvinden op bestaande meetlocaties van de waterschappen, bijvoorbeeld bij RWZI's (voor middelen voor huisdieren). Voor specifiekere bronnen en hotspots in lokaal oppervlaktewater (bijvoorbeeld bij hondenuitlaatplekken) zullen waarschijnlijk nieuwe meetlocaties aangewezen moeten worden, al dan niet in samenspraak met de gemeente. Het verdient ook aandacht om de locaties dusdanig te kiezen dat men kan onderscheiden in hoeverre de resten van humane geneesmiddelen en andere typen toepassingen van de geselecteerde stoffen bijdragen, bijv. door te analyseren of het water wordt beïnvloed door huishoudelijk afvalwater (Coppens et al., 2015). In gebieden waar de invloed van huishoudelijk afvalwater onzeker is, kan het zinvol zijn om indicatoren mee te meten, zoals zoetstoffen of de gadolinium-anomalie (referentie). Voor een inventarisatie naar het voorkomen van de stoffen is het criterium of de bron huishoudelijk of veterinaire is wellicht minder relevant. De herkomst is echter wél relevant bij de selectie van maatregelen.

Bestaande meetnetten en brononderzoek

Uit een (brede) screening op strategische locaties kan naar voren komen dat enkele diergeneesmiddelen in te hoge concentraties voorkomen. De locaties waar dat speelt en de stoffen waar het om gaat geven al aanwijzingen voor de mogelijke bronnen van deze probleemstoffen. De monitoring op de probleemlocaties kan in dit geval voor de gesignaleerde probleemstoffen voortgezet worden. Aanvullend kan binnen de probleemgebieden via extra metingen op nieuw te kiezen hotspots extra informatie verzameld worden over de belangrijkste oorzaken van de te hoge concentraties (diagnose).

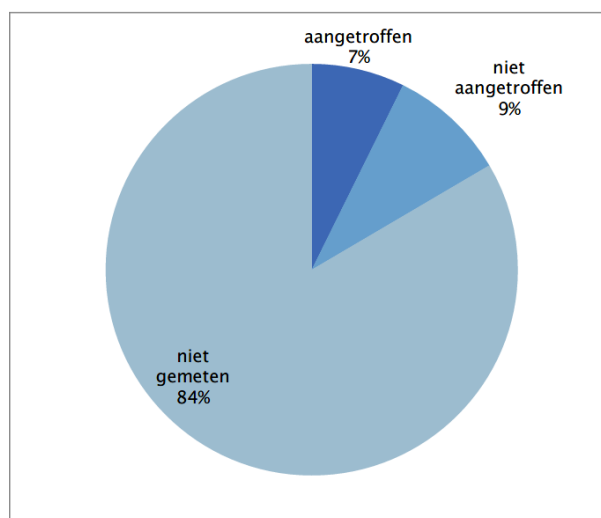
Meetmomenten

Qua meetmomenten en meetfrequentie zal in eerste instantie aangesloten kunnen worden bij de reguliere praktijk van maandelijkse metingen voor oppervlaktewaterkwaliteit. Gezien de analysekosten kan een selectie (qua locaties en/of meetmomenten) van deze reguliere monsters aanvullend op diergeneesmiddelen geanalyseerd worden. Aangezien persistente diergeneesmiddelen vanuit mest ook buiten de toepassingsperiode van mest kunnen uitspoelen, is een evenredige verdeling van de meetmomenten over het jaar aan te bevelen. Voor de meeste stoffen zal een maandelijkse meetfrequentie geen recht doen aan de dynamiek in de concentraties (pieken). Het gebruik van de middelen is niet constant, bepaalde diergeneesmiddelen zijn duidelijk seizoensgebonden en diergebonden, zoals ontwormingsmiddelen bij weidegang bij pinken in de lente en bij paarden frequenter in het jaar. Het gebruik van andere middelen kan ook door weersomstandigheden worden beïnvloed, zoals diergeneesmiddelen tegen bepaalde parasieten die seizoensgebonden actief zijn (schapen met vliegenmaden in hun huid, bepaalde kwalen aan klauwen die sterk afhankelijk zijn van vocht/temperatuur en stalhygiëne). Voor de dynamiek in de concentraties in het oppervlaktewater zijn de weersomstandigheden en de verblijftijden in het watersysteem van belang (meer dynamiek in natte perioden en bij korte verblijftijden). Voor individuele diergeneesmiddelen zou het in veel gevallen logischer zijn om op specifiekere momenten te bemonsteren. Een specifiekere keuze in meetmomenten is voor een grotere groep van stoffen echter niet goed mogelijk. De kans blijft ook bij maandelijkse metingen bestaan dat stoffen niet aangetroffen worden die soms toch lokaal en/of kortstondig voor milieurisico's zorgen.

