

KWR 2017.037 | Mei 2017

Quick-scan Diergeneesmiddelen in de waterketen

Quick-scan Diergeneesmiddelen in de waterketen

KWR 2017.037 | Mei 2017

Opdrachtnummer

Quick-scan Diergeneesmiddelen in de waterketen

Projectmanager

Kirsten Baken

Opdrachtgever

Ministerie van Infrastructuur en Milieu

Kwaliteitsborger

Annemarie Van Wezel

Auteurs

Thomas ter Laak, Rosa Sjerps en Stefan Kools

Verzonden aan

Julian Starink

Jaar van publicatie
2017

Meer informatie

Dr. Thomas ter Laak
T +31625243017
E thomas.ter.laak@kwrwater.nl

PO Box 1072
3430 BB Nieuwegein
The Netherlands

T +31 (0)30 60 69 511
F +31 (0)30 60 61 165
E info@kwrwater.nl
I www.kwrwater.nl



KWR KWR 2017.037 | Mei 2017 © KWR

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Samenvatting

Op de Nederlandse markt mogen ca. 260 werkzame stoffen als diergeneesmiddel worden gebruikt. In deze quick-scan ligt de nadruk op de bijdrage vanuit de landbouwhuisdieren en zijn meetgegevens van diergeneesmiddelen in Nederlands grondwater en oppervlaktewater vanuit een inventarisatie bij drinkwaterlaboratoria samengebracht. Van het grootste deel van de stoffen op de markt zijn geen meetgegevens bekend (84%). Van de 260 stoffen die worden gebruikt in diergeneesmiddelen worden slechts 42 stoffen gemeten, en zijn in totaal 23 stoffen daadwerkelijk aangetroffen. Dit betrof 15 antibiotica, vier anti-parasitaire middelen, drie ontwormingsmiddelen en één pijnstillers.

De herkomst van een aangetroffen stof kan niet goed worden herleid voor actieve stoffen die zowel als diergeneesmiddel en als humaan geneesmiddel of bestrijdingsmiddel zijn toegelaten. Daarnaast is het aantreffen van de actieve stoffen vaak niet goed aan gebruik te relateren omdat voorschrijvingsgegevens niet openbaar of makkelijk verkrijgbaar zijn, uitgezonderd gegevens voor antibiotica.

Deze quick-scan bevestigt het beeld dat een goed inzicht in de aanwezigheid van diergeneesmiddelen in de waterketen vooralsnog ontbreekt. De meetgegevens zijn beperkt voor lokale en regionale oppervlaktewateren, en de opslag en rapportage is gefragmenteerd. De beschikbare monitoring is niet specifiek gericht op diergeneesmiddelen, en zo komen emissies, temporele en spatiale trends, emissieroutes en concentraties op relevante locaties zoals locaties met intensieve veeteelt of bemesting niet goed in beeld. Bovendien ontbreekt nog kennis van het gedrag van de stoffen in de mest(opslag), op het land en in de bodem. Dergelijke gegevens en kennis kunnen de monitoringstrategie, modellering van lotgevallen in het milieu en risicoschatting en -management verbeteren.

Concrete adviezen:

- Bevorder de openbaarheid van voorschrijvingsgegevens van diergeneesmiddelen
- Onderzoek milieulotgevallen van de stoffen na gebruik
- Ontwerp en implementeer een monitoring strategie gericht op diergeneesmiddelen
- Gebruik de zo opgedane kennis voor risicoschatting
- Onderzoek mogelijke risicomanagement maatregelen, bijvoorbeeld gericht op het anders verwerken van mest.

Inhoud

1	Introductie	5
1.1	Achtergrond	5
1.2	Gebruiksgegevens	5
1.3	Beleidsmatige aanpak	6
1.4	Geneesmiddelengebruik landbouwhuisdieren en gezelschapsdieren	6
1.5	Analyses aan geneesmiddelen in het milieu	6
1.6	Onderzoeksvragen	7
2	Methodiek	8
2.1	Aanpak	8
2.2	Diergeneesmiddelen op de Nederlandse markt	8
2.3	Actieve stoffen op de Nederlandse markt	8
2.4	Verzamelen van meetgegevens	10
2.5	Ordering van meetgegevens	10
2.6	Duiding herkomst middelen	10
3	Resultaat en discussie	13
3.1	Nederlandse waarnemingen	13
3.2	Aangetroffen stoffen	14
3.3	Speciale waarnemingen	16
3.4	Vergelijking gebruikte en aangetroffen middelen	16
3.5	Ruimtelijke verdeling meetgegevens	18
3.6	Ruimtelijke verdeling meetgegevens grondwater	21
3.7	Temporele verdeling meetgegevens in oppervlaktewater	22
3.8	Temporele verdeling meetgegevens in grondwater	26
3.9	Theoretische verspreiding diergeneesmiddelen in grondwater	26
3.10	Soorten aangetroffen geneesmiddelen	29
3.11	Vergelijking met België en Duitsland	30
4	Aanbevelingen	31
4.1	Ten geleide	31
4.2	Bevorder de openbaarheid van voorschrijvinggegevens van diergeneesmiddelen anders dan antibiotica	31
4.3	Onderzoek naar milieulotgevallen van de stoffen na gebruik	31

4.4	Ontwerp een monitoring strategie gericht op diergeneesmiddelen	32
4.5	Evalueer milieugevaarlijkheid	33
4.6	Onderzoek mogelijke risicomanagement maatregelen, bijvoorbeeld gericht op het anders verwerken van mest.	33
5	Conclusies	35
5.1	Onderzoeksvragen	35
5.2	Welke diergeneesmiddelen worden gebruikt?	35
5.3	Welke analysetechnieken zijn beschikbaar?	35
5.4	Welke diergeneesmiddelen en afbraakproducten zijn recent aangetroffen in het grond- en oppervlaktewater van Nederland?	36
5.5	Hoe groot is de kans dat de aangetroffen diergeneesmiddelen en afbraakproducten daadwerkelijk veterinair zijn?	36
5.6	Zijn de meetgegevens representatief voor Nederland en geschikt om temporele trends te ontwaren?	36
5.7	Welke effecten hebben de aangetroffen stoffen mogelijk op het milieu?	37
5.8	In hoeverre kan je met de bestaande meetgegevens aantonen dat diergeneesmiddelen worden aangetroffen in grond- en oppervlaktewater?	37
6	Dankwoord	38
7	Literatuur	39
Bijlage I		44
	Temporele trends van 3 geselecteerde diergeneesmiddelen op 5 oppervlaktewaterlocaties	44

1 Introductie

1.1 Achtergrond

Geneesmiddelen zijn nuttig voor mens en dier, maar resten ervan zijn na gebruik terug te vinden in het milieu. Stoffen die gebruikt worden voor een specifieke biologische werking kunnen al op lage concentraties effecten hebben, en concentraties waarin geneesmiddelen in het water worden aangetroffen kunnen dan ook ecologische effecten veroorzaken¹. Een overzicht van het gebruiksvolume en het aantreffen van deze stoffen in het milieu is dan ook een belangrijk onderdeel voor een goede beleidsmatige aanpak.

1.2 Gebruiksgegevens

Het verzamelen van gebruiksgegevens van diergeneesmiddelen is lastig omdat deze gegevens niet beschikbaar worden gesteld aan derden door koepelorganisaties². Schattingen gebaseerd op aannames komen tot ca. 255 ton (zie kader). Zo wordt geschat dat in Nederland het gebruik van veterinaire middelen in totaal ongeveer tien keer lager is dan het gebruik van humane geneesmiddelen^{1,3,4}. Voor specifieke groepen, zoals antibiotica en ontwormingsmiddelen, is het gebruik in de veterinaire sector echter hoger geschat dan in de humane sector. Het gebruik van antibiotica in de veterinaire geneeskunde is relatief goed in beeld en vier keer hoger dan het gebruik in de humane geneeskunde². Sinds 2007 is door stringenter beleid het antibioticagebruik in de veterinaire sector tussen 2007 en 2012 gehalveerd⁴. Voor andere middelen dan de antibiotica is minder inzicht in gebruiksvolume en dus ontbreekt ook een beeld van de emissies⁵.

Schatting gebruik diergeneesmiddelen vanuit toepassing bij slachtvee

Een studie op basis van gegevens uit 2004 heeft geschat wat het gebruik is van Europese diergeneesmiddelen⁶ vanuit de beschouwing vanuit geslacht vee. Voor Nederland is destijds berekend dat naast de 454 ton gerapporteerde antibiotica ook 11 ton geschat gebruik was van anti-parasitaire middelen en 0,3 ton geschat gebruik van hormonen als diergeneesmiddel. Het gebruik van antibiotica is sindsdien sterk gereduceerd (naar 244 ton in 2012)⁴. Voor anti-parasitaire middelen, hormonen en andere geneesmiddelen is geen trend bekend. De kilogrammen geslachte landbouwhuisdieren van 2004 zijn volgens de meest recente CBS gegevens slechts met 3% gestegen (<https://www.cbs.nl/nl-nl/economie/landbouw>, bezocht 29 november 2016). Indien het gebruik van andere diergeneesmiddelen gelijk wordt verondersteld zou vervolgens gesteld kunnen worden dat nog steeds ca.10 tot 11 ton aan anti-parasitaire middelen wordt gebruikt in Nederland en ca. 200 kilo aan hormonen worden toegediend. Van het gebruik van de andere middelen is (nog steeds) weinig bekend. Een

[schatting volgens deze methode is dan een totaal gebruik van minimaal ca. 255 ton, grotendeels gebaseerd op het antibiotica gebruik.](#)

1.3 Beleidsmatige aanpak

De afgelopen maanden hebben partijen gezamenlijk gewerkt aan een “Ketenaanpak Medicijnresten uit Water”. Met deze aanpak proberen verschillende partijen te komen tot maatregelen in de gehele geneesmiddelenketen: van ontwikkeling en toelating tot voorschrijven en gebruik, en afvalinzameling en zuivering. Gezien de actoren en verschillen in emissieroutes verschilt de beleidsmatige aanpak voor humane geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en antibiotica. Vanuit de ketenaanpak is een goed beeld van de stand van zaken van de huidige kennis gevraagd voor al deze terreinen. Deze quickscan geeft inzicht in het vóórkomen van diergeneesmiddelen en levert een bouwsteen voor de evaluatie van hun risico.

1.4 Geneesmiddelengebruik landbouwhuisdieren en gezelschapsdieren

Allereerst is gebruik gemaakt van informatie van alle dieren in Nederland via gegevens van het Centraal Bureau van de statistiek. Volgens deze gegevens bestond in Nederland de groep landbouwhuisdieren in 2015 uit ongeveer 4 miljoen koeien, 12 miljoen varkens, 106 miljoen kippen, 118 duizend paarden, 470 duizend geiten en 900 duizend schapen ⁷. Deze dieren krijgen diverse geneesmiddelen toegediend.

Daarnaast zijn echter ook veel producten toegelaten die gebruikt worden bij het behandelen van gezelschapsdieren (huisdieren). Categorieën en aantallen van de gezelschapsdieren zijn openbaar beschikbaar ⁸. De grootste aantallen zijn de postduiven (5 miljoen), gevolgd door katten (ca. 3 miljoen), honden (ca. 1,5 miljoen), konijnen (1,2 miljoen), andere knaagdieren (0,5 miljoen) en zang- en siervogels (ca. 3,9 miljoen). Uit de gegevens blijkt ook dat 9 miljoen aquariumvissen en 9 miljoen vijvervissen in Nederland gehouden worden. In deze studie is getracht om deze groepen dieren te scheiden om uiteindelijk ook met enige zekerheid uitspraken te kunnen doen over de herkomst van de stoffen in het milieu.

1.5 Analyses aan geneesmiddelen in het milieu

Door verschillende actoren vindt al bijna twee decennia onderzoek plaats naar de aanwezigheid van humane en diergeneesmiddelen in het milieu ⁹. Inmiddels is duidelijk dat de stoffen in geneesmiddelen, hierna aangeduid als “actieve stoffen”, voorkomen in afvalwater, oppervlaktewater, grondwater en soms ook in drinkwater ¹⁰. Het grootste deel van de studies in de waterketen richt zich op het vóórkomen en gedrag in de rioolwaterzuivering (RWZI) en het ontvangende oppervlaktewater ^{11,12}.

Voor humane geneesmiddelen kunnen emissies naar, en concentraties in het Nederlandse oppervlaktewater redelijk worden voorspeld met behulp van gebruiksgegevens, kennis over metabolisme en verwijderingsrendementen in RWZI's ¹³⁻¹⁷. Voor de humane geneesmiddelen zijn daarnaast ook diverse verkenningen uitgevoerd naar het vóórkomen en hoe toekomstscenario's, inclusief klimaatverandering, vergrijzing en veranderingen in gebruik van geneesmiddelen van invloed kunnen zijn op toekomstige emissies en concentraties in het oppervlaktewater ¹⁸.

Resten van diergeneesmiddelen (actieve stoffen) komen via andere routes en veelal direct in het milieu terecht. Dit in tegenstelling tot de routes van de humane geneesmiddelen die veelal via de rioolwaterzuiveringen (RWZI's) in het milieu komen. De rioolwaterzuivering is slechts beperkt in staat deze actieve stoffen te verwijderen maar deze route zou de totale vracht wel enigszins kunnen verminderen ten opzichte van de emissies van diergeneesmiddelen. Echter, een groot deel van de diergeneesmiddelen komt direct met de mest op het land of, in het geval van gezelschapsdieren, via ontlasting op de bodem. Katten en honden worden daarnaast regelmatig behandeld met ontwormingsmiddelen en middelen tegen vlooiën. Deze routes zijn meer diffuus maar kunnen relevante routes naar het milieu zijn.

In mindere mate zijn studies naar geneesmiddelen in grondwater uitgevoerd, die laten zien dat zowel grondwater beïnvloed door oppervlaktewater¹⁹ als grondwater beïnvloed door stedelijk gebied bepaalde mobiele en/of persistente geneesmiddelen bevat²⁰⁻²². De meeste milieustudies naar diergeneesmiddelen richten zich op veterinaire antibiotica, omdat deze groep producten het grootste gebruik in volume kennen en vanwege de risico's van de ontwikkeling van resistentie²³.

Het is duidelijk dat de emissie van diergeneesmiddelen naar de waterketen minder in beeld is en slechts een beperkt aantal studies is hiervan te vinden²⁴⁻²⁶. Deze quickscan beoogt aanvullende informatie te leveren door meetgegevens van diergeneesmiddelen in de waterketen in kaart te brengen.

1.6 Onderzoeksvragen

De vraag in deze quickscan is of resten van diergeneesmiddelen een probleem vormen voor de waterkwaliteit (ecologie) en voor de bereiding van drinkwater. De quickscan tracht de volgende vragen te beantwoorden.

- Welke diergeneesmiddelen worden gebruikt?
- Welke analysetechnieken zijn beschikbaar om deze te meten in het water?
- Welke diergeneesmiddelen en afbraakproducten zijn recent aangetroffen in het grond- en oppervlaktewater van Nederland?
- Wat is de ruimtelijke en temporele verdeling van de meetgegevens?
- Wat is de verdeling van de meetgegevens over watertype en landgebruik?
- Hoe verspreiden diergeneesmiddelen zich in de bodem/grondwater en kunnen we in de toekomst hogere concentraties verwachten in het grondwater?
- Hoe groot is de kans dat de aangetroffen diergeneesmiddelen en afbraakproducten daadwerkelijk veterinair zijn?
- Welke effecten hebben de aangetroffen stoffen mogelijk op het milieu? In hoeverre kan je met de bestaande meetgegevens aantonen dat diergeneesmiddelen worden aangetroffen in grond- en oppervlaktewater?

De deelvragen worden in de volgende hoofdstukken behandeld. In het afsluitende hoofdstuk worden de conclusies en antwoorden samengevat.

2 Methodiek

2.1 Aanpak

Om verder inzicht te krijgen in de diversiteit van de actieve stoffen en de toepassingen is gebruik gemaakt van de diergeneesmiddelen informatie van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Dit college stelt dat het zich richt op de beoordeling en bewaking van de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier (www.cbg-meb.nl/). Daarnaast kennen actieve stoffen ook soms een toepassing als gewasbeschermingsmiddel of biocide. Bij het opvragen van de gegevens is deze (mogelijke) niet aan de orde geweest, maar bij de duiding van herkomst komt dit wel naar voren.

