

Ecologische risico's van diergeneesmiddelengebruik

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van Strategische Expertise Ontwikkeling binnen Alterra en medegefinancierd door het onderzoeksprogramma Bodemkwaliteit van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV-DWK programma 396)

# Ecologische risico's van diergeneesmiddelengebruik

Een oriëntatie op het terrestrische milieu

J. Lahr

Alterra-rapport 976

Alterra, Wageningen, 2004

## REFERAAT

Lahr J., 2004. *Ecologische risico's van diergeneesmiddelengebruik in de landbouw en het natuurbeheer; Een oriëntatie op het terrestrische milieu*. Wageningen, Alterra, Alterra-rapport 976. 60 blz.; 3 fig.; 1 tab.; 116 ref.

Deze oriënterende studie betreft een literatuuronderzoek naar het voorkomen en de ecologische effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu, met name door hun gebruik in de veeteelt en bij grazers in het natuurbeheer. Uit de internationale literatuur blijkt dat ontwormingsmiddelen uitgescheiden in mest, met name de z.g. avermectines, aanzienlijke negatieve effecten kunnen hebben op de mestfauna en de afbraaksnelheid van mest. Daarnaast bestaan er aanwijzingen dat sommige antibiotica die via mest en gier in de bodem terecht komen leiden tot verstoring van microbiële processen en resistentievorming. Omdat er in Nederland weinig openbare gegevens zijn over het verbruik van diergeneesmiddelen en er naar deze problematiek nauwelijks onderzoek is verricht, is het onduidelijk welk risico er precies bestaat voor het Nederlandse milieu en welke oplossingen eventueel voorhanden zijn. Daartoe worden aanbevelingen voor onderzoek gedaan.

Trefwoorden: Milieu, Terrestrisch, Diergeneesmiddelen, Literatuurstudie, Avermectines, Antibiotica, Ecologisch risico, Ecotoxicologie, Mest, Bodem, Mestfauna, Life-support functies

ISSN 1566-7197

Dit rapport kunt u bestellen door € 18,- over te maken op banknummer 36 70 54 612 ten name van Alterra, Wageningen, onder vermelding van Alterra-rapport 976. Dit bedrag is inclusief BTW en verzendkosten.

© 2004 Alterra  
Postbus 47; 6700 AA Wageningen; Nederland  
Tel.: (0317) 474700; fax: (0317) 419000; e-mail: info.alterra@wur.nl

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

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

## Inhoud

Woord vooraf	7
Samenvatting	9
Verklaring afkortingen & termen	13
1 Inleiding	15
2 Diergeneesmiddelen en diervoederadditieven	19
2.1 Soorten stoffen & toepassingen	19
2.2 Verbruik	20
3 Voorkomen en gedrag in het terrestrische milieu	23
3.1 Emissie & verspreiding	23
3.2 Sorptie & afbraak in mest en bodem	24
4 Biologische effecten	27
4.1 Toxiciteit	27
4.2 Farmacologische en andere specifieke effecten	27
5 Ecologische risico's	29
5.1 Ontwormingsmiddelen en andere antiparasitica	29
5.2 Antibiotica/groei-promotoren en coccidiostatica	35
5.3 Hormonen	37
6 Discussie	39
6.1 Risico's in de Nederlandse situatie	39
6.2 Relevantie voor beleidsvelden	41
6.3 Kennislacunes	44
7 Aanbevelingen voor onderzoek	49
Literatuur	53



## Woord vooraf

Het voorliggende rapport betreft een literatuurstudie naar de ecologische effecten die het gebruik van diergeneesmiddelen in de veehouderij en het natuurbeheer kan hebben wanneer deze middelen via mest, urine en gier afkomstig van landbouwhuisdieren en grote grazers in het terrestrische milieu terecht komen. De studie ving in december 2003 aan op instigatie van Henk Siepel, indertijd hoofd van het Centrum voor Ecosystemen van Alterra. Ze werd uitgevoerd in het kader van Strategische Expertise Ontwikkeling (SEO) binnen Alterra. Voor de eindrapportage is tevens een financiële bijdrage geleverd vanuit het DWK onderzoeksprogramma Bodemkwaliteit (nr. 396) van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). Hiervoor dank aan programmaleider Dethmer Boels (Alterra, Centrum Bodem).

Speciale dank aan Hans Hoogland van het Bureau Registratie Diergeneesmiddelen (BRD) van LNV te Wageningen voor zijn tekstuele bijdrage over het toelatingsbeleid van diergeneesmiddelen en aan Gerard Rijs van het RIZA te Lelystad voor het gebruik van de figuur met bronnen en emissieroutes.