5 Overige overwegingen

Analysemogelijkheden

Slechts een klein gedeelte van de toegelaten stoffen kan ook daadwerkelijk goed bepaald worden, zoals beschreven in eerder onderzoek (zie Figuur 1). Dit beeld wordt bevestigd in de inventarisatie naar huisdierenmiddelen in het kader van dit Kennisimpuls project (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** en Tabel 1).



Figuur 1: Hoeveelheid aangetroffen, niet aangetroffen en niet gemeten stoffen uit diergeneesmiddelen van in totaal 280 stoffen die zijn toegelaten op de Nederlandse markt (data uit ter Laak et al., 2017)

Uit deze gegevens blijkt dat de rapportagegrenzen (van een selectie van stoffen en laboratoria) hoger liggen dan de risicogrenzen (overgenomen voor een aantal stoffen). Hieruit volgt dat de meetgegevens geen informatie opleveren over de mate van risico tenzij de concentraties zo hoog zijn dat ze de zowel de rapportagegrenzen als risicogrenzen overschrijden, een belangrijke constatering in

kader van de probleemperceptie. Het betreffen in dit voorbeeld overigens vooral stoffen die ook andere toepassingen kennen, zoals als gewasbescherming, humaan geneesmiddel en/of biocide.

Tabel 1: Risicogrenzen van een selectie van werkzame stoffen (vlooiemiddelen voor huisdieren) en rapportagegrenzen bij verschillende Nederlandse laboratoria. De risicogrenzen zijn overgenomen vanuit de bestaande normstelling via de website RIVM - risico's van stoffen (rivm.nl/rvs). Het overzicht is overgenomen uit de Kennisimpuls eindrapportage diergeneesmiddelen en gemaakt ter illustratie, het is geen uitputtend overzicht.

Stof	Risicogrens (ng/l)	Range in rapportagegrenzen van vier laboratoria (ng/l) (Rijkwaterstaat, Waterproef, Aqualysis en Aquon)
Deltamethrin	0,0031	20-50
Fipronil	0,07	1-20
Imidacloprid	8,3	1-5
Indoxacarb	22	10-20
Permethrin	0,2	5-20
Pyriproxyfen	0,03	0,009 - 10
Spinosad	24	20-50

Bemonstering met passieve sampling

De gangbare manier om de chemische waterkwaliteit te monitoren is door het nemen van steekmonsters, waarbij bijvoorbeeld watermonsters van een liter worden genomen. Deze manier van bemonsteren heeft zijn beperkingen omdat het een momentopname is, waardoor de kans groot is dat piekconcentraties van stoffen worden gemist. Daarnaast is de detectielimiet door het beperkte monstervolume vaak te hoog om de concentraties op het gewenste niveau te bepalen. Voor veel diergeneesmiddelen geldt dat de rapportagegrenzen ver boven de concentraties liggen die al schadelijk kunnen zijn voor het ecosysteem en voor de humane gezondheid. Dus als men ze aantreft is er automatisch sprake van normoverschrijding, maar als men ze niet vindt is het risico onbekend.

Bij passieve bemonstering (passive sampling) wordt een sampler gedurende een bepaalde tijd in het water uitgehangen, waarbij stoffen zoals geneesmiddelen door de sampler continu worden opgenomen (De Weert en Smedes, 2014). Piekconcentraties worden hierdoor meegenomen in de bemonstering. Bovendien kunnen door het bemonsteren van een groter volume water lagere concentraties worden gemeten. Gezien de veelal lage concentraties van diergeneesmiddelen in water, lijkt passieve sampling een geschikte methode voor een screening op bijvoorbeeld KRW-meetlocaties. Dichter bij de bronnen kunnen de concentraties hoger zijn, maar deze concentraties kunnen in de tijd sterk fluctueren. Ook daar kan passieve sampling daarom voordelen hebben ten opzichte van conventionele bemonstering.