2.2 Diergeneesmiddelen op de Nederlandse markt

In de geneesmiddelen informatiebank van het college ter beoordeling van geneesmiddelen worden 2619 diergeneeskundige toegelaten producten vermeld (<https://www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank> geraadpleegd op 29 november 2016). Een groot aandeel van de producten is voor specifiek voor honden en katten op de markt (ca. >40%), terwijl ca. 20% is aangeduid voor landbouwhuisdieren. De exacte verdeling van de andere middelen is niet verder uitgezocht maar is na te gaan in deze informatiebank. Al deze producten kennen verschillende toedieningsvormen, van huidzalf, injecties tot toediening via drinkwater of voer.

2.3 Actieve stoffen op de Nederlandse markt

De diergeneesmiddelen zijn geregistreerd op basis van het product, terwijl in het milieu de stoffen relevant zijn. Vanuit de (openbaar toegankelijke) CBG informatiebank zijn daarom de "actieve stoffen" of werkzame stoffen geïnventariseerd. De database van CBG bevat informatie over het registratienummer, de naam van het diergeneesmiddel, De werkzame stof (Nederlandse stofnamen), en andere informatie van de vorm en handelsvergunninghouders. Daarnaast bevat het een unieke ATCvet code. Deze ATCvet code is een systeem dat de verschillende actieve stoffen indeelt op hun therapeutische toepassing (zie <http://www.whooc.no/atcvet/>). De database bevat geen informatie over de specifieke stoffeigenschappen (fysisch-chemische eigenschappen). Wel bevat de informatiebank gegevens over farmaceutische vorm, toedieningsweg en informatie over doeldieren en de indicatie.

In het kader van deze inventarisatie zijn de vaccins (ATC code QI), voedingssupplementen (code QA) en diverse andere hulpstoffen (QV) buiten beschouwing gelaten, omdat deze vanwege hun lage milieugevaarlijkheid (voedingssupplementen) of specifieke werking (virusremmers) geen onderdeel maken van het vraagstuk rondom de diergeneesmiddelen in het milieu. Wel opgenomen zijn de 12 andere ATCvet codes, waaronder de antibiotica, hormonen en antiparasitica. Daarnaast zijn de ATCvet-codes geselecteerd van middelen tegen maag- en darmproblemen, hart- en vaataandoeningen en ademhalingsproblemen (zie figuur 2.1 voor de verschillende therapeutische toepassingen: QB, QC, QD, QG, QH, QJ, QL,

QM, QN, QP, QR, QS). Daarnaast zijn de ATCvet codes voor combinaties verwijderd. Hieruit volgde 254 actieve stoffen. Volgens een aanpalende recente Nederlandse studie worden 260 actieve stoffen toegepast in de veterinaire geneeskunde ², dus deze analyse is in lijn hiermee. In deze quickscan is dan ook met een aantal van 260 actieve stoffen rekening gehouden die in het milieu aangetroffen zouden kunnen worden.

Een verdeling van soorten stoffen naar therapeutische toepassing laat zien dat het grootste deel van de stoffen worden toegepast tegen infectieziektes (antibiotica; Figuur 2.1). De anti-parasitaire stoffen vormen een andere grote groep, zoals stoffen als diazinon, mebendazol en permethrin. De derde groep zijn de stoffen met een hormonale werking, zoals dexamethason en cortison. Verder zijn stoffen toegelaten voor toepassingen aan het zenuwstelsel, waaronder diazepam, lidocaïne en paracetamol. Veel van deze stoffen kennen ook een humane toepassing of zijn toegelaten als biocide of gewasbeschermingsmiddel, en dit aspect wordt dan ook in detail beschouwd in de volgende hoofdstukken bij de duiding van herkomst.

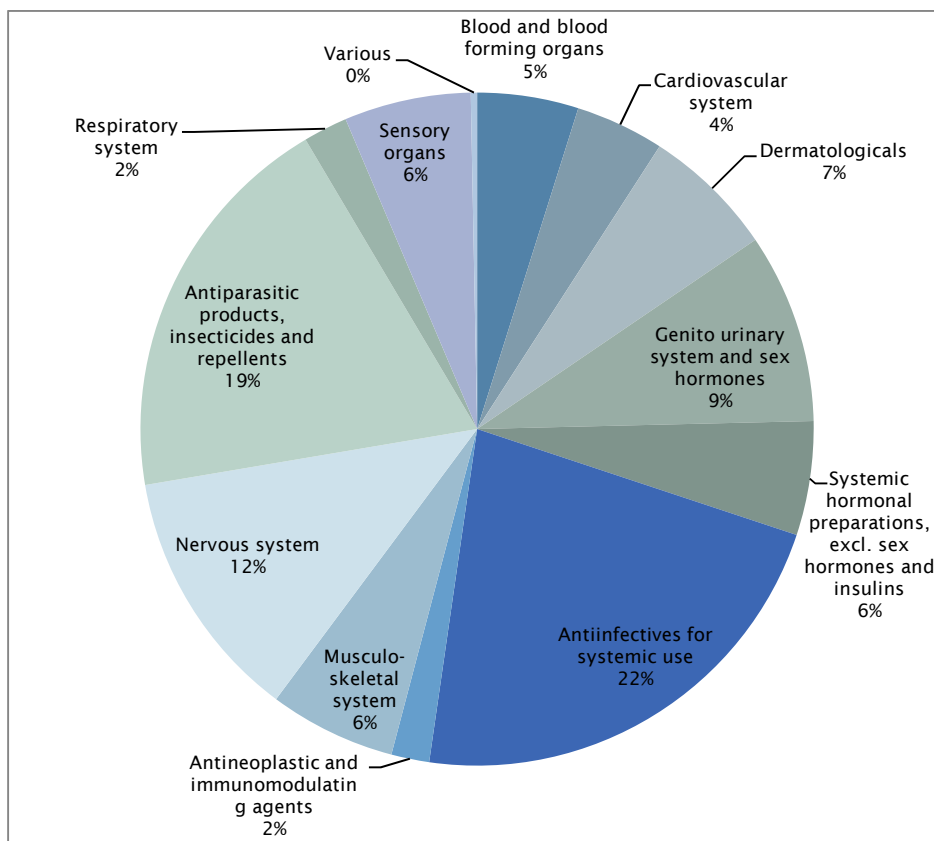


FIG 2.1 : VERDELING VAN IN NEDERLAND TOEGELATEN ACTIEVE STOFFEN IN DIERGENEESMIDDELEN, ZOWEL LANDBOUWHUISIEREN ALS GEZELSCHAPSDIEREN (OP BASIS VAN ATC-VET CODES)

2.4 Verzamelen van meetgegevens

De in dit rapport verzamelde meetgegevens van zowel humane als veterinaire geneesmiddelen zijn afkomstig van Waterbedrijf Groningen, Watermaatschappij Drenthe, Vitens, Waterleiding Maatschappij Limburg, Brabant Water, Evides, Dunea, PWN en Waternet in de periode van 2000 tot heden. De gegevens zijn verkregen met behulp van Waterlab Noord (WLN), Vitens, Aqualab Zuid en Het Waterlaboratorium (HWL). Daarnaast zijn data van de Provincie Utrecht, en andere provincies (2014-2016, persoonlijke communicatie Janco van Gelderen, prov. Utrecht), Umweltbundesamt (UBA)²⁷, RIVM²⁶, en RIZA²⁸ verzameld. Deze data is vervolgens geordend en toegevoegd aan een database uit de studie van Umweltsbundesamt²⁷. Voor het wel of niet opnemen van de meetgegevens zijn geen criteria gesteld, zoals aan kwaliteitsborging, referenties of technische aspecten van de analyse. Bij het beschouwen van de positieve waarnemingen komt dit wel ter sprake.

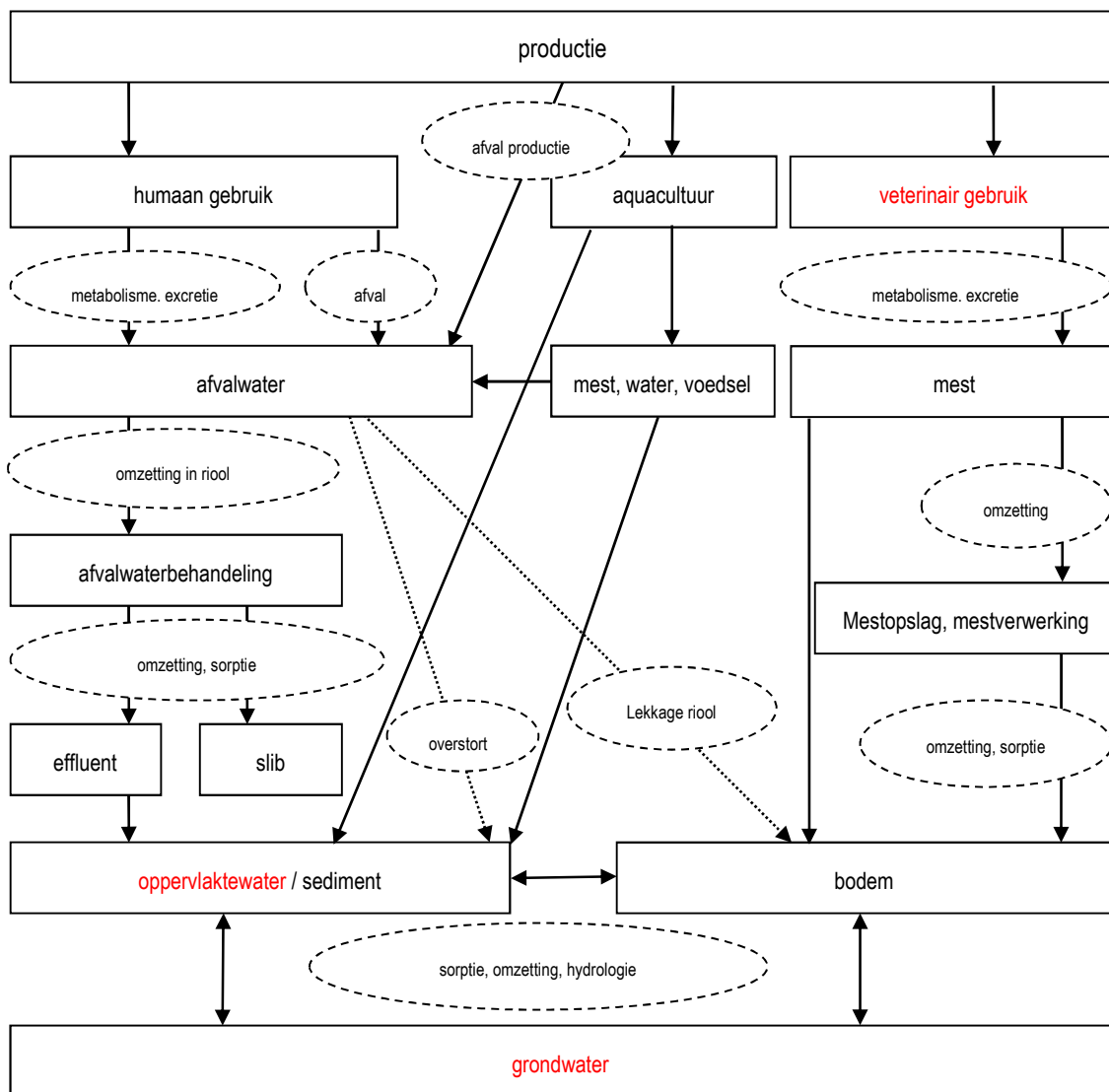
Meetgegevens vanuit de waterschappen (uit het waterkwaliteitsportaal) en de meetgegevens aan effluënten (Watson database van de emissieregistratie) zijn niet aan deze database toegevoegd, omdat vooraf werd verwacht dat hier geen diergeneesmiddelen in te vinden zouden zijn. Echter, bij de beschouwing van de analyses zijn gegevens uit de Watson database gegevens in een later stadium wel gebruikt omdat bleek dat hierin wel enkele stoffen bleken te zitten.

2.5 Ordening van meetgegevens

In de database van Umweltsbundesamt²⁷ zijn in een eerdere studie mondiaal gegevens over geneesmiddelen, zowel humaan als veterinair, verzameld. Sommige metingen komen uit uitgebreide meetnetten terwijl andere op projectbasis zijn gemeten. Met hulp van deze database zijn Nederlandse gegevens vergeleken met gegevens uit België en Duitsland (1996-2015). De database bevat ook informatie over het gebruik wat ook een extra hulpmiddel is bij het duiden van de herkomst van de aangetroffen stoffen.

2.6 Duiding herkomst middelen

In Figuur 2.2 staan de belangrijkste emissieroutes voor humane- en diergeneesmiddelen in Nederland. Stoffen kunnen daarbij ook uit nog andere bronnen komen, zoals vanuit gebruik in de land- en tuinbouw. Effecten van mestopslag, emissies via bemesting, uitspoeling en afspoeling naar respectievelijk grondwater en oppervlaktewater zijn niet goed gekwantificeerd en buiten beschouwing gelaten.



FIGUUR 2.2: ROUTES VAN HUMANE (LINKS) EN DIERGENEESMIDDELEN (RECHTS) NAAR VERSCHILLENDE MILIEUCOMPARTIMENTEN

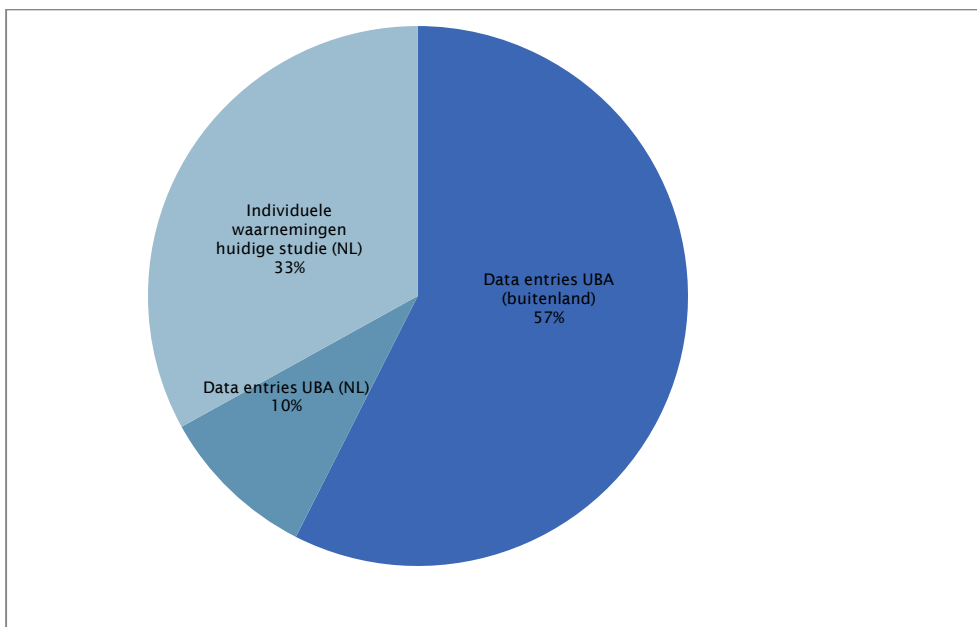
Middelen zijn doorgaans niet gearchiveerd als humaan geneesmiddel of veterinair geneesmiddel. Daarnaast kan een middel dat nu alleen geregistreerd staat als een veterinair geneesmiddel in het verleden ook toegepast zijn als humaan geneesmiddel of bestrijdingsmiddel. Ook kunnen industriële emissies en illegaal gebruik van invloed zijn. Interpretatie van de waarnemingen vraagt kennis van de locatie, omgeving en hydrologie, alsmede de stoffeigenschappen²⁹. Bij het verzamelen van meetgegevens daarom is *a priori* geen onderscheid gemaakt tussen middelen met een humane of veterinaire oorsprong. Bij evaluatie van de herkomst is naar de volgende aspecten gekeken. Ten eerste is gekeken naar eventuele humane toepassingen van de 260 actieve stoffen die op dit moment geregistreerd zijn voor veterinair gebruik ook (historische) toepassingen in de humane geneeskunde of als

bestrijdingsmiddel kennen. Vervolgens is gekeken waar de stof is aangetroffen en of de locatie en matrix aanwijzingen geven voor een al-dan-niet veterinaire herkomst. Ten slotte is op basis van stoffeigenschappen en met “expert judgement” geëvalueerd of de aangetroffen stoffen voor een relevant aandeel van veterinaire oorsprong (kunnen) zijn of onwaarschijnlijk zijn.