Bij het schrijven van het rapport en het zoeken van literatuur is verder dankbaar gebruik gemaakt van discussie met collega's van Alterra en andere instituten, te weten: Marleen Lee (Alterra), Nico Van den Brink (Alterra), Henk Siepel (Alterra), Chris Klok (Alterra), Gerard Jagers op Akkerhuis (Alterra), Dennis Lammertsma (Alterra), Jan Burgers (Alterra), Geert Groot Bruinderink (Alterra), Gerard Rijs (RIZA), Margriet Beek (RIZA), Marca Schrap (RIZA), Mark Montforts (RIVM), Heike Schmitt (IRAS/RIVM), Joop de Knecht (RIVM) en Anja Derksen (Grontmij-AquaSense). Als laatste moet de enorm prettige en snelle service door al het personeel van bibliotheek De Haaff in Wageningen worden vermeld.





## Samenvatting

De laatste jaren staan humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen in het milieu in toenemende mate internationaal in de belangstelling en over het voorkomen, gedrag en effecten in het milieu zijn de laatste jaren diverse internationale reviews en overzichten verschenen. Veel daarvan hebben betrekking op humane middelen in het aquatische milieu. De huidige studie betreft een literatuuronderzoek naar hetgeen bekend is over het voorkomen en de ecologische effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu, met name door hun gebruik in de veeteelt en bij grazers in het natuurbeheer. De gevonden informatie wordt vervolgens op de Nederlandse situatie betrokken.

Diergeneesmiddelen kunnen therapeutisch worden toegepast of standaard aan het voer worden toegevoegd (de z.g. diervoederadditieven). Als alleen gekeken wordt naar het gebruik, zijn vooral de antiparasitica, met name de ontwormingsmiddelen, en de antibiotica en coccidiostatica van belang. Veterinaire geneesmiddelen kunnen op diverse wijzen worden toegediend, bijvoorbeeld oraal, via injectie, als 'sustained-release bolus' (SR bolus, continue interne dosering) of topicaal (uitwendig, b.v. een behandeling tegen ectoparasieten in de vacht). De exacte verbruikscijfers van individuele diergeneesmiddelen in Nederland zijn moeilijk te achterhalen. Met een verbruik van 300 à 400 ton per jaar in de periode 1999-2002 is Nederland binnen Europa wel een grootverbruiker van antibiotica voor therapeutische toepassingen. Het routinematige gebruik van antibiotica als groeipromotoren wordt thans teruggedrongen.

Door beweiding en verspreiding van gier kunnen diergeneesmiddelen en hun metabolieten op het land en in de bodem terecht komen. Hier kunnen zij in theorie een scala aan effecten veroorzaken, variërend van directe toxiciteit tot subtielere, farmacologische effecten.

De groep antiparasitaire middelen die bekend staat als de avermectines (waaronder het bekende ivermectine) wordt toegepast tegen gastro-intestinale (darm) endoparasieten in grazende dieren zoals runderen, geiten, paarden schapen en soms ook varkens. Uit de literatuur blijkt dat dit gebruik leidt tot het voorkomen van deze stoffen in mest op het land. Ivermectine kan maanden en soms zelfs jaren in de bodem en organische media zoals mest aanwezig blijven. Gedurende al die tijd behoudt het zijn insecticidenwerking. De concentraties blijken in veel gevallen hoog genoeg om negatieve effecten te veroorzaken bij de fauna die deze mest koloniseert en bijdraagt aan de afbraak, onder meer mestvliegen en mestkevers. De soortverscheidenheid en aantallen individuen van de mestorganismen nemen hierdoor af en de afbraak van mest kan aanzienlijk vertraagd worden. De wijze van toediening en de timing van de behandelingen zijn zeer belangrijk voor de mate van contaminatie van de mest en dus de uiteindelijke ecologische risico's. Met name SR-bolussen zorgen er voor dat de concentratieniveaus langdurig verhoogd zijn in de feces. Deze toedieningswijze wordt door diverse auteurs ontraden. Er zijn

aanwijzingen dat andere antiparasitaire middelen dan avermectines minder schadelijk zijn voor de mestfauna. De bioaccumulatie van deze persistente middelen is waarschijnlijk nog nooit systematisch onderzocht.

Ook grote grazers in natuurgebieden worden in Nederland met ontwormingsmiddelen behandeld. Het is daarom mogelijk dat de geschetste problematiek van met antiparasitaire ontwormingsmiddelen besmette mest ook in sommige Nederlandse natuurgebieden speelt. Dit kan gevolgen hebben voor de biodiversiteit van de mestfauna, maar misschien ook voor (zeldzame en beschermde) dieren die deze insecten in hun voedselpakket hebben (zoals b.v. de kuifleeuwerik, grauwe klauwier, de grutto en de in Nederland thans uitgestorven hoefijzerneusvleermuis).