Passive sampling heeft ook nadelen. Zo kan niet altijd precies worden geschat welk volume water door de sampler is gestroomd. Ook kunnen stoffen weer weglekken uit de sampler, of ze kunnen zich verdelen over samplermateriaal en daarop soms ontstane biofilm, wat je voor de vraag stelt in hoeverre je de biofilm moet mee-extraheren. Tot slot verschilt ook de extractie-efficiëntie enorm per sampler en extractie-methode. De berekende tijdsgemiddeld aanwezige concentratie moet dan ook als indicatief worden beschouwd.

Verder bestaat de onzekerheid of passieve samplers geschikt zijn voor het monitoren van diergeneesmiddelen en welke type passieve samplers in dat geval het beste kunnen worden gebruikt. Eerdere toepassingen van passieve sampling (De Weert en Smedes, 2014) waren niet specifiek gericht op diergeneesmiddelen. Binnen het project SUSPECT zijn passieve samplers specifiek ingezet voor het

meten van diergeneesmiddelen, een van de eerste keren dat deze techniek voor dit doel is ingezet. De eerste uitkomsten laten goede uitkomsten zien en brengen verschillende stoffen in beeld (Tabel 7 5). Voor veel diergeneesmiddelen is nog onderzoek nodig naar de kinetiek van de vastlegging op verschillende typen passieve samplers om de omrekening naar concentraties in water te kunnen maken.

Tabel 4: Werkzame stoffen uit diergeneesmiddelen en frequentie van waarnemen aan de hand van passieve sampling (Rakonjac et al., nog niet gepubliceerd).

Stofnaam	Aantallen locaties aangetroffen
estrone	8/8
florfenicol	8/8
flubendazole	8/8
flumequine	8/8
sulfadiazine	8/8
Sulfadiazine (sulfamethazine)	8/8
sulfamethoxazole	8/8
sulfamethoxyipyridazine	8/8
tilmicosin	8/8
fipronil sulfone	7/8
progesterone	7/8
trimethoprim	7/8
lincomycin	6/8
sulfapyridine	5/8
fipronil	4/8
sulfadoxine	4/8
tylosin	4/8
oxytetracycline	3/8
doxycycline	1/8
mebendazole	1/8
permethrin 1	1/8
sulfathiazole	1/8

Grondwater

Deze handleiding monitoringstrategie is in eerste instantie gericht op oppervlaktewater. De selectie van mogelijke probleemstoffen (hst 3) is ook bruikbaar voor grondwatermeetnetten. De overwegingen met betrekking tot meetlocaties en meetfrequentie (hst 4) zijn grotendeels specifiek voor oppervlaktewater.

Voor het grondwater ligt het aansluiten van meetlocaties en meetmomenten uit de provinciale en landelijke grondwaterkwaliteitsmeetnetten voor de hand (PMG's en LMG). Binnen deze meetnetten wordt op standaard dieptes van 5-15 m -mv (ondiep) en 20-30 m-mv (diep) gemeten. Het bovenste grondwater wordt door de meeste provincies niet meer bemonsterd. Wel wordt binnen het Landelijk Meetnet Effecten Mestbeleid (LMM) door RIVM ook de bovenste meter grondwater op landbouwpercelen bemonsterd. Dit water zou vooral inzicht op kunnen leveren in de uitspoeling van diergeneesmiddelen vanuit mest. Voor het ondiepe en diepe grondwater kan hiernaast infiltratie van oppervlaktewater (met invloed RWZI-effluent) invloed hebben op de samenstelling van het

grondwater. Bij de selectie van meetlocaties kan op basis van de bestaande metingen en eventueel dateringen gekeken worden of er sprake is van een menselijke beïnvloeding en of het water recent geïnfiltreerd is.

De meetfrequentie voor grondwater is over het algemeen jaarlijks of lager (voor diepere filters). Verschillen tussen seizoenen spelen voor het ondiepe en diepe grondwater geen rol. Voor het bovenste grondwater kan tijdens het uitspoelingsseizoen door de grondwateraanvulling de concentratie wel relatief snel veranderen.