3 Resultaat en discussie

3.1 Nederlandse waarnemingen

In totaal zijn voor deze *quickscan* bijna 79.000 gegevens van geneesmiddelen en omzettingen verzameld. Van de Nederlandse gegevens (n=17.964 waarnemingen) is 25% van de data entries (individuele waarnemingen of geaggregeerde gegevens weergegeven met gemiddelde en maximale waarden) boven de geldende rapportagegrens, verder 'positieve waarden' genoemd. Een aantal gegevens kunnen dubbel verwerkt zijn omdat de Umweltsbundesamt database onder andere was gevoed door gegevens in oppervlaktewater van de Nederlandse drinkwaterbedrijven (via RIWA) en Rijkswaterstaat.



FIGUUR 3.1: OVERZICHT NEDERLANDSE GEGEVENS AAN HUMANE EN DIERGENEESMIDDELEN UIT DEZE STUDIE IN VERGELIJKING MET DE BESTAANDE STUDIE VAN UMWELBUNBDESAMT (UBA).

Van de verzamelde positieve waarnemingen in Nederland (n=1440) is 73% aan humane geneesmiddelen toe te schrijven, 22% aan middelen met gemengd gebruik en zijn 5% aan middelen met alleen veterinair gebruik. Van de positieve waarnemingen van stoffen met veterinair of gemengd gebruik betreft het merendeel van de waarnemingen antibiotica (78%).

3.2 Aangetroffen stoffen

Uit de inventarisatie blijkt dat 23 geneesmiddelen met een mogelijk veterinaire oorsprong aangetroffen zijn boven de geldende rapportagegrenzen in Nederlands grondwater, oppervlaktewater en afvalwater (Tabel 3.1). In Figuur 3.2 is de verdeling van de aangetroffen middelen weergegeven voor grondwater, oppervlaktewater en afvalwater. Bij gemengd gebruik kan per stof én per matrix de vermoedelijke oorsprong per locatie verschillen. Een stof in grondwater en sloten of stroompjes onder invloed van landelijk gebied zijn (waarschijnlijk) van veterinaire oorsprong terwijl het middel in een rivier onder invloed van RWZIs en landelijk gebied afhankelijk van gebruiksvolumina in humane en veterinaire geneeskunde en emissievolumina van deze routes duiden op vooral van humane oorsprong of een gemengde oorsprong. De oorsprong van de middelen in de diverse matrices zijn geclassificeerd als “veterinair”, “waarschijnlijk veterinair”, “mogelijk veterinair en humaan”, “waarschijnlijk humaan” en “humaan”. De middelen in matrices die in de laatste klasse vielen zijn niet weergegeven.

Vijftien van de aangetroffen middelen worden momenteel niet voor humane toepassing gebruikt. Indien deze middelen worden aangetroffen in (drinkwater van) grondwater of oppervlaktewater is de herkomst waarschijnlijk veterinair. Uitzonderingen hierop zijn stoffen die ook als pesticide worden toegepast: fipronil, imidacloprid en spinosad. Hun herkomst is waarschijnlijk van het gebruik in de land- en tuinbouw.

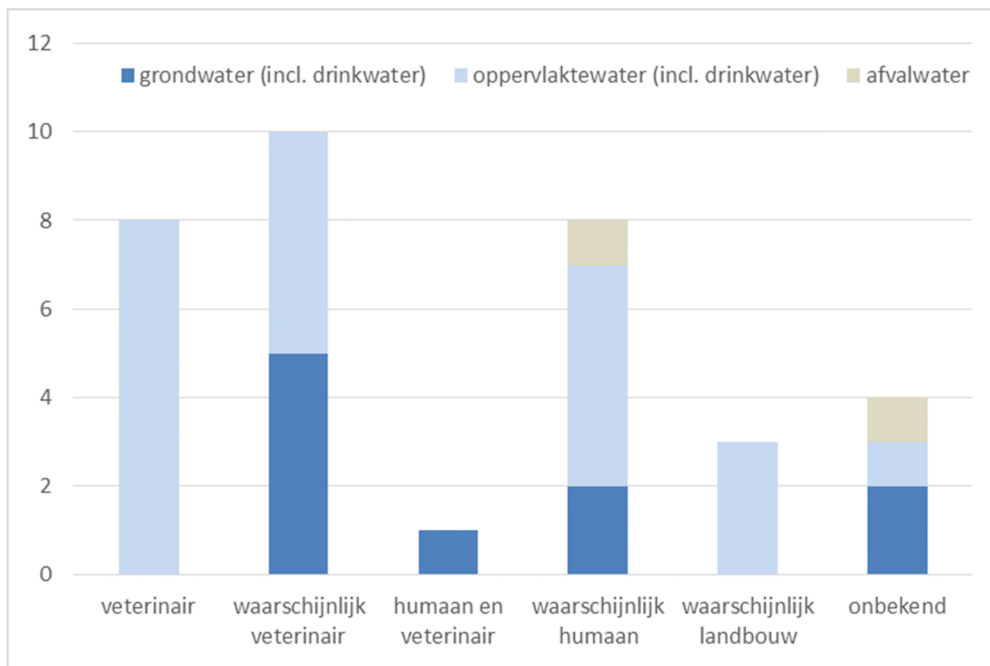
Acht van de aangetroffen middelen kennen zowel een veterinair als humaan gebruik. De aangetroffen antibiotica chlooramfenicol, erythromycine, sulfamethoxazole en trimethoprim in oppervlaktewater zijn waarschijnlijk van humane oorsprong omdat het humane gebruik een relevant volume heeft en waarschijnlijk een grotere fractie van gebruikte middelen via afvalwaterzuivering naar oppervlaktewater gaan dan door af en uitspoeling³⁰.

Trimethoprim is net als amoxicilline aangetroffen in drinkwater uit grondwater gewonnen in landelijk gebied, in concentraties ruim onder de signaleringswaarde voor drinkwater van 1,0 µg/L. De herkomst van dit antibiotica op deze locatie is waarschijnlijk wél veterinair. Dit geldt ook voor het antibioticum chloortetracycline dat is aangetroffen in oppervlaktewater nabij landbouwgebied²⁶. De pijnstiller ketoprofen wordt aangetroffen in grondwater in landelijk gebied. Hoewel het humane gebruik van pijnstillers hoger ligt dan gebruik voor veterinaire toepassingen doet de locatie vermoeden dat het ook van veterinaire oorsprong kan zijn. Ten slotte wordt het ontwormingsmiddel mebendazole aangetroffen op één locatie waar grondwater historisch is beïnvloed door afvalwater inundatie (zgn. vloeivelden) en op één locatie in landelijk gebied. De herkomst op deze twee locaties is in het eerste geval waarschijnlijk toe te schrijven aan humaan gebruik en in het tweede geval waarschijnlijk aan veterinair gebruik.

TABEL 3.1 : (DIER)GENEESMIDDELEN IN DE NEDERLANDSE WATERKETEN. ENKELE EN TWEEVOUDIGE WAARNEMINGEN ZIJN INDIVIDUEEL WEERGEGEVEN, MEERDERE WAARNEMINGEN ZIJN ALS CONCENTRATIE RANGE WEERGEGEVEN MET HET AANTAL WAARNEMINGEN TUSSEN HAAKJES.

LEGENDA (KLEUR)		GEEN DATA	ONBEKEND	WAARSCH. LANDBOUW	VETERINAIR	WAARSCH. VETERINAIR	MOGELIJK HUMAAN & VETERINAIR	WAARSCH. HUMAAN
GENEESMIDDEL	THERAPEUTISCHE KLASSE	REGISTRATIE ¹	DW OPP. WATER	DW GRONDWATER	OPP. WATER CONCENTRATIE µG/L	GRONDWATER	AFVALWATER	
AMOXICILLIN	ANTIBIOTICUM	H&V		0,06				
CHLORAMPHENICOL	ANTIBIOTICUM	H&V			0,013 (0,051) ⁴			
CHLOROTETRACYCLINE	ANTIBIOTICUM	H&V			0,02			
DIAZINON	INSECTICIDE	V- ²³			0,01-0,03 (11)			
ERYTHROMYCIN ⁷	ANTIBIOTICUM	H&V			0,01-0,035 (>10) ⁸			
FIPRONIL	INSECTICIDE	B&V ¹⁰			0,02-0,06 (5)			
FLUMEQUINE	ANTIBIOTICUM	V			0,0021-0,0041 (3) ^{4,5}			
IMIDACLOPRID	INSECTICIDE	B&V			0,01-85 (901)			
KETOPROFEN	ANALGESIC	H&V				0,01		
LEVAMISOLE	ANTHELMINTHIC	V					0,199-0,340 (2)	
MEBENDAZOLE	ANTHELMINTHIC	H&V				0,02 ⁹		
						0,01 ¹¹		
OXYTETRACYCLINE ⁹	ANTIBIOTICUM	V			0,008 & 0,014 ¹¹	0,7-0,9 ⁴ (3)		
SPINOSAD	INSECTICIDE	B&V			0,02 & 0,08 (2)			
SULFADIAZINE	ANTIBIOTICUM	H&V			0,0009 & 0,0011 ²⁶			
SULFADIMIDINE	ANTIBIOTICUM	V			0,1-0,23 (6)	0,01-0,91 (12)		
						0,02 & 0,02 ⁸		
SULFADIMETHOXINE	ANTIBIOTICUM	V			0,02			
SULFAMETHOXAZOLE	ANTIBIOTICUM	H&V	0,04		0,01-0,11 (>87) ⁴			
SULFAPYRIDINE	ANTIBIOTICUM	³			0,03	0,02-0,12 (3)	0,11-0,27 (2)	
SULFAQUINOXALINE	ANTIBIOTICUM	V			0,001-0,077 (42)			
					0,001-0,010 (13)			
THIABENDAZOLE	ANTHELMINTHIC	V			0,01-0,02 (4)			
TIAMULINE	ANTIBIOTICUM	V			0,001-1,201 (75)			
					0,003-0,062 (15)			
TRIMETHOPRIM	ANTIBIOTICUM	H&V		0,01	0,005-0,044 (256) ⁴			
					0,00017 & 0,0012 ²⁶			
TYLOSIN	ANTIBIOTICUM	V			0,0016 ²⁴	1,6 ⁵		

¹ H= HUMAAN, V= VETERINAIR, B = BESTRIJDINGSMIDDEL ²⁷, ² INSECTICIDE NIET MEER TOEGESTAAN IN LANDBOUW IN NL (CTGB DATABASE), ³ TOEGEPAST BIJ KLEINE GEZELSCHAPSDIEREN EN SCHAPEN ⁴ ONWAARSCHIJNLIJKE WAARNEMING: OMDAT OXYTETRACYCLINE STERK AAN BODEM EN SEDIMENT SORBEERT WORDT DIT MIDDEL NIET OF IN EXTREEM LAGE CONCENTRATIES IN GRONDWATER VERWACHT ^{32,33}, ⁵ ONWAARSCHIJNLIJKE WAARNEMING OMDAT DIT MIDDEL AAN BODEM SORBEERT ^{32,33} EN DOORGAANS NIET OF IN ZEER LAGE CONCENTRATIES WORDT AANGETROFFEN IN DE WATERKETEN ²⁶, ⁶ HET AANTAL INDIVIDUELE WAARNEMINGEN IS DOOR GEAGREGEEERDE DATA NIET TE ACHTERHALEN, ⁷ INCLUSIEF ANHYDRO-ERYTHROMYCIN, ⁸ AANGETROFFEN OP LOCATIE MET HISTORISCHE INUNDATIE / INFILTRATIE VAN COMMUNAAL AFVALWATER (EFFLUENT) (WAARSCHIJNLIJK HUMANE OORSPRONG), ⁹ INCLUSIEF OMZETTINGSPRODUCT ALFA-APO-OXYTETRACYCLINE ²⁶, ¹⁰ ALLEEN TOEPASSING BIJ KLEINE GEZELSCHAPSDIEREN, ¹¹ ÉÉN LOCATIE MET VEETEELT EN LANDBOUW (WAARSCHIJNLIJK VETERINAIRE OORSPRONG)



FIGUUR 3.2: OORSPRONG VAN MIDDELEN PER WATERTYPE

3.3 Speciale waarnemingen

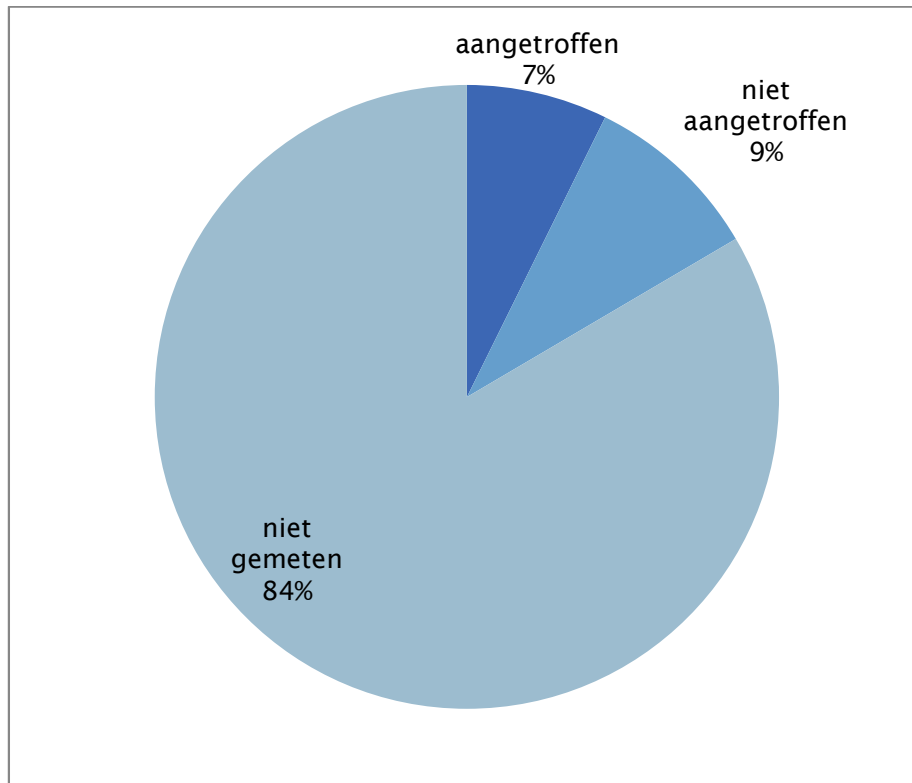
Diazinon was weliswaar tot 1998 toegelaten als bestrijdingsmiddel en is op dit moment toegelaten voor schapen en gezelschapsdieren. Het staat apart aangemerkt als diergeneesmiddel in een studie uit 2004 naar de problematiek van (dier)geneesmiddelen in het watermilieu³⁴. Het ontwormingsmiddel levamisol, en het antibioticum sulfapyridine worden ook in afvalwater aangetroffen. Dit is opmerkelijk omdat de emissies van veterinair gebruik niet in communaal afvalwater worden verwacht. Om deze reden is de herkomst vermoedelijk niet direct aan veterinair gebruik toe te schrijven, en blijft de herkomst onduidelijk.

Opvallend is dat een hoge concentratie (0,7 tot 0,9 µg/L uit één meetserie) oxytetracycline aangetroffen is in grondwater. Oxytetracycline sorbeert sterk aan bodemdeeltjes en sediment en wordt daarom niet of in extreem lage concentraties in grondwater verwacht^{32,33}. Daarnaast wordt in grondwater één maal 1,6 µg/L tylosine aangetroffen. Tylosine sorbeert ook redelijk goed aan bodemdeeltjes^{32,33} en wordt minder gebruikt dan oxytetracycline. Het wordt daarom ook in (zeer) lage concentraties in grondwater verwacht²⁶. De aangetroffen concentraties zijn dus lastig te duiden. Zo bestaat altijd een kans op een 'besmetting' tijdens bemonstering of reiniging van monstermateriaal in het veld, en bij opwerking, scheiding, analyse en dataverwerking in het laboratorium. Omdat Tabel 1 de positieve waarnemingen uit databases met grote hoeveelheden "negatieve" waarnemingen bevat, bestaat de kans dat een "vals positieve" waarneming in Tabel 1 terecht is gekomen. Dit is achteraf onmogelijk aan te tonen, maar bij opmerkelijke resultaten is contra-expertise aan te bevelen voor verificatie van de resultaten.

3.4 Vergelijking gebruikte en aangetroffen middelen

Ongeveer 260 actieve stoffen worden toegepast als diergeneesmiddel. Daarvan worden 43 stoffen (16%) structureel of projectmatig gemeten, veelal omdat deze stoffen ook toegelaten zijn in andere kaders. Zo zijn een groot aantal ontwormingsmiddelen, insecticiden en antibiotica ook voor humane toepassingen en als pesticide op de markt. Van de 260 stoffen worden 21 stoffen aangetroffen (tabel 3.1). Dit zijn amoxicilline, chlooramfenicol,

chloortetracycline, diazinon, erythromycin, fipronil, flumequine, imidacloprid, ketoprofen, levamisole, mebendazole, oxytetracycline, spinosad, sulfadiazine, sulfadimethoxine, sulfadimidine, sulfamethoxazol, sulfaquinoxaline, tiamuline, trimethoprim en tylosine.



FIGUUR 3.3: VERDELING VAN GEMETEN EN AANGETROFFEN STOFFEN VAN DE 260 STOFFEN UIT DE DIERGENEESMIDDELEN DIE ZIJN TOEGELATEN IN NEDERLAND.

Verder zijn er nog twee middelen aangetroffen die in Nederland niet zijn geregistreerd als diergeneesmiddel maar door de UBA wel als mogelijk veterinair aangemerkt zijn ²⁷. Dit zijn: sulfapyridine en thiabendazole voor de volledigheid zijn deze meegenomen in deze quickscan (tabel 3.1.). Dit leidt tot een totaal van 23 stoffen. Het gebruiksvolume verschilt sterk per stof.

Zowel het aantal middelen als het gebruiksvolume weerspiegelen niet direct het belang van de gemeten middelen omdat de stoffen zich verschillend gedragen in het milieu en hun effect verschilt. Tetracycline antibiotica hebben bijvoorbeeld veel grotere gebruiksvollumen dan hormonen, maar hormonen zijn bij veel lagere doseringen werkzaam. Bovendien is de combinatie van meetfrequentie, locatie(-karakteristieken) en stoffeigenschaften van belang bij het bepalen van de verspreiding en concentraties van diergeneesmiddelen in de waterketen.

In de navolgende paragrafen wordt onderzocht hoe de verzamelde meetgegevens ruimtelijk, per watertype en wat betreft landgebruik en in de tijd verdeeld zijn. Tevens wordt met behulp van stoffeigenschaften op theoretische basis geëvalueerd hoe een selectie van

diergeneesmiddelen zich in de bodem kunnen verspreiden en in grondwater terecht kunnen komen.

Tot slot worden de resultaten van de ruimtelijke en temporele analyse in combinatie met theoretische analyse van het gedrag van diergeneesmiddelen in de waterketen (en specifiek in bodemsystemen) gebruikt voor:

- de evaluatie van de representativiteit van beschikbare meetgegevens
- evaluatie van de toekomstige ontwikkeling van concentraties van diergeneesmiddelen in diverse typen grondwater op basis van emissiehistorie
- optimalisatie van meetgegevens
- het bepalen van kennishiaten voor het inschatten van milieuconcentraties en risico's.

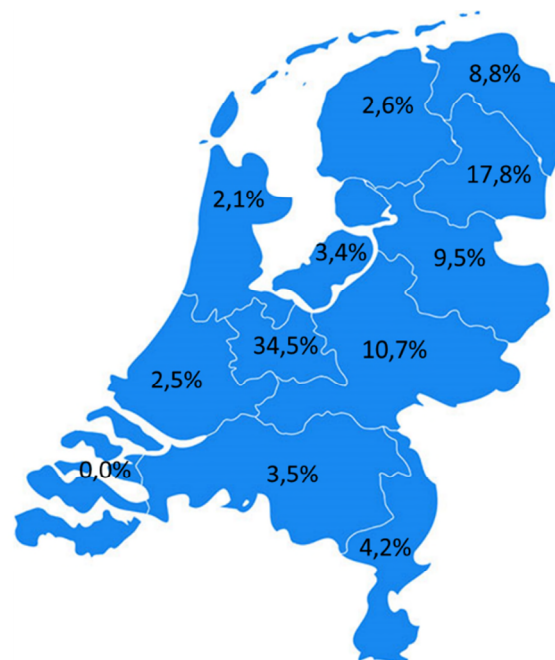
3.5 Ruimtelijke verdeling meetgegevens

Voor een analyse van de ruimtelijke verdeling van meetgegevens staan de volgende vragen centraal:

- Wat is de verdeling van de meetgegevens over watertype, bodemtype en landgebruik?
- Relatie tot ruimtelijke emissie en emissieroutes van diergeneesmiddelen in de waterketen.
- Verdeling meetgegevens over lokale, regionale en (inter-) nationale oppervlaktewateren.
- Verdeling meetgegevens van grondwater bij verschillend landgebruik.

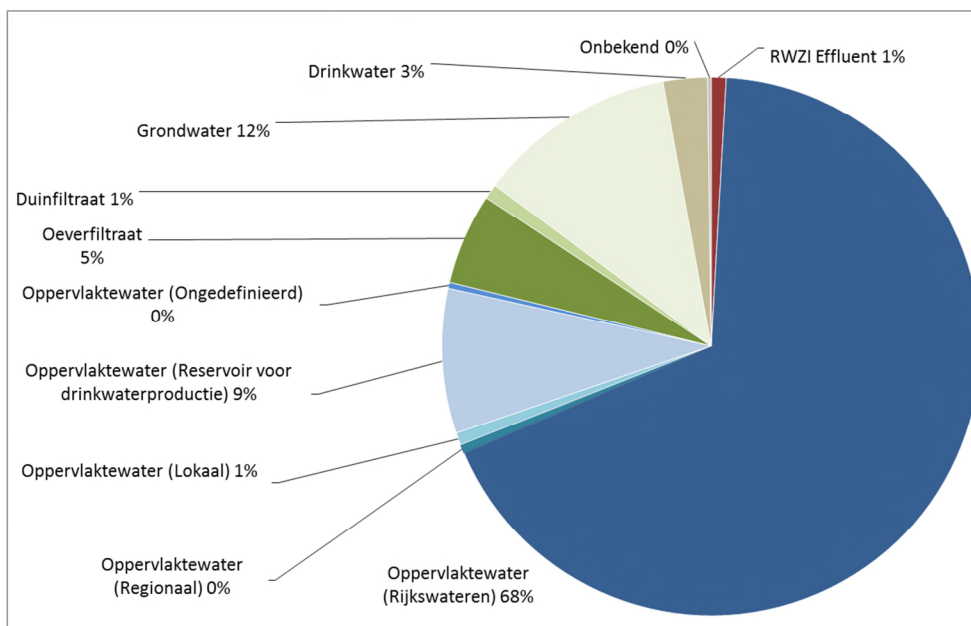
Diergeneesmiddelengebruik verschilt per landbouwhuisdier. Mest kan direct op het land komen of na opslag in een mestkelder. Schapen staan veel buiten en hun mest komt direct op de bodem, koeien en paarden komen vooral gedurende de lente en zomer regelmatig buiten, terwijl varkens binnen staan en hun mest vrijwel allen in de mestkelder komt. De mest van met name varkens wordt niet alleen in de omgeving van varkenshouderijen gebruikt, maar ook (ver) daar buiten, waar geen of beperkte veeteelt is.

De geografische dekking van de meetlocaties is in Figuur 3.4 weergegeven per provincie weergegeven. De meeste bepalingen zijn uitgevoerd in Utrecht en het Noordoosten van het land. Gebieden als Noord-Holland, Zuid-Holland, Friesland, Flevoland, Zeeland, Noord-Brabant en Zuid Limburg zijn ondervertegenwoordigd terwijl met name in Brabant en Limburg veel intensieve veehouderij is en in Noord-Holland, Friesland en Zuid-Holland veel melkveehouderijen zijn. Metingen in de provincie Zeeland ontbreken nog volledig.



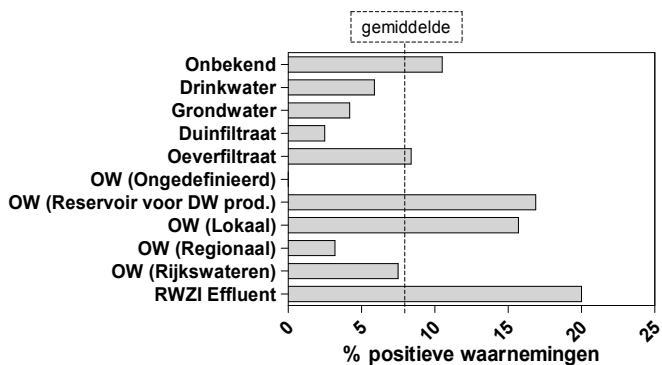
FIGUUR 3.4: VERDELING VAN BEPALINGEN PER PROVINCIE

In figuur 3.5 is de verdeling van meetgegevens over lokaal, regionaal en (inter)nationaal oppervlaktewater, grondwater en diverse andere watertypen weergegeven. Onder lokale wateren worden onderdelen van poldersystemen (sloten en boezems) en kleine beken gerekend. Regionale wateren betreffen regionale stroomgebieden van beken, regionale vaarten en kanalen. Lokale en regionale wateren vallen onder beheer van de waterschappen. De (inter)nationale wateren zijn de Rijkswateren die vallen onder beheer van het Rijk. Dit onderscheid is gemaakt om te kunnen evalueren of het aantreffen van (dier)geneesmiddelen wordt veroorzaakt door lokaal of regionaal veterinair gebruik. In totaal zijn er 17.964 individuele stof-locatie combinaties onderzocht. Het grootste deel van de bepalingen is uitgevoerd in Rijkswateren, en daaraan verbonden reservoirs voor de productie van drinkwater. Ook in grondwater en oeverfiltraat zijn de nodige bepalingen uitgevoerd. Regionale en lokale oppervlaktewateren zijn beperkt onderzocht in deze dataset, terwijl de herkomst van de middelen in deze wateren juist beter kunnen worden gekoppeld aan lokale bronnen zoals veterinair gebruik.



FIGUUR 3.5: VERDELING VAN BEPALINGEN PER WATERTYPE IN NEDERLAND (N=17964)

In totaal zijn 1440 van 17964 bepalingen (stof-locatie combinaties) boven de rapportagegrenzen (8%). De rapportagegrenzen kunnen verschillen voor eenzelfde stof tussen laboratoria en tussen watermatrices. In Figuur 3.6. geeft de trefkans van de verschillende watertypen weer. In grondwater, duinfiltraat en regionaal oppervlaktewater zijn relatief weinig positieve waarnemingen, terwijl in lokaal oppervlaktewater, reservoirs voor drinkwaterproductie en RWZI effluents relatief veel positieve waarnemingen zijn. Dit kan het gevolg zijn van meer of minder diergeneesmiddelen in het type water, gerichtere studies op specifieke hot spots (lokaal oppervlaktewater) en/of toepassing van gevoeliger analyse methoden in het betreffende type water. Dit laatste geldt waarschijnlijk voor oppervlaktewater reservoirs, waar rapportagegrenzen voor een aantal middelen onder de 1 ng/L zitten.

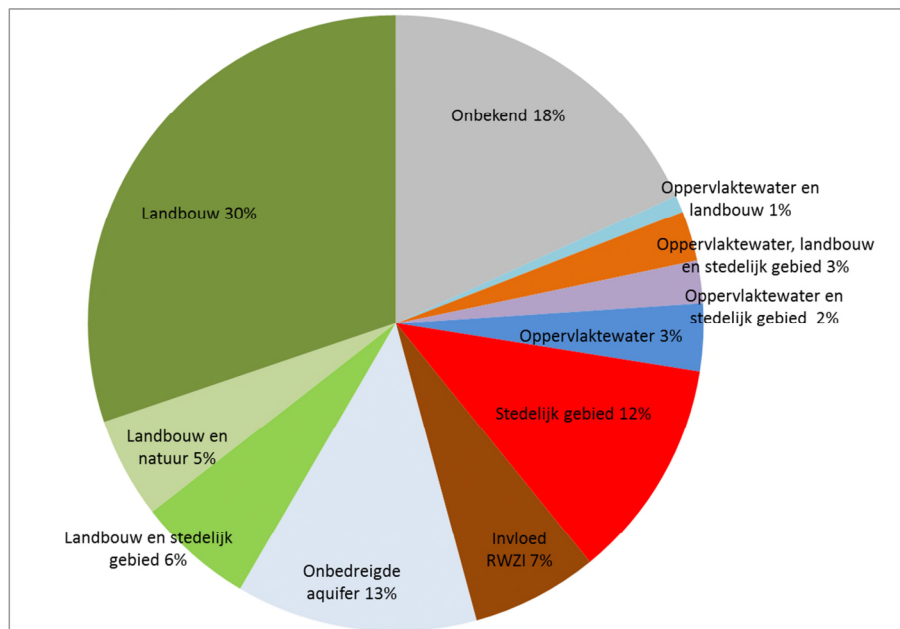


FIGUUR 3.6: PERCENTAGE POSITIEVE WAARNEMINGEN PER WATERTYPE IN NEDERLAND; OW STAAT VOOR OPPERVLAKTEWATER.(TOTAAL N= 1440)

3.6 Ruimtelijke verdeling meetgegevens grondwater

Het is niet altijd makkelijk om de herkomst van de aangetroffen middelen te bepalen in oppervlaktewater. Ook in lokale wateren zoals poldersystemen wordt gedurende droge perioden gebiedsvreemd water ingelaten om verzilting of verdroging tegen te gaan.

Grondwater wordt doorgaans wel sterk beïnvloed door lokaal gebruik en emissies van diergeneesmiddelen. In Figuur 3.7. is het percentage bepalingen per type landgebruik en bronnen van verontreinigingen weergegeven. In deze indeling is ook "oppervlaktewater" opgenomen. Dit betekent dat het grondwater wordt beïnvloed door oppervlaktewater in het intrekgebied van het grondwater. Tevens is het bodemtype "onbedreigde aquifer" toegevoegd. Voor grondwaterlichamen die zijn afgedekt door een impermeabele (klei) laag wordt aangenomen dat deze niet door bovengronds landgebruik worden beïnvloed.



FIGUUR 3.7: VERDELING VAN BEPALINGEN VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GRONDWATER IN NEDERLAND. GEKARAKTERISEERD NAAR BOVENGRONDS LANDGEBRUIK EN/OFF BRONNEN VAN MICROVERONTREINIGINGEN (N=2150)

In totaal zijn er in grondwater slechts 90 positieve waarnemingen van (dier) geneesmiddelen. Dit aantal is te beperkt om trends per watertype te ontwaren. Bovendien is het bovengronds landgebruik is vaak heterogeen, en de hydrologie en bodemgesteldheid (m.u.v. typering onbedreigde aquifer) is vaak niet voldoende gedefinieerd. Kennis van hydrologie is onontbeerlijk om te bepalen welke emissies de kwaliteit van het grondwater beïnvloeden, in de huidige analyse is geen uitgebreide analyse van de hydrologie gedaan.