Qua meetbaarheid van diergeneesmiddelen spelen dezelfde uitdagingen als bij oppervlaktewater. Passive Samplers worden voor grondwaterkwaliteit niet standaard ingezet, maar er is wel een pilot mee gedaan op 2 locaties en in totaal 4 filters uit het PMG van de provincie Brabant (Smedes & De Weert, 2016).

6 Conclusies

Op basis van een enquête onder waterbeheerders is er behoefte aan een meetstrategie voor diergeneesmiddelen die signalerend van aard is en inzicht geeft in de stoffen en concentraties die voorkomen.

In eerste instantie ligt een screening op strategische punten in het watersysteem voor de hand. Afhankelijk van de resultaten kan vervolgens specifiekere monitoring voor diagnose plaatsvinden om meer informatie te krijgen over de belangrijkste bronnen en transportprocessen. Deze monitoring is meer gericht op de 'hot-spots' en 'hot moments' en kan ook aangeven of er lokale en/of kortstondige risico's van diergeneesmiddelen in oppervlaktewater optreden. De exacte invulling van de meetstrategie voor diergeneesmiddelen kan per waterbeheerder verschillen.

Op basis van informatie over het gebruik, het voorkomen en de mogelijke risico's zijn stoffen geselecteerd die in aanmerking komen voor monitoring. De kandidaat stoffen in de voorgestelde meetstrategie zijn veelgebruikte en vaak onderzochte stoffen, aangevuld met stoffen die wel verwacht worden maar nog niet gemeten zijn in Nederland. Tabel 1 (hoofdstuk 3) geeft een overzicht van de geselecteerde stoffen en de reden van selectie voor monitoring. Deze mogelijke probleemstoffen kunnen ook een indicator zijn voor het voorkomen van andere middelen. Het is binnen meetprogramma's daarom een optie om de monsters waarin deze stoffen gevonden worden nogmaals met een breder pakket aan stoffen te analyseren. Tabel 2 (hoofdstuk 4) geeft een samenvatting van de overwegingen met betrekking tot meetlocaties en -momenten.

We bevelen aan om de samenwerking en uitwisseling van gegevens goed te organiseren, omdat dit leidt tot een beter inzicht en meer efficiëntie. Zowel bij de Kennissynthese (Lahr et al, 2019) als bij het KIWK-Diergeneesmiddelenproject is vastgesteld dat diergeneesmiddelen nog altijd sporadisch worden gemeten en dat de meetgegevens niet goed ontsloten worden. Meetgegevens in oppervlaktewater kunnen centraal opgeslagen en ontsloten worden via het Waterkwaliteitsportaal van het Informatiehuis Water (IHW). Daarbij is het wel van belang dat de waterbeheerders hun meetgegevens aan het IHW aanleveren.

Met de uiteindelijke selectie kan de analysecapaciteit van laboratoria worden geïnventariseerd en eventueel uitgebreid. Daarnaast kan de lijst van bibliotheekstoffen voor targeted screeningsanalyses uitgebreid worden. Hiernaast is het aan te bevelen de meetbaarheid van diergeneesmiddelen te verbeteren (bredere pakketten, lagere rapportagegrenzen). Mogelijk zijn passieve samplers in te zetten om bij lagere concentraties en/of korte pieken een beeld te krijgen van het voorkomen van diergeneesmiddelen. In tabel X staat een eerste beeld van de capaciteit van de drinkwaterlaboratoria, en de huidige de rapportagegrenzen. Een laatste aanbeveling zou kunnen zijn om onderzoek uit te voeren met bioassays. Een overzicht is uitgewerkt in het Kennisimpuls project Toxicologie. Een specifieke assay in dat kader is de antibiotica test (Waterscan) die antibiotica activiteit in beeld brengt.

Tabel 5: Selectie van werkzame stoffen, de PMT classificatie (uit Kools et al., 2022), gebruikscategorie (uit Lahr et al., 2019), PNEC (water; (uit Lahr et al., 2019)) en de meetbaarheid bij drinkwaterlaboratoria met de (huidige) range van rapportagegrenzen (AqualabZuid, HWL, KWR, Vitens en WLN). Zie Tabel 1 voor de redenen van selectie.