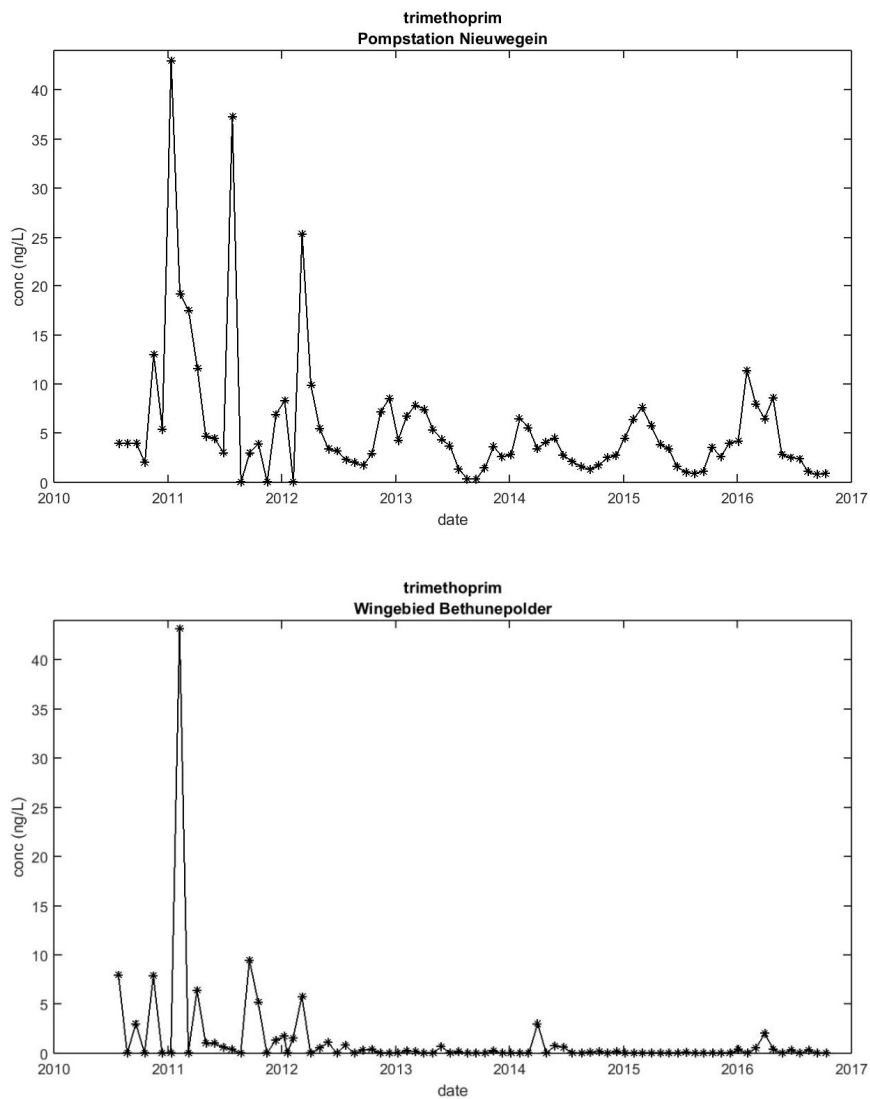
3.7 Temporele verdeling meetgegevens in oppervlaktewater

De concentraties in oppervlaktewater kennen een sterk dynamisch karakter. Met name door het opbrengen van mest in combinatie met afspoeling kunnen concentraties van diergeneesmiddelen in lokale en regionale wateren sterk variëren. In grotere wateren worden dergelijke piekconcentraties enigszins uitgemiddeld en verdund. In wateren die relatief lang stil staan zoals meren, kanalen en spaarbekkens gebeurt dat nog meer. Daarnaast zijn variaties in debiet van rivieren ook van invloed op de concentraties van diergeneesmiddelen in oppervlaktewater.

Seizoensinvloeden kunnen ondervangen worden door bijvoorbeeld één keer per vier weken te meten zoals RIWA en RWS doen in hun meetprogramma's. Event specifieke emissies zoals afspoeling na bemesting en hevige neerslag kunnen leiden tot kortstondige piek concentraties. Hoewel grotere wateren deze piekconcentraties enigszins afvlakken, is maandelijks meten zelfs in grote rivieren zoals de Rijn of Maas mogelijk onvoldoende aangezien de verblijftijd van het water bij normale afvoer korter is. Goed inzicht in deze event specifieke emissies en concentraties vraagt dan ook om event specifieke bemonstering³⁵. De meetprogramma's die ten grondslag liggen aan de meeste meetgegevens zijn hier niet op gericht.

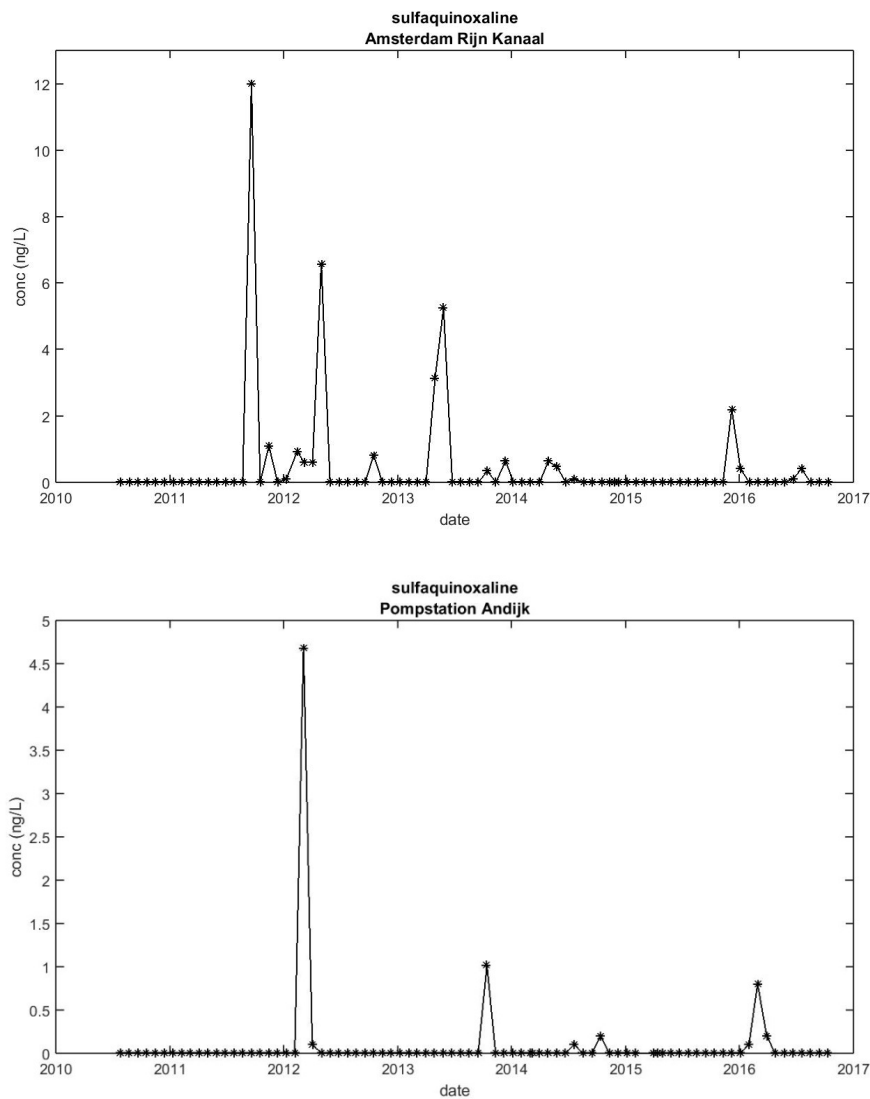
Voor verschillende (grote) oppervlaktewateren zijn frequent metingen uitgevoerd naar diverse diergeneesmiddelen. In de Bijlage 1 is het concentratieverloop gedurende een aantal jaren weergegeven voor de antibiotica: sulfadimidine, sulfaquinoxaline, tiamuline en trimethoprim het verloop van de concentraties in het Amsterdam-Rijnkanaal (Kanaal rijnstroomgebied), Brakel (Afgedamde Maas, Maasstroomgebied), Andijk (Ijsselmeer, Rijnstroomgebied), Nieuwegein (Rijnstroomgebied na Beatrixsluizen) en de Bethunepolder (Polder ten noorden van Utrecht). Deze middelen zijn gekozen omdat hiervan voldoende positieve waarnemingen zijn voor een analyse van de tijdstrend.

Een aantal van de figuren uit de bijlage zijn hieronder uitgelicht. In Figuur 3.8 is het concentratieverloop van trimethoprim bij Nieuwegein en in de Bethunepolder weergegeven. De concentratiedynamiek van trimethoprim bij Nieuwegein kan worden verklaard door variaties in gebruik, in debiet van de rivier, en omzetting³⁶. Het concentratieverloop in de Bethunepolder wijkt af van de andere oppervlaktewaterlocaties zoals bijvoorbeeld Nieuwegein. De invloed van humaan gebruikt trimethoprim is in de Bethunepolder waarschijnlijk veel beperkter dan in de andere oppervlaktewateren omdat de Bethunepolder voornamelijk wordt gevoed door kwelwater, lokaal infiltrerend oppervlaktewater. Alleen bij langdurige droogte kan oppervlaktewater uit de Vecht (Rijnstroomgebied) worden ingelaten. Het gevolg is dat trimethoprim minder frequent wordt aangetroffen dan water dat uit omliggende wateren. De aangetroffen piek concentraties in 2011 en 2012 in het water van de Bethunepolder zijn mogelijk het gevolg van lokale veterinaire emissies.



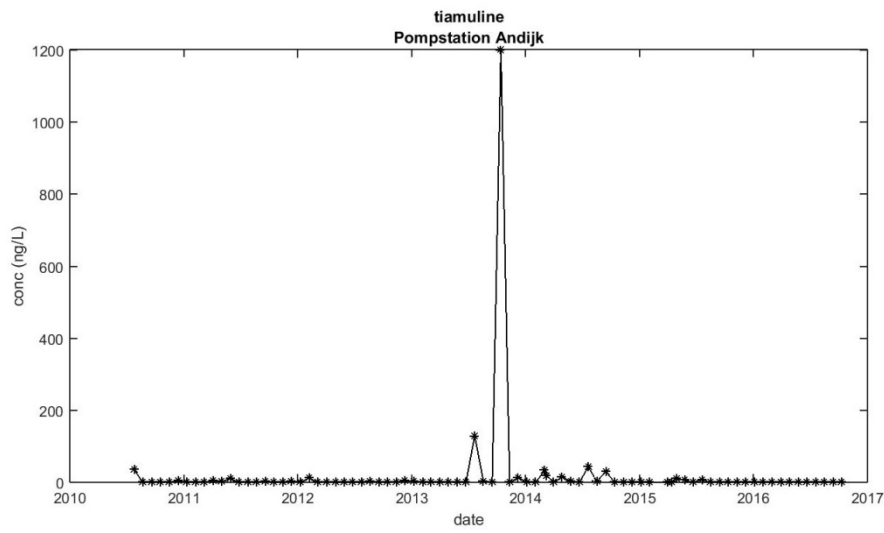
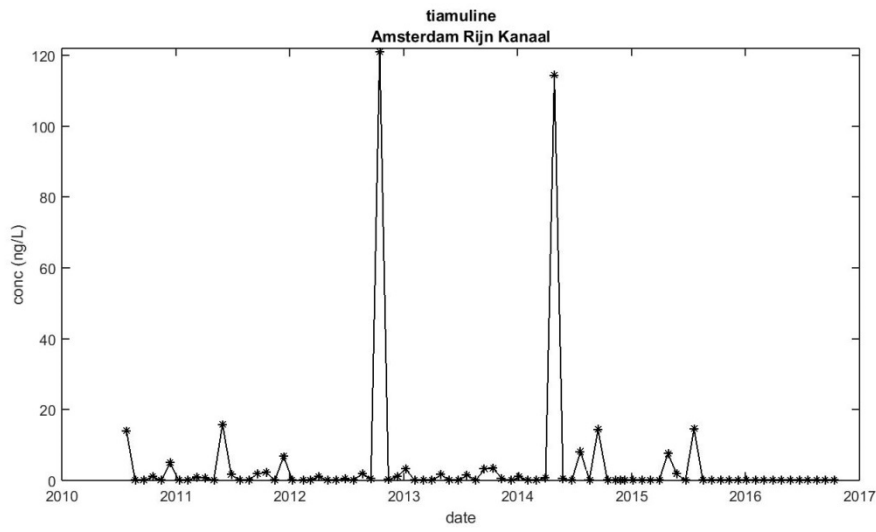
FIGUUR 3.8: CONCENTRATIES VAN TRIMETHOPRIM IN DE TIJD BIJ NIEUWEGEIN EN DE BETHUNEPOLDER

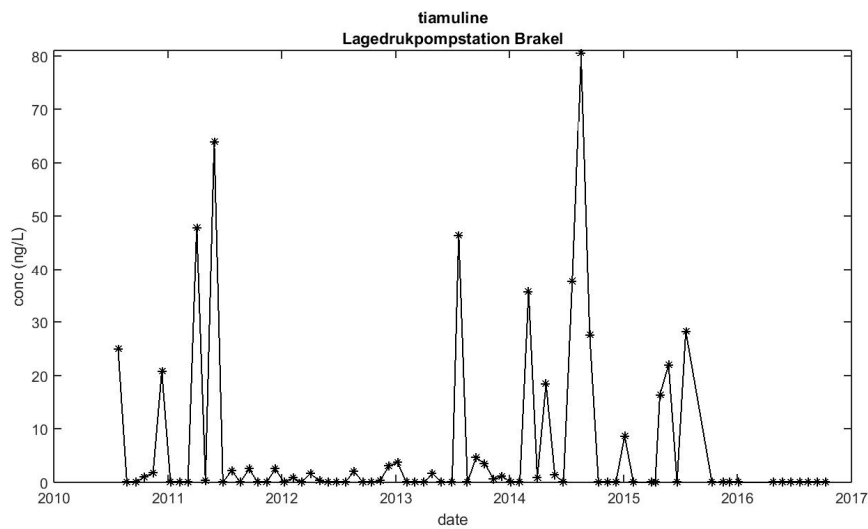
Figuur 3.9 laat het concentratieverloop van sulfaquinoxaline zien in het Amsterdam-Rijnkanaal en bij Andijk. Dit veterinaire antibioticum wordt maar af en toe boven de detectielimiet aangetroffen. Het patroon in het Amsterdam-Rijnkanaal en Andijk lijken gedeeltelijk op elkaar, 3 van de 4 aangetroffen concentratiepieken in het Amsterdam-Rijnkanaal lijken enkele maanden later (na verblijf het IJsselmeer) te verschijnen bij Andijk.



FIGUUR 3.9: CONCENTRATIES VAN SULFAQUINOXALINE IN DE TIJD IN HET AMSTERDAMRIJNK-KANAAL EN IN HET IJSSELMEER BIJ ANDIJK

Voor tiamuline is het patroon in het Amsterdam-Rijnkanaal niet bij Andijk te herkennen (figuur 3.10). In Andijk wordt éénmalig een concentratie van meer dan 1 $\mu\text{g/L}$ tiamuline aangetroffen. Deze concentratie is ruim tien maal hoger dan wat elders wordt aangetroffen. Het patroon van tiamuline in de Afgedamde maas bij Brakel vertoont ook een ander patroon dan in het Amsterdam-Rijnkanaal. Het betreft hier twee verschillende stroomgebieden (Rijn en Maas) met verschillende emissiepatronen.





FIGUUR 3.10: CONCENTRATIES VAN TIAMULINE IN DE TIJD IN HET AMSTERDAMRIJNK-KANAAL EN IN HET IJSELMEER BIJ ANDIJK EN IN DE AFGEDAMDE MAAS BIJ BRAKEL

Temporele emissiepatronen kunnen helpen bij het duiden van emissiebronnen, zoals het onderscheid tussen humane emissies uit puntbronnen (RWZIs) met een continue karakter en discontinue veterinaire emissies uit diffuse bronnen. De gegevens van figuur 3.8-3.10 en Bijlage 1 laten geen duidelijke afname of toename in de tijd zien van de geselecteerde diergeneesmiddelen. Het concentratiepatroon is te grillig en de stoffen worden te sporadisch aangetroffen om in een relatief kort tijdsbestek trends te zien. Daarvoor zijn langere meetseries nodig.

3.8 Temporele verdeling meetgegevens in grondwater

Concentraties van microverontreinigingen zoals diergeneesmiddelen in grondwater kennen een veel minder dynamisch karakter dan in oppervlaktewater. Naarmate de reistijd in de bodem langer is vlakken pieken af door vermenging, worden stoffen omgezet of sorberen aan de bodem waardoor ze niet in dieper grondwater doordringen. In provinciale meetnetten en bij drinkwaterbedrijven wordt grondwater daarom minder frequent geanalyseerd dan oppervlaktewater. Voor het waarnemen van temporele patronen en trends zijn dan lange tijdseries in de orde van meerdere decennia nodig. De beschikbare gegevens van diergeneesmiddelen in grondwater zijn te beperkt voor dergelijke analyses. In de volgende paragraaf is daarom een theoretische analyse van de verspreiding van diergeneesmiddelen in het bodemmilieu uitgevoerd.

3.9 Theoretische verspreiding diergeneesmiddelen in grondwater

Met behulp stoffeigenschaften en gedrag in verschillende milieucompartmenten trachten we de volgende vragen te beantwoorden:

- Hoe verspreiden diergeneesmiddelen zich in de bodem/grondwater?
- Welke concentraties kunnen we in de toekomst verwachten in het grondwater?