Werkzame stof	PMT classificatie	Gebruik (categorie)	PNEC mg/L (water)	Rapportagegrenzen (µg/L)	
				laag	hoog
Altrenogest		<100	$<4,00 \times 10^{-8}$	-	-
Carprofen		500-1000		-	-
chlooramfenicol	vM	<100		0,01	0,2
chloortetracycline	vP, vM	1000-5000		0,05	0,5
Clorsulon		<100		-	-
Cloxacilline	P, vM	1000-5000		0,01	1
dexamethason	vP, vM	<100		n.b.	n.b.
Doxycycline	P, vM	>10000	$1,39 \times 10^{-3}$	0,05	0,5
enrofloxacin	P, vM	100-500		0,02	0,5
Fipronil	P, M	100-500	$7,0 \times 10^{-8}$	0,01	0,1
Florfenicol	vM	1000-5000	$4,81 \times 10^{-3}$	0,05	0,05
Flubendazol		5000-10000	$4,50 \times 10^{-5}$	-	-
Flunixin		100-500		-	-
Fluralaner		100-500	$4,7 \times 10^{-7}$	-	-
imidacloprid	vM	500-1000	$8,3 \times 10^{-6}$	0,01	0,2
Ivermectine		100-500	$3,00 \times 10^{-11}$	-	-
Lincomycine	vM	100-500		0,01	0,1
Metamizol		500-1000		-	-
Monensin		1000-5000		-	-
oxytetracycline	vP, vM	>10000	$3,1 \times 10^{-4}$	0,05	1
Permethrin		1000-5000	$3,00 \times 10^{-7}$	-	-
Sulfadiazine	vM	>10000	0,05	0,01	0,2
Sulfadimidine (sulfamethazine)	vM	1000-5000		0,05	0,5
sulfamethoxazol	vM	5000-10000	$1,18 \times 10^{-4}$	0,01	0,01
tilmicosine		>10000		-	-
toltrazuril		1000-5000	$3,7 \times 10^{-4}$	-	-
trimethoprim	P, vM	5000-10000	0,016	0,01	0,2
Tylosine	P, vM	5000-10000		0,01	0,5

Referenties

Charuaud, L., E. Jarde, A. Jaffrezic, M.-F. Thomas & B. Le Bot, 2019. Veterinary pharmaceutical residues from natural water to tap water: sales, occurrence and fate. *Journal of Hazardous Materials* 361: 169-186. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2018.08.075](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.08.075)

Coppens et al. (2015) Towards spatially smart abatement of human pharmaceuticals in surface waters: Defining impact of sewage treatment plants on susceptible functions. *Water Research* Volume 81, 15 September 2015, Pages 356-365 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.05.061>

De Weert, J., F. Smedes, 2014. Overzicht toepassingsmogelijkheden van passieve sampling. STOWA rapport 2014 42. <https://edepot.wur.nl/327240>

Evenblij, H. et al, 2016, Inventarisatie röntgencontrastmiddelen. Royal Haskoning DHV, WATBE4100R001WW. Link: <http://tinyurl.com/j6zj6m9>

Kools. S.A.E., et al. (2022) Eindrapport KIWK Diergeneesmiddelen (www.stowa.nl/kennisimpuls).

Kools, S.A.E., et al, 2013, Magnetic Resonance Imaging (MRI) contrast media in het aquatisch milieu. RIWA. http://www.riwa-rijn.org/wp-content/uploads/2015/04/RIWA_Rapport_MRI_POD_01.pdf

Kools, S.A.E., Loon, A.H. van, Sjerps, R.M.A., Rosenthal, L.P.M. (2019) De kwaliteit van bronnen van drinkwater in Nederland. KWR RAPPORT - KWR 2019.072 <https://library.kwrwater.nl/publication/60016738/>

Lahr, J., Moermond, C., Montforts, M., Derksen, A., Bondt, N., Puister-Jansen, L., de Koeijer, T., & Hoeksma, P. (2019). Diergeneesmiddelen in het milieu: een synthese van de huidige kennis. (Stowa rapport; No. 2019-26). Stowa. <https://edepot.wur.nl/503443>

Moermond, C.T.A., Smit C.E., van Leerdam R.C., van der Aa, N.G.F.M. Montforts, M.H.M.M. 2016, Geneesmiddelen en waterkwaliteit. RIVM Briefrapport 2016-0111. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0111.pdf>

Neumann, M. and I. Schliebner (2019). Protecting the sources of our drinking water: The criteria for identifying persistent, mobile and toxic (PMT) substances and very persistent and very mobile (vPvM) substances under EU Regulation REACH (EC) No 1907/2006. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2019-11-29_texte_127-2019_protecting-sources-drinking-water-pmt.pdf

Rakonjac, N., van der Zee, S. E. A. T. M., Wipfler, L., Roex, E., & Kros, H. (2022). Emission estimation and prioritization of veterinary pharmaceuticals in manure slurries applied to soil. *Science of the Total Environment*, 815. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.152938>

Rougoor C.W. Allema A.B. Leendertse PC, van Vliet J. (2016) Diergeneesmiddelen en waterkwaliteit. STOWA rapport 2016-26 <https://edepot.wur.nl/392237>

Rozemeijer, J.C., E. van Leeuwen, J. Huisman, G. Leene. 2005. Een integraal, taakgericht monitoringsysteem voor Waterschap Noorderzijlvest. H2O 25/26, pp 50-52. <https://edepot.wur.nl/355757>

Rijksoverheid (2018) Ketenaanpak medicijnresten uit water. Beleidsnotitie <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/beleidsnotas/2019/02/12/ketenaanpak-medicijnresten-uit-water>

Schmitt H, Blaak H, Kemper M, van Passel MW, Hierink F, van Leuken J, de Roda Husman AM, van der Grinten E, Rutgers M, Schijven J, de Man H, Hoeksma P, Zuidema T (2017) Bronnen van antibioticaresistentie in het milieu en mogelijke maatregelen Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM [DOI 10.21945/RIVM-2017-0058](https://doi.org/10.21945/RIVM-2017-0058)

Sjerps, R.M.A., Brunner, A.M., Fujita, Y., et.al. – Clustering and prioritization to design a risk-based monitoring program in groundwater sources for drinking water – Environmental Sciences Europe 33(2021)art. no.32 – <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00470-6> (Open Access)

te Kloeze en van der Maas (2021) Veterinaire geneesmiddelen in grond- en oppervlaktewater. WON rapport 10 februari 2021

ter Laak, T.L., Gebbink, W.A. and Tollst, J. (2006), Estimation of soil sorption coefficients of veterinary pharmaceuticals from soil properties. Environmental Toxicology and Chemistry, 25: 933-941. <https://doi.org/10.1897/05-229R.1>

Ter Laak T.L & Kools S.A.E. (2016). Evaluatie van het voorkomen van diergeneesmiddelen in bronnen van drinkwater. Kwalitatieve analyse van de beschikbare meetgegevens van Vitens uit de periode 2011 – 2013 en indicatie van de herkomst van de stoffen. <https://vitensinnoveert.nl/wp-content/uploads/2018/10/5B.-KWR-2016.003-Evaluatie-diergeneesmiddelen-in-bronnen-van-Vitens.pdf>

Ter Laak T.L., Sjerps R. en Kools S.A.E. (2017). Quickscan Diergeneesmiddelen in de waterketen, p. 27,. KWR, Watercycle Reserach Institute <https://edepot.wur.nl/428038>

van Loon, A.H., Pronk, T.E., Raterman, B.W., Ros, S.E.M., van Gelderen, J. (2020) Grondwaterkwaliteit uniform in beeld met landelijke dataset – H2O-Online 7 oktober https://www.h2owaternetwerk.nl/images/2020/Oktober/H2O-Online_201007_Dataset_grondwaterkwaliteit.pdf

Vissers M. et al. (2020) Bijdrage van ziekenhuisafvalwater aan de emissie van medicijnresten naar oppervlaktewater. STOWA Rapport 2020-14 <https://www.stowa.nl/publicaties/bijdrage-van-ziekenhuisafvalwater-aan-de-emissie-van-medicijnresten-naar>

Vissers, M., J. van Gelderen (2021). Nieuwe inzichten in de kwaliteit van ondiep grondwater. H2O nr 2/3 maart 2021. <https://www.h2owaternetwerk.nl/vakartikelen/nieuwe-inzichten-in-freatische-grondwaterkwaliteit>

Smedes, F., & J. de Weert, 2016. Passive sampling van grondwater. Een trial in peilbuizen van het provinciaal meetnet van de provincie Noord-Brabant. Deltares-rapport 1210074-000-BGS-0009. https://publications.deltares.nl/1210074_000.pdf