Figuur 2.2 geeft de emissieroutes van diergeneesmiddelen weer. De verspreiding van diergeneesmiddelen in het milieu en in het bijzonder in bodem en grondwater hangt af van de manier van toepassen, omzetting in het organisme, omzetting gedurende opslag van mest, manier van verspreiden van de mest, bodemkarakteristieken en omgevingscondities. Diergeneesmiddelen kunnen oraal, intraveneus, subcutaan of cutaan worden toegepast. De manier van toepassen verschilt per middel en per dier. We gaan in deze analyse uit van orale toepassing. Welk deel van het gebruikte diergeneesmiddel door het dier wordt uitgescheiden wordt bepaald door metabolisme en excretie van het betreffende dier. Gemiddeld verlaat 75%^{37,38} of 30-90%³⁹ van de moederstof het dier onveranderd, het metabolisme verschilt echter sterk tussen de stoffen. De lotgevallen van diergeneesmiddelen in mest en bodem wordt bepaald door de mate van omzetting van de middelen in mestopslag, en omzetting en sorptie in de bodem. De stabiliteit van stoffen in bepaalde milieucompartimenten wordt vaak aangeduid met een halfwaardetijd of DT50, de tijd die nodig is voordat de helft van de stof is omgezet. Deze halfwaardetijd is afhankelijk van stoffeigenschappen, temperatuur, redox condities, pH, aan of afwezigheid van licht, en microbiële samenstelling in mestkelder en bodem. De duur van en condities tijdens de mestopslag zijn variabel. Als dieren vrij rondlopen komt hun mest direct op het land terwijl de ontlasting van dieren in stallen soms pas na maanden opslag wordt uitgereden over het land. Ten slotte wordt de sorptie van diergeneesmiddelen bepaald door stoffeigenschappen en bodemeigenschappen.

In Tabel 3.2. zijn relevante eigenschappen van amoxicillin, flumequine (fluoroquinolone antibioticum), mebendazole (antihelminic), oxytetracycline (tetracycline antibioticum), sulfadiazine en sulfadimidine (sulfonamide antibioticum), trimethoprim (antibioticum), tiamuline (pleuromutiline antibioticum) trimethoprim en tylosine (macrolide antibioticum) verzameld. Op basis van deze gegevens kan een inschatting gemaakt worden van het gedrag van deze stoffen in bodem en uitspoeling naar grondwater.

TABEL 3.2: EXCRETIE, SORPTIE EN HALFWAARDETIJDEN VAN GESELECTEERDE DIERGENEESMIDDELEN

Diergeneesmiddel	Klasse	Excretie (%)	Sorptie aan bodem ^d	Mest t1/2(d)	Bodem t1/2 (d)	Water t1/2 (d)
Amoxicillin	penicilline	80-90 ⁴⁰	laag ⁴¹	5 ³⁷	-	-
Flumequine	fluoroquinolone	-	hoog ^{41, 42}	100 ^{37, a}	3,6-6,4 ⁴³	1,9-2,3 ⁴³
Mebendazole	anthelminthicum	>95 ⁴⁴	Medium ⁴⁴	-	-	Gevoelig voor fotodegradatie ⁴⁴
Oxytetracycline	tetracycline	>80 ⁴⁰	hoog ^{39, 43, 44}	>37 ⁴⁵ , 56 ⁴⁶ , 22 ⁴⁷ , 30 ⁴⁸ , 8.1 ⁴⁹ , 100 ^{37, b}	33-56 ⁴⁹	-
Sulfadiazine	sulfonamide	30-50 ⁵⁰	laag ^{39, 43, 44}	<8-30 ^{37, c}	-	-
Sulfadimidine	sulfonamide	-	laag ^{39, 43, 44}	<8-30 ^{37, c}	18,6 ^{51j}	-
Tiamuline	pleuromutiline	-	hoog	>180 ⁵²	16 ⁵³	-
Trimethoprim	-	50-60 ⁵⁰	laag ⁴²	-	-	-
Tylosine	macrolide	-	medium tot hoog ^{41, 54}	>45 ⁴⁸	>2 ⁵⁵ , 67 & 49 ⁵⁶ , 8 ⁵³	200 ⁵⁷

^a SCHATTING VOOR FLUOROQUINOLONEN IN HET ALGEMEEN

^b SCHATTING VOOR TETRACYCLINES IN HET ALGEMEEN

^c SCHATTING VOOR TETRACYCLINES IN HET ALGEMEEN

^d SORPTION IS QUALITATIVELY DEFINED AS DATA FOR MOST SUBSTANCES ARE ONLY AVAILABLE FOR A SINGLE SOIL OR CERTAIN SOIL CONSTITUENTS (E.G. CLAY, ORGANIC MATTER); LAAG

= LOG $K_{SOIL} < 1$; MEDIUM = LOG $K_{SOIL} 1-2$, HOOG = LOG $K_{SOIL} > 2$

De excretie van moederstoffen door dieren verschilt per stof, dier en manier van toediening. Doorgaans wordt echter een groot deel van de moederstof door de dieren uitgescheiden via urine en faeces^{37, 39, 50} en soms zweet⁵⁸.

Het voorspellen van het sorptiegedrag van de diergeneesmiddelen is ingewikkeld⁵⁹⁻⁶³. Het sorptiegedrag van deze veelal ionogene stoffen sterk afhankelijk van pH, ion sterkte en type bodem⁶⁴. In Tabel 3.2 is een kwalitatieve indicatie van het sorptiegedrag van de diverse stoffen weergegeven. Hoe hoger de sorptie hoe minder de verspreiding in bodem en uitspoeling naar grondwater.

De omzetting van organische microverontreinigingen in mestkelder, bodem en water is sterk afhankelijk van omgevingsomstandigheden. Voor de betreffende stoffen zijn halfwaardetijden uit de literatuur weergegeven. De gevonden halfwaardetijden voor tylosine in bodem laten zien dat halfwaardetijden sterk kunnen variëren. Dit maakt het voorspellen van emissies vanuit mest en uitspoeling naar grondwater complex.

Met behulp van de gegevens in Tabel 3.2 kan een kwalitatieve schatting worden gemaakt van de verspreiding van diverse diergeneesmiddelen in bodem en grondwater. Sulfonamiden en trimethoprim kennen een relevante consumptie, ze worden in behoorlijke mate als moederstof uitgescheiden, zijn zeer mobiel in de bodem en redelijk persistent⁶⁵. Als deze stoffen op het land worden gebracht zullen ze naar verloop van tijd in grondwater terecht komen. Deze conclusie sluit aan bij de aangetroffen sulfonamiden in grondwater, er is echter geen trimethoprim in het grondwater aangetroffen (zie Tabel 3.1). Penicillines zoals amoxicillin zijn ook mobiel in bodem. Deze groep stoffen wordt echter maar beperkt als moederstof uitgescheiden en is minder persistent waardoor de kans dat deze stoffen in (diep) grondwater worden aangetroffen gering is.

De andere stoffen sorberen sterker aan bodem waardoor hun uitspoeling naar grondwater beperkt wordt. Mebendazole sorbeert redelijk aan organisch materiaal in bodem en is waarschijnlijk persistent aangezien de stof in degradatietests nauwelijks werd afgebroken. (zie:

<https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/23236/Vankova%20Magdalena.pdf?sequence=1>). Deze combinatie heeft waarschijnlijk geleid tot het sporadisch aantreffen van lage concentraties in grondwater (Tabel 3.1). De andere stoffen worden niet zo snel in diep grondwater verwacht. Zoals al eerder gemeld is het aantreffen van hoge concentraties oxytetracycline en tylosine (tabel 3.1) in grondwater tegen de verwachtingen in. De uitspoeling van diergeneesmiddelen kan net als voor bestrijdingsmiddelen worden gemodelleerd met modellen als GeoPEAL (<http://www.pearl.pesticidemodels.eu/geopearl.htm>).

Of we in de toekomst hogere concentraties in het grondwater kunnen verwachten is afhankelijk van stof, het bodemsysteem en de reistijd van het water in de bodem. De piek in het gebruik van diergeneesmiddelen ligt nu ongeveer een decennium achter ons³. In grondwater ouder dan 10 jaar zullen concentraties mogelijk nog toenemen. Naar mate de diergeneesmiddelen sterker sorberen (en tevens zeer persistent zijn) zal het langer duren voordat de stoffen in grondwater komen. Het is echter niet mogelijk om dit voor individuele stoffen op individuele locaties te voorspellen omdat de lokale emissiehistorie, het specifieke sorptiegedrag en omzetting onbekend zijn. Studies laten echter zien dat inmiddels niet meer toegelaten geneesmiddelen in oeverfiltraat worden aangetroffen²². Dit illustreert dat organische microverontreinigingen lang nadat het gebruik is gestopt nog in de bodem zitten.

3.10 Soorten aangetroffen geneesmiddelen

In totaal zijn 16 antibiotica en vier insecticiden en drie ontwormingsmiddelen aangetroffen, een totaal van 24 stoffen. Zeven van de 16 aangetroffen antibiotica behoren tot de groep sulfonamiden. Deze groep wordt in combinatie met trimethoprim toegepast. Trimethoprim

wordt ook aangetroffen. Van de andere klassen zijn geen stoffen aangetroffen. Groepen zoals hormonen zijn dus onderbelicht. Wellicht dat deze vanwege hun aparte analysemethoden speciaal nagevraagd hadden moeten worden bij het verzamelen van gegevens. In een studie van het RIVM komt naar voren dat natuurlijke hormonen in kleine oppervlaktewateren in het landelijk gebied wel voorkomen. Effecten op de lokale brasempopulatie werden in dezelfde studie *niet* gevonden ²⁶.

3.11 Vergelijking met België en Duitsland

In België en Duitsland worden de bepaalde stoffen gemeten die niet in Nederland zijn gemeten. Zo wordt de stof domperidon (humaan en veterinair ontwormingsmiddel) aangetroffen in België, maar waarschijnlijk van humane oorsprong. Daarbij is dit in Nederland niet toegelaten door het CBG. Methyltriclosan (humaan en veterinair ontsmettingsmiddel) wordt gemeten en aangetroffen in Duitsland. Beide stoffen komen niet voor in de producten die zijn toegelaten door het CBG. Flubendazool (Antiparasitica) daarentegen is aangetroffen in België maar wel in Nederland toegelaten. Dit geeft aan dat de meetprogramma's niet volledig zijn of ontbreken maar dat de analysemethoden wellicht wel voorhanden kunnen zijn.

4 Aanbevelingen

4.1 Ten geleide

Op basis van de bevindingen zijn in dit hoofdstuk een aantal aanbevelingen geformuleerd die zich richten op beschikbaarheid van gegevens over gebruik en toepassing, onderzoek, monitoring, risicoanalyse en maatregelen.

4.2 Bevorder de openbaarheid van voorschrijvingsgegevens van diergeneesmiddelen anders dan antibiotica

Inzicht in de gebruiksvolumes is nodig voor een onderbouwing van een monitoringsprogramma aan diergeneesmiddelen kunnen zijn, het bepaalt mede de keuze voor doelstoffen. Echter, het gebruik is niet goed beschouwd door een gebrek aan gegevens.

Het gebruik van veterinaire antibiotica is in Nederland wel relatief goed gedocumenteerd [24, 37], zie ook: <http://www.wur.nl/en/Research-Results/Projects-and-programmes/MARAN-Antibiotic-usage.htm>. Voor andere veterinaire middelen zoals anti-parasitaire middelen zijn deze gegevens niet openbaar of makkelijk verkrijgbaar bij koepel organisaties, zoals bleek uit een recente studie ² en persoonlijke communicatie met FIDIN in het kader van deze quickscan. De Aarhus conventie stelt dat emissiegegevens openbaar moeten zijn voor (bijvoorbeeld) risico evaluaties <http://www.infomil.nl/onderwerpen/integrale/openbaarheid/handreiking/1-inleiding/>.

In deze quickscan is daarom niet in detail nagegaan welke gegevens voor handen zijn, maar gezien de (jarenlange) aandacht vanuit het Umweltbundesamt moet wellicht meer bekend zijn ^{27,66}. Het loont dan ook vast de moeite om nog nader te evalueren wat in naburige landen wordt gemeten en vooral wat in deze studies wordt aangetroffen. Op basis hiervan kunnen wellicht ook de emissies nader geschat worden op de wijze van Kools et al. 2008 ⁶. Uiteindelijk kan hiermee een eerste risicoschatting gevoed worden en adviezen opgesteld worden voor het inrichten van monitoring voor Nederland.

Openbaarheid van gebruikgegevens per diersoort en emissie per locatie is van belang voor het inschatten van de totale omvang van de emissies en het inrichten van monitoring en vervolgens ook risicoschattingen uitgevoerd worden.

4.3 Onderzoek naar milieulotgevallen van de stoffen na gebruik

Bepaalde middelen komen niet of nauwelijks in het watermilieu terecht doordat ze relatief snel worden omgezet of sorberen aan sediment of bodem ^{2,32,67}. In de monitoring is doorgaans geen aandacht voor stabiele omzettingproducten omdat deze veelal niet bekend of verkrijgbaar zijn ⁶⁸. Naast gedetailleerde gebruikgegevens is ook meer informatie van gedrag van diergeneesmiddelen in de mest, mestopslag en in de bodem nodig. Met behulp van gebruikgegevens, metabolismegegevens, fysisch-chemische eigenschappen van de betreffende middelen, en kennis van hun gedrag in mest, bodem en water kunnen relevante middelen en omzettingproducten worden geselecteerd en worden gemeten op relevante locaties. Vermoedelijk zijn vooral de persistente en mobiele diergeneesmiddelen

problematisch voor de waterketen ⁶⁹. De kennis die hiermee wordt vergaard kan ook worden gebruikt om emissiemodellen te verbeteren en/of valideren ⁷⁰.

De meeste diergeneesmiddelen worden in grotere oppervlaktewateren gemeten. Omdat deze wateren worden gevoed door een groot stroomgebied is de herkomst van middelen niet makkelijk te achterhalen. De middelen in het grondwater worden vooral door lokale invloeden bepaald, zoals het type en intensiteit van de bedreven veeteelt in de omgeving, de hoeveelheid opgebrachte mest en de kwetsbaarheid van het grondwater als gevolg van hydrologie en bodemtype en -opbouw. Diergeneesmiddelen kunnen echter lang in de bodem verblijven en daaraan sorberen of worden omgezet. Het opzetten van een gedegen grondwater monitoring voor diergeneesmiddelen en het vinden van kwetsbare en zwaar belaste locaties vergt dan ook kennis van consumptie van diergeneesmiddelen, emissies naar bodem, locatie specifieke kennis van (historisch) landgebruik, hydrologie, bodemeigenschappen ⁷¹.

Kortom, inzicht in afbraakproducten is zeer beperkt. Deze gegevens zijn niet of nauwelijks beschikbaar. Voor deze studie zijn deze buiten beschouwing gelaten en de metingen aan deze fracties zijn complex. De analyse van de meer polaire verbindingen waaronder de afbraakproducten kennen meer uitdagingen en zijn onderwerp van studie ⁶⁹.

4.4 Ontwerp een monitoring strategie gericht op diergeneesmiddelen

Met de input van de respondenten, gebruikte databases en literatuur kan een redelijk compleet beeld worden geschetst van de bepalingen aan de veterinaire geneesmiddelen in de Nederlandse waterketen. Het is echter moeilijk om onderscheid te maken tussen middelen van humane en veterinaire oorsprong. Bovendien blijkt uit de analyse dat het aandeel van metingen in grote oppervlaktewateren groot is, terwijl het aandeel metingen in regionaal en lokale water beperkt is. Juist in lokale en regionale wateren welke niet beïnvloed zijn door communaal effluent kan een veterinaire oorsprong beter worden geïdentificeerd. Wat betreft grondwater blijkt dat diergeneesmiddelen voornamelijk in het noordoostelijke deel van het land en Utrecht zijn gemeten. Gezien het gebruik van diergeneesmiddelen in de veeteelt is het wenselijk dat het grondwater in gebieden met intensieve veeteelt en nutriëntenproblematiek wordt onderzocht, zoals de zuidelijke provincies.

De verdeling van meetgegevens van diergeneesmiddelen per landgebruik en bodemtype is door de beperkte data, en heterogeen landgebruik boven meetlocaties moeilijk te duiden. Dit zou bovendien een meer gedetailleerde locatiespecifieke hydrologische en geomorfologische studie vragen. Temporele trends van diergeneesmiddelen in een aantal geselecteerde oppervlaktewateren laten zien dat het voorkomen van diergeneesmiddelen een grillig patroon vertoont, en gezien beperkte tijdseries is het niet mogelijk om trends te bepalen. Geneesmiddelen met (vermoedelijk) relevante humane emissies worden frequent aangetroffen door de continue emissies van deze middelen via RWZIs. De beschikbare gegevens zijn ongeschikt om temporele trends in grondwater te analyseren. Op basis van theoretische analyses worden vooral mobiele en persistente diergeneesmiddelen zoals sulfonamiden en trimethoprim in het grondwater verwacht. Middelen die sterk sorberen of minder persistent zijn zullen waarschijnlijk niet in het (diepe) grondwater worden aangetroffen. Het gedrag van diergeneesmiddelen in mestopslag, bodem en grondwater worden echter sterk door omstandigheden (zoals condities en samenstelling van mest en bodem) bepaald. Het is daardoor van belang om eventuele modellen, zoals reeds goed

ontwikkeld voor het beschrijven van uitspoeling van bestrijdingsmiddelen, te valideren met meetgegevens onder verschillende omstandigheden.

Kortom, de beschikbare resultaten en analyses van grondwater geven onvoldoende inzicht in ruimtelijke verdeling van metingen over het land en per landgebruik. Analyses van oppervlaktewater zijn onevenredig verdeeld over watertypen. Bovendien zijn trends moeilijk te ontwaren door het grillige en sporadische aantreffen van diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Op basis van excretie, gedrag in mest en diverse milieucapartimenten worden bepaalde diergeneesmiddelen die in grondwater verwacht en andere niet. Het is aan te bevelen om een monitoring strategie te ontwerpen die gericht op diergeneesmiddelen. Bij het ontwerpen van deze strategie is het van belang om relevante veterinaire middelen en omzettingsproducten te selecteren op basis van hun gebruik en eigenschappen én monsterlocaties (oppervlaktewater en grondwater) te kiezen dat wordt beïnvloed door mest van vee. Ten slotte is het van belang om zeer gevoelige analysemethoden in te zetten om ook de lage concentraties van deze middelen in beeld te krijgen ²⁶.

4.5 Evalueer milieugevaarlijkheid

Een gedegen analyse is niet uitgevoerd. Voor de meeste middelen uit deze quickscan bestaan immers (nog) geen normen of veilige waarden. Dit is momenteel onderwerp van studie en slechts voor een aantal (humane) geneesmiddelen is in Nederland een eerste onderbouwing tot veilige milieuwwaarden uitgevoerd ^{1, 72}. De laagste jaargemiddelde milieukwaliteit standaard (AA-EQS) in zoet water is voor carbamazepine 0,5 microgram per liter. Ook bestaat er een drempelwaarde voor toxicologische zorg voor mensen. Deze is voor niet hormoon verstorende of genotoxische stoffen gesteld op 0,1 microgram per liter. Deze waarden worden voor de meeste stoffen niet overschreden. Verder wordt duidelijk dat de gemiddelde meetwaarden, met uitzondering van de opmerkelijke waarnemingen van oxytetracycline en tylosine, meestal onder de 0,1 microgram per liter liggen. Langdurige blootstelling aan een lage concentraties van antibiotica mogelijk wel zou kunnen leiden tot het opbouwen van resistentie ^{23, 73}.

Uit de studies naar humane geneesmiddelen in het milieu is duidelijk dat relatief diverse middelen worden gemeten in het milieu, en dat een aantal geneesmiddelen in concentraties voorkomen die effecten in het milieu kunnen hebben ¹. Met deze kennis van humane geneesmiddelen is het aan te bevelen om een meer gestructureerde studie te doen naar de aanwezigheid van deze groep stoffen en hun omzettingsproducten. Daarbij zou aandacht moeten zijn voor persistente mobiele organische stoffen (PMOCs) ⁶⁹ omdat juist deze stoffen in grondwater terecht zullen komen in gebieden met intensieve veeteelt en/of bemesting. Zonder een gedegen inzicht over de emissie, het voorkomen van 260 toegelaten stoffen en hun mogelijke verspreiding en (mogelijke) effecten is een complete risicoschatting niet mogelijk.

4.6 Onderzoek mogelijke risicomanagement maatregelen, bijvoorbeeld gericht op het anders verwerken van mest.

Stringenter beleid omtrent gebruik van antibiotica heeft geleid tot een behoorlijke afname in gebruik en daarmee ook emissies naar het milieu. Ook is het mogelijk om middelen met een groot risico voor (mens en) milieu te vervangen door beter afbreekbare of minder gevaarlijke stoffen ⁷⁴. Daarnaast is het mogelijk om de mest te behandelen. In de veterinaire sector zijn veel ontwikkelingen gaande omtrent mestverwerking en toepassingen van bestanddelen van dierlijke mest ⁷⁵. Hoewel dit niet als doel heeft om emissies van diergeneesmiddelen te

beperken kan het aanpassen van opslag, vervoer en scheiden en gebruiken van mestbestanddelen wel de emissie beïnvloeden ⁷⁶. Het is dus van belang om de effecten van mestopslag verwerking op emissies te onderzoeken. Ten slotte kan mest van dieren die tijdelijk worden behandeld met middelen worden gescheiden ter voorkoming van milieuemissie. Dit is vooral zinvol voor middelen die periodiek worden gebruikt zoals ontwormingsmiddelen.

5 Conclusies

5.1 Onderzoeksvragen

In dit hoofdstuk staan de deelvragen opgesomd met een bespiegeling vanuit deze quickscan.

5.2 Welke diergeneesmiddelen worden gebruikt?

De Commissie Beoordelingen Geneesmiddelen (CBG) heeft een lijst met middelen die op de Nederlandse markt voor veterinair gebruik toegelaten zijn, waarvan 2618 producten in de geneesmiddelen informatiebank te vinden zijn, zowel voor landbouwhuisdieren als gezelschapsdieren. Momenteel kan worden uitgegaan van 260 actieve stoffen. Hier zijn de afbraakproducten nog buiten beschouwing gelaten. De routes naar het milieu zijn in kaart gebracht. Deze betreffen zowel 'puntbronnen' (zoals de rioolwaterzuiveringen) als diffuse bronnen, zoals verspreiding door mest en het gebruik bij gezelschapsdieren.

5.3 Welke analysetechnieken zijn beschikbaar?

Analytische technieken zijn in principe toereikend om legio diergeneesmiddelen te kunnen meten. Het ontbreekt echter aan specifiek (ook) op diergeneesmiddelen gerichte monitoringsprogramma's, ondanks de geschatte emissies van deze stoffen in vergelijking met humane geneesmiddelen en pesticiden en de directe emissie in het milieu (zonder zuiveringsstappen). De aangetroffen diergeneesmiddelen zijn meestal "bijvangst" bij monitoring van andere stofgroepen. Het blijkt uit de literatuur namelijk dat relatief weinig positieve waarnemingen in waterlichamen bekend zijn van diergeneesmiddelen²⁷, niet alleen omdat de concentraties laag zijn. Gerichte analysemethoden met zeer lage detectiegrenzen (in de sub-ng/L range) leiden wél tot waarnemingen van diergeneesmiddelen in de waterketen²⁶. Analyses in de waterketen zijn immers niet veel routinematig gevraagd, want (in tegenstelling tot analyses naar pesticiden) niet wettelijk voorgeschreven vanuit regelgeving rond drinkwater, oppervlaktewater of grondwater. Stoffen die zowel een toepassing kennen als pesticide en diergeneesmiddel zullen dus een grotere kans op aantreffen kennen omdat meetmethodes ontwikkeld zijn en toegepast worden.

Voor analyses van diergeneesmiddelen zijn methoden beschikbaar.

Vloeistofchromatografie gekoppeld aan massaspectrometrie (LC-MS) is een gangbare techniek voor het meten van diergeneesmiddelen in water⁷⁷. Diverse laboratoria hebben geïnvesteerd in methoden om stoffen uit geneesmiddelen te meten in het milieu, van afvalwater en bodem tot in drinkwater. De laboratoria kunnen namelijk veelal met één enkele analyse methode meerdere stoffen tegelijk meten (Multi-component analyse/doelstoffenmethode) of met behulp van meer geavanceerde detectietechnieken zoals als hoge resolutie massaspectrometrie (HR-MS, bijvoorbeeld met een Orbitrap MS of een Time of Flight MS (ToF)) screenen. Echter, (dier)geneesmiddelen kennen uiteenlopende stoffeigenschappen, zoals hun $\log K_{ow}$ lading, molecuulgrootte, etc.^{30, 78}.

Om die reden zijn middelen met een grote variëteit aan fysisch-chemische eigenschappen lastig 'in een enkele run' te scheiden en te detecteren. Daarnaast is de validatie van meetmethodes kostbaar waardoor bij herhaalde monitoring keuzes gemaakt worden over de doelstofanalyses.

5.4 Welke diergeneesmiddelen en afbraakproducten zijn recent aangetroffen in het grond- en oppervlaktewater van Nederland?

De in verschillende matrices en op bepaalde locaties aangetroffen amoxicilline, chloortetracycline, diazinon, flumequine, mebendazole, oxytetracycline, sulfadiazine, sulfadimethoxine, sulfadimidine, sulfapyridine, sulfaquinoxaline, thiabendazole, tiamuline, trimethoprim en tylosine zijn van (waarschijnlijk) veterinair gebruik. De in verschillende matrices en op bepaalde (andere) locaties aangetroffen chlooramfenicol, erythromycine, levamisole, sulfamethoxazole, sulfapyridine en trimethoprim konden worden aangemerkt als waarschijnlijk niet door veterinair gebruik. De in verschillende matrices en op bepaalde (andere) locaties aangetroffen ketoprofen en sulfapyridine kon de oorsprong zowel van veterinair als humaan gebruik zijn.

Na het beschouwen van de gegevens van de Nederlandse laboratoria is vervolgens apart een analyse uitgevoerd van de geneesmiddelen in de Watson database. Hier zijn waarnemingen verzameld van de stoflijsten 'Medicijnresten', 'Bestrijdingsmiddel' en 'Overige' tussen de periode 1990-2015 (maximale periode). Van deze selectie waarnemingen is gekeken of deze ook voorkwamen als bestanddeel (werkzame stof) van de lijst van het CBG. Het blijkt dat 54 stoffen een ATC-vet code kennen. Van deze 54 stoffen worden 23 stoffen aangetroffen. Deze 23 stoffen komen voor in concentraties tot 4,6 µg/L, de hoogste waarde voor tiamuline. Andere stoffen met een hoge maximale waarde zijn imidacloprid, trimethoprim en lidocaïne. De stoffen met een hoge mediaan waarde zijn minder gevoelig voor uitschieters en dit zijn: levamisol, telmisartan, trimethoprim, lidocaïne en erythromycine (van 0,06 tot 0,26 µg/L). Dit bevestigt het beeld dat vooral antibiotica en anti-parasitaire middelen die ook zijn toegelaten als humane geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen voorkomen in effluenten van rioolwaterzuiveringen. Echter, voor een aantal stoffen in deze database lijkt het gebruik toch uitsluitend veterinair te zijn, zoals tiamuline.

5.5 Hoe groot is de kans dat de aangetroffen diergeneesmiddelen en afbraakproducten daadwerkelijk veterinair zijn?

De gegevens omvatten vele meetjaren en veelal projectmatige waarnemingen. Een doelgerichte meetcampagne naar diergeneesmiddelen wordt slechts een enkele keer uitgevoerd. Uit de verzamelde gegevens blijkt dat van de 260 stoffen in diergeneesmiddelen 16 % (weleens) gemeten wordt. Van de 260 stoffen wordt dan ca. 7% daadwerkelijk ook aangetroffen in de Nederlandse waterketen, overigens een zeer klein deel hiervan in grondwater.

5.6 Zijn de meetgegevens representatief voor Nederland en geschikt om temporele trends te ontwaren?

Meetgegevens van lokaal en regionaal oppervlakte is ondervertegenwoordigd en wat betreft grondwater zijn er maar weinig bepalingen in sommige regio's met concentratie van intensieve veehouderij. Bovendien zijn er in grondwater te beperkte positieve meetgegevens voor het bepalen van relaties tussen landgebruik en aantreffen van diergeneesmiddelen.

5.7 Welke effecten hebben de aangetroffen stoffen mogelijk op het milieu?

Van de 23 aangetroffen middelen zou in een vervolg nader uitgezocht moeten worden wat de milieugevaarlijkheid van de stoffen is. Een startpunt kan een soortgelijke inventarisatie zijn die is uitgevoerd met humane geneesmiddelen⁷⁹. Hier is de sterkte van een middel en mogelijk milieueffect gerelateerd aan de dosis, vastgelegd in de *defined daily dosis* (DDD). Deze aanpak zou ook voor diergeneesmiddelen kunnen om snel inzicht te krijgen in de milieugevaarlijkheid. Verder is van elke stof een beschouwing in detail te maken, aangezien steeds meer bekend wordt van stofgroepen en hun milieueffecten. Echter, deze analyse is in deze quickscan niet in detail uitgevoerd.

5.8 In hoeverre kan je met de bestaande meetgegevens aantonen dat diergeneesmiddelen worden aangetroffen in grond- en oppervlaktewater?

Actieve stoffen uit diergeneesmiddelen komen voor in het milieu. Echter, een compleet beeld is het niet. Een *gerichte* monitoring op diergeneesmiddelen bestaat niet. Aangetroffen diergeneesmiddelen zijn meestal "bijvangst" bij monitoring van humane geneesmiddelen of bestrijdingsmiddelen.

De quickscan geeft wel een goede eerste indicatie welke stoffen worden gemeten (veel antibiotica en anti-parasitaire stoffen) en welke niet. Vanuit een analyse van gebruiksvolumes zou ook een beter inzicht moeten kunnen komen welke stoffen zouden kunnen voorkomen in het milieu. Tot slot is dan een gedegen risicoschatting te maken, maar deze analyse is vooralsnog niet mogelijk.

6 Dankwoord

Deze quick-scan leunt sterk op een grote database van (dier) geneesmiddelen in de Nederlandse waterketen. Deze informatie is in zeer korte termijn verzameld en onder andere verstrekt door medewerking van diverse drinkwaterbedrijven en waterlaboratoria, waaronder Vitens, Waterlab Noord, Het Waterlaboratorium en Aqualab Zuid. Zij hebben namens alle Nederlandse Drinkwaterbedrijven gegevens aangeleverd. De provincie Utrecht heeft medewerking verleend en begeleidt een onderzoek namens alle Nederlandse provincies waarin veel gegevens zijn verzameld over grondwater. Wij willen alle mensen betrokken bij het verzamelen en delen van de gegevens hartelijk bedanken voor hun inzet en medewerking.

7 Literatuur

1. Moermond, C. T. A. *Geneesmiddelen en waterkwaliteit*; 2016-0111; RIVM: Bilthoven, the Netherlands, 2016; p 96.
2. Rougoor, C. W.; Allema, A. B.; Leendertse, P.; van Vliet, J. *Diergeneesmiddelen en waterkwaliteit*; STOWA: Amersfoort, the Netherlands, 2016; p 70.
3. NETHMAP/MARAN *Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important Bacteria in the Netherlands/Monitoring of antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2010-2011*; RIVM/WUR: Bilthoven/Wageningen, 2012; p 110.
4. Bondt, N.; L.F. Puister; L. Ge; H.B. van der Veen; R.H.M. Bergevoet; B.E. Douma; Vliet, A. L. J. v.; Wehling, K. W., Trends in veterinary antibiotic use in the Netherlands 2005-2011. **2012**.
5. Lahr, J.; van Kats, R.; Crum, S., Ontwormingsmiddelen in de natuur. *Vakblad Natuur Bos Landschap* **2007**, 22-23.
6. Kools, S. A. E.; Moltmann, J. F.; Knacker, T., Estimating the use of veterinary medicines in the European union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2008**, 50, (1), 59-65.
7. CBS Veestapel Nederland. <http://statline.cbs.nl/>
8. van Heijst, B. A. C.; de Kort, M. A. C.; Overgaauw, P. A. M.; Vinke, C. M.; Beekmans, M. H. C. *Feiten & Cijfers Gezelschapsdierensector 2015*; HAS Hogeschool, Universiteit Utrecht: Den Bosch / Utrecht, The Netherlands, 2015; p 30.
9. Williams, M.; Backhaus, T.; Bowe, C.; Choi, K.; Connors, K.; Hickmann, S.; Hunter, W.; Kookana, R.; Marfil-Vega, R.; Verslycke, T., Pharmaceuticals in the environment: An introduction to the ET&C special issue. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2016**, 35, (4), 763-766.
10. Derksen, A.; ter Laak, T. L. *Human pharmaceuticals in the water cycle*; KWR Watercycle Research Institute, STOWA: Amersfoort, The Netherlands, 2013; p 59.
11. Monteiro, S. C.; Boxall, A. B. A., Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev Environmental Contamination Toxicology* **2010**, 202, 53-154.
12. Jelic, A.; Gros, M.; Ginebreda, A.; Cespedes-Sánchez, R.; Ventura, F.; Petrovic, M.; Barcelo, D., Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research* **2011**, 45, (3), 1165-1176.
13. Coppens, L. J. C.; Gils, J. A. G.; ter Laak, T. L.; Raterman, B. W.; van Wezel, A. P., Towards spatially smart abatement of human pharmaceuticals in surfacewaters: Defining impact of sewage treatment plants in susceptible functions. *Water Research* **2015**, 81, 356-365.
14. ter Laak, T. L.; Kooij, P. J. F.; Tolkamp, H.; Kools, S.; Hofman, J. In *Different compositions of pharmaceuticals in Dutch and Belgian rivers explained by consumption patterns and treatment efficiency*, SETAC, Basel, Switzerland, 11-15 May, 2014; Basel, Switzerland, 2014.
15. ter Laak, T. L.; Van der Aa, M.; Stoks, P.; Houtman, C.; van Wezel, A. P., Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: A mass balance approach for the river Rhine. *Environment International* **2010**, 36, 403-409.
16. Vergouwen, A. A.; Hehenkamp, M. J.; Vissers, M. J. M.; Jannink, B. H. *Gebiedsstudie geneesmiddelen in de provincie Utrecht*; Stowa: Amersfoort, the Netherlands, 2011; pp 23-25.

17. Pieters, B. J.; Vergouwen, A. A.; Derksen, J. G. M.; Horstman, i. J.; Coutton, i. J. *Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorg instellingen*; STOWA: Amersfoort, The Netherlands, 2010; p 151.
18. Sjerps, R.; Ter Laak, T. L.; Zwolsman, G., Effect van klimaatverandering en vergrijzing op waterkwaliteit en drinkwaterfunctie van Maas en Rijn. *H2O* 2016, (August 9).
19. Massmann, G.; Dunnbier, U.; Heberer, T.; Taute, T., Behaviour and redox sensitivity of pharmaceutical residues during bank filtration - Investigation of residues of phenazone-type analgesics. *Chemosphere* 2008, 71, (8), 1476-1485.
20. Van Stempvoort, D. R.; Roy, J. W.; Grabuski, J.; Brown, S. J.; Bickerton, G.; Sverko, E., An artificial sweetener and pharmaceutical compounds as co-tracers of urban wastewater in groundwater. *Science of the Total Environment* 2013, 461-462, 3480-359.
21. McEachran, A. D.; Shea, D.; Bodnar, W.; Nichols, E. G., Pharmaceutical occurrence in groundwater and surface waters in forests land-applied with municipal wastewater. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2016, 35, (4), 898-905.
22. de Jongh, C. M.; Kooij, P. J. F.; de Voogt, P.; ter Laak, T. L., Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment* 2012, 427-428, 70-77.
23. ter Laak, T. L.; Puijker, L.; Van Wezel, A. *Veterinary Pharmaceuticals in drinking water sources; a first inventory*; KWR: Nieuwegein, Netherlands, 2010.
24. Song, W.; Ding, Y.; Chiou, C. T.; Li, H., Selected veterinary pharmaceuticals in agricultural water and soil from land application of animal manure. *Journal of Environmental Quality* 2010, 39, (4), 1211-1217.
25. Lapworth, D. J.; Baran, N.; Stuart, M. E.; Ward, R. S., Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* 2012, 163, 287-303.
26. Montforts, M. H. M. M.; Rijs, G. B. J.; Staeb, J. A.; Schmitt, H. *Diergeneesmiddelen en natuurlijke hormonen in oppervlaktewater van gebieden met intensieve veehouderij*; RIVM: Bilthoven, The Netherlands, 2007; p 70.
27. aus der Beek, T.; Weber, F.-A.; Grüttner, G.; Bergmann, A.; Carius, A.; Bergmann, S. e. *Pharmaceuticals in the environment: Global occurrence and potential cooperative action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM)*; (UBA-FB) 002331/ENG; Umweltbundesamt: Dessau-Roßlau, Germany, Sept. 2016, 2016; p 95.
28. Schrap, S. M.; Rijs, G. B. J.; Beek, M. A.; Maaskant, J. F. N.; Staeb, J.; Stroomberg, G.; Tiesnitsch, J. *Human and veterinary pharmaceuticals in Dutch surface waters and waste waters. "Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater"*; 2003.023; Dutch Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment (RIZA): Lelystad, the Netherlands, Sept 19, 2003; p 86.
29. Schmitt, H.; Duis, K.; ter Laak, T. L. *Development and dissemination of antibiotic resistance in the environment under environmentally relevant concentrations of antibiotics and its risk assessment - a literature study*; Umweltbundesamt: Dessau-Roßlau, in prep., in prep.; p 115.
30. ter Laak, T. L.; Hofs, B.; De Jongh, C. M.; Wols, B.; Hofman-Caris, R. *Selecting relevant pharmaceuticals for monitoring, risk assessment and removal studies, version 1*; KWR Watercycle Reserach Institute: Nieuwegein, the Netherlands, July 2011, 2011; p 33.
31. van Zijdervelden, M. *Nanotechnologie in perspectief - Risico's voor mens en milieu*; RIVM: Bilthoven, 2008; p 131.
32. ter Laak, T. L.; Gebbink, W. A.; Tolls, J., Estimation of soil sorption coefficients of veterinary pharmaceuticals from soil properties. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2006, 25, 933-941.
33. Blackwell, P. A.; Kay, P.; Ashauer, R.; Boxall, A. B. A., Effects of agricultural conditions on the leaching behaviour of veterinary antibiotics in soils. *Chemosphere* 2009, 75, (1), 13-19.

34. Snijdelaar, M.; Leijen, C.; Lambers, J.; Brandwijk, T. *Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater*; DK nr. 2006/060; LNV: Ede, The Netherlands, 2006; p 34.
35. Kay, P.; Blackwell, P. A.; Boxall, A. B. A., Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2004**, *23*, (5), 1136-1144.
36. ter Laak, T. L.; van der Aa, M.; Houtman, C.; Stoks, P.; van Wezel, A. *Temporal and spatial trends of pharmaceuticals in the Rhine*; Association of River Waterworks, RIWA: Nieuwegein, the Netherlands, 2010; p 44.
37. Chee-Sanford, J. C.; Mackie, R. I.; Koike, S.; Krapac, I. G.; Lin, Y. F.; Yannarell, A. C.; Maxwell, S.; Aminov, R. I., Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. *Journal of environmental quality* **2009**, *38*, (3), 1086-1088.
38. Chee-Sanford, J. C.; Mackie, R. I.; Koike, S.; Krapac, I. G.; Lin, Y.-F.; Yannarell, A. C.; Maxwell, S.; Aminov, R. I., Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. *Journal of environmental quality* **2009**, *38*, 1086-1108.
39. Du, L.; Liu, W., Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review. *Agronomy for Sustainable Development* **2012**, *32*, (2), 309-327.
40. Monteiro, S. C.; Boxall, A. B. A. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Rev Environmental Contamination Toxicology*, 2010, 52-154
41. Boxall, A. B. A.; Johnson, P.; Smith, E. J.; Sinclair, C. J.; Stutt, E.; Levy, L. S., Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2006**, *54*, (6), 2288-2297.
42. Williams, M.; Ong, P. L.; Williams, D. B.; Kookana, R. S., Estimating the sorption of pharmaceuticals based on their pharmacological distribution. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, *28*, (12), 2572-2579.
43. Lai, H.-T.; Lin, J.-J., Degradation of oxolinic acid and flumequine in aquaculture pond waters and sediments. *Chemosphere* **2009**, *75*, (4), 462-468.
44. toxnet <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3232>
45. Arikan, O. A.; Sikora, L. J.; Mulbry, W.; Khan, S. U.; Foster, G. D., Composting rapidly reduces levels of extractable oxytetracycline in manure from therapeutically treated beef calves. *Bioresource Technology* **2007**, *98*, (1), 169-176.
46. Arikan, O. A.; Sikora, L. J.; Mulbry, W.; Khan, S. U.; Rice, C.; Foster, G. D., The fate and effect of oxytetracycline during the anaerobic digestion of manure from therapeutically treated calves. *Process Biochemistry* **2006**, *41*, (7), 1637-1643.
47. Blackwell, P. A.; Kay, P.; Boxall, A. B. A., The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere* **2007**, *67*, (2), 292-299.
48. De Liguoro, M.; Cibir, V.; Capolongo, F.; Halling-Sorensen, B.; Montesissa, C., Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere* **2003**, *52*, (1), 203-212.
49. Wang, Q.; Yates, S. R., Laboratory study of oxytetracycline degradation kinetics in animal manure and soil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2008**, *56*, (5), 1683-1688.
50. Van Loenen, A. C., *Farmacotherapeutisch Kompas*. CVZ: 2003.
51. Accinelli, C.; Koskinen, W. C.; Becker, J. M.; Sadowsky, M. J., Environmental fate of two sulfonamide antimicrobial agents in soil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2007**, *55*, (7), 2677-2682.
52. Schlüsener, M.; von Arb, M. A.; Bester, K., Elimination of macrolides, tiamulin, and salinomycin during manure storage. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **2006**, *51*, (1), 21-28.
53. Schlüsener, M. P.; Bester, K., Persistence of antibiotics such as macrolides, tiamulin and salinomycin in soil. *Environmental Pollution* **2006**, *143*, (3), 565-571.

54. Verlicchi, P.; Al Aukidy, M.; Zambello, E., Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. *Science of the Total Environment* **2012**, *429*, 123-155.
55. Allaire, S. E.; Del Castillo, J.; Juneau, V., Sorption kinetics of chlortetracycline and tylosin on sandy loam and heavy clay soils. *Journal of environmental quality* **2006**, *35*, (4), 969-972.
56. Halling-Sorensen, B.; Jacobsen, A. M.; Jensen, J.; Seneglov, G.; Vaclavik, E.; Ingerslev, F., DISSIPATION AND EFFECTS OF CHLORTETRACYCLINE AND TYLOSIN IN TWO AGRICULTURAL SOILS: A FIELD-SCALE STUDY IN SOUTHERN ENMARK. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2005**, *24*, 802-810.
57. Hu, D.; Henderson, K. L. D.; Coats, J. R., Environmental fate and chemistry of a veterinary antibiotic-tylosin. In *Veterinary Pharmaceuticals in the Environment*, Henderson, K. L. C. J. R., Ed. 2009; Vol. 1018, pp 93-104.
58. Hoiby, N.; Pers, C.; Johansen, H. K.; Hansen, H., Excretion of β -lactam antibiotics in sweat - A neglected mechanism for development of antibiotic resistance? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2000**, *44*, (10), 2855-2857.
59. Tolls, J., Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils - A review. *Environmental Science and Technology* **2001**, *35*, 3397-3406.
60. ter Laak, T. L.; Gebbink, W. A.; Tolls, J., Estimation of soil sorption coefficients of veterinary pharmaceuticals from soil properties. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2006**, *25*, (), 933-941.
61. Loke, M.-L.; Tjornelund, J.; Halling-Sorensen, B., Determination of the distribution coefficient (log Kd) of oxytetracycline tylosin A olaquinox and metronidazole in manure. *Chemosphere* **2002**, *48*, 351-361.
62. Kummerer, K., *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer: Berlin, Germany, 2008.
63. Kreuzig, R.; Kullmer, C.; Holtge, S.; Plaga, B.; Dieckmann, H. In *Pharmaceutical residues in soils. A challenge for design of laboratory test systems*, SETAC Europe, Hamburg, Germany, 28 April - 1 May, 2003; Hamburg, Germany, 2003; p 1.
64. Tolls, J., Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environmental Science & Technology* **2001**, *35*, (17), 3397-3406.
65. Schmitt, H.; Duis, K.; ter Laak, T. L. *Development and dissemination of antibiotic resistance in the environment under environmentally relevant concentrations of antibiotics and its risk assessment - a literature study*; (UBA-FB) 002408/ENG; Umweltbundesamt: Dessau-Roßlau, January 2017, 2017; p 159.
66. Hannappel, S.; Köpp, C.; Zühlke, S. *Aufklärung der Ursachen von Tierarzneimittelfunden im Grundwasser – Untersuchung eintragsgefährdeter Standorte in Norddeutschland*; UBA-FB 002344; Umweltbundesamt: Dessau-Roßlau, Germany, 2016; p 188.
67. Montforts, M. H. M. M. *Environmental risk assessment for veterinary medicinal products, part 3: Validation of environmental exposure models*; 601450016/2003; RIVM: Bilthoven, 2003; p 144.
68. Lambropoulou, D. A.; Nollet, L. M. L., *Transformation Products of Emerging Contaminants in the Environment*. Wiley: Chichester, UK, 2014; Vol. 2, p 384-935
69. Reemtsma, T.; Berger, U.; Arp, H. P. H.; Gallard, H.; Knepper, T. P.; Neumann, M.; Benito Quintana, J.; Voogt, P., Mind the gap: persistent and mobile organic compounds - water contaminants that slip through. *Environmental Science & Technology* **2016**, *asap*, asap.
70. Lahr, J.; van den Berg, F. *Uitspoelconcentraties en persistentie van antibiotica in de bodem berekend met het GeoPEARL 3.3.3 model*; Alterra: Wageningen, the netherlands, 2009; p 29.
71. Stuyfzand, P. J.; Luers, F. *Gedrag van milieugevaarlijke stoffen bij oeverinfiltratie en kunstmatige infiltratie. Effecten van bodempassage gemeten langs stroombanen.* ; Kiwa: Nieuwegein, 1996.
72. Moermond, C. T. A. *Environmental risk limits for pharmaceuticals - Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid*;

- 270006002/2014; RIVM, Dutch national Institute of Public Health and the Environment: Bilthoven, the Netherlands, 2014; p 56.
73. Boxall, A. B. A.; Rudd, M. A.; Brooks, B. W.; Caldwell, D. J.; Choi, K.; Hickmann, S.; Innes, E.; Ostapchuk, K.; Staveley, J. P.; Verslycke, T.; Ankley, G. T.; Beazley, K. F.; Belanger, S. E.; Berninger, J. P.; Carriquiriborde, P.; Coors, A.; DeLeo, P. C.; Dyer, S. D.; Ericson, J. F.; Gagné, F.; Giesy, J. P.; Gouin, T.; Hallstrom, L.; Karlsson, M. V.; Joakim Larsson, D. G.; Lazorchak, J. M.; Mastrocco, F.; McLaughlin, A.; McMaster, M. E.; Meyerhoff, R. D.; Moore, R.; Parrott, J. L.; Snape, J. R.; Murray-Smith, R.; Servos, M. R.; Sibley, P. K.; Straub, J. O.; Szabo, N. D.; Topp, E.; Tetreault, G. R.; Trudeau, V. L.; Van Der Kraak, G., Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions? *Environmental Health Perspectives* **2012**, *120*, (9), 1221-1229.
74. Kümmerer, K., Benign by design. In *RSC Green Chemistry*, 2016; Vol. 2016-January, pp 73-81.
75. Ehlert, P. J.; Hoeksma, P.; Velthof, G. L. *Anorganische en organische microverontreinigingen in mineralenconcentraten*; Alterra: Wageningen, The Netherlands, 2009; p 17.
76. Lahr, J.; ter Laak, T.; Derksen, A. *Screening van hot spots van nieuwe verontreinigingen - Een pilot studie in bodem, grondwater en oppervlaktewater*; Alterra: Wageningen, the Netherlands, 2014; p 94.
77. Gros, M.; Rodríguez-Mozaz, S.; Barceló, D., Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2012**, *1248*, 104-121.
78. Kools, S. A. E.; Boxall, A. B. A.; Moltmann, J. F.; Bryning, G.; Koschorreck, J.; Knacker, T., A ranking of European veterinary medicines based on environmental risks. *Integrated Environmental Assessment and Management* **2008**, *4*, (4), 399-408.
79. Derksen, J. G. M.; Roorda, J. H.; Swart, D. *Covered Pills "Verg(h)ulde pillen"*; 2007-03; STOWA: Utrecht, the Netherlands, 2007; p 58.

Bijlage I

Temporele trends van 3 geselecteerde
diergeneesmiddelen op 5 oppervlaktewaterlocaties