Het gedrag van antibiotica in het terrestrische milieu is sterk afhankelijk van het type middel en de milieumomstandigheden. Er zijn verscheidene studies waarin tetracyclinen, sulfonamiden en andere groepen antibiotica zijn aangetroffen in de mest van varkens, runderen en kalveren, in de bodem en in oppervlaktewater. Als van deze middelen voldoende hoge concentraties in de mest en bodem voorkomen, kunnen zij microbiële gemeenschappen verstoren, de afbraak van mest en organisch materiaal vertragen en bodemprocessen remmen. Dit soort effecten is in enkele empirische studies gevonden, maar hierover bestaat nog geen grote hoeveelheid literatuur zoals over de ecologische effecten van de ontwormingsmiddelen. Er is ook onderzoek verricht dat er op duidt dat als gevolg van de toediening van antibiotica aan landbouwhuisdieren in de bodem resistentieontwikkeling van microbiële gemeenschappen op kan treden, ook in het veld. Over de ecologische gevolgen hiervan is nagenoeg niets bekend.

De kans dat antibiotica direct in de bodem terecht komen en daar negatieve effecten veroorzaken, wordt in Nederland mogelijk vergroot door de praktijk van het injecteren van gier in de grond. Hier tegenover staat dat tijdens de mestopslag voorafgaand aan de verspreiding (gedeeltelijke) afbraak van de actieve bestanddelen kan plaats vinden. Voor het verantwoord gebruiken van antimicrobiële middelen bestaan voorts gedragsregels en om resistentievorming tegen te gaan bestaan programma's waarbij de middelen worden gerouleerd.

Op basis van deze studie kan een aantal wetenschappelijke kennislacunes worden afgeleid:

- De precieze betekenis van de veel beschreven effecten bij mestfauna voor de populaties van de betrokken soorten en het (locale) voortbestaan daarvan.
- De risico's in het terrestrische milieu van antibiotica en coccidiostatica.
- De effecten van diergeneesmiddelen op de life-support functies (LSF) van de bodem.
- Bioaccumulatie van bepaalde diergeneesmiddelen en eventuele doorvergiftiging in hogere dieren als zoogdieren en vogels.

De belangrijkste constatering is echter dat in Nederland zeer weinig informatie voorhanden is over het verbruik van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven, de emissies naar het terrestrische milieu en de ecologische effecten hierin. Hierdoor is niet precies bekend in hoeverre de geschetste problematiek in ons land speelt en voor welke stoffen. In Nederland is op dit gebied, zeker vergeleken met sommige andere landen, nauwelijks onderzoek gepleegd.

Naar aanleiding van de bevindingen van deze studie wordt tot o.m. de volgende onderzoeksaanbevelingen gekomen:

- Een verkennende studie naar het verbruik en de risico's van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven in Nederland.
- Veldonderzoek naar de effecten van ivermectine en andere ontwormingsmiddelen in mest op de diversiteit van mestfauna, met name in natuurgebieden, maar ook in de veehouderij.
- Onderzoeken of avermectines zich ophopen in dieren en kunnen leiden tot doorvergiftiging.
- Een pilot studie (in het veld) naar de milieurisico's van de Nederlandse praktijk van het injecteren van gier in de bodem. Hierbij kan het accent op de antibiotica worden gelegd, maar kunnen ook de ontwormingsmiddelen worden betrokken.
- Het ontwikkelen van ecotoxicologische en ecologische modellen om de populatie-effecten van toxische diergeneesmiddelen in mest op de mestfauna te voorspellen (voor het toelatingsbeleid en het natuurbeheer).

Bij dit onderzoek is het essentieel om voor het vaststellen van effecten de juiste endpoints te selecteren. Dit zijn primair de ongewervelde mestfauna bij ontwormingsmiddelen en bij antibiotica de microbiële gemeenschap in de bodem en bodemprocessen.

Uit praktisch oogpunt verdient het verder de aanbeveling om bij onderzoek naar de milieurisico's van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu binnen Nederland afstemming te zoeken met reeds elders gepland of lopend onderzoek, b.v. onderzoek naar (dier)geneesmiddelen in het aquatische milieu en onderzoek naar de milieueffecten van (dierlijke) hormonen die gedeeltelijk dezelfde bronnen en verspreidingsroutes hebben. Deze afstemming kan zowel nationaal als internationaal geschieden.



## Verklaring afkortingen & termen

BRD	Bureau Registratie Diergeneesmiddelen
CLM	Centrum voor Landbouw en Milieu
CRD	Commissie Registratie Diergeneesmiddelen
CSTEE	Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (van de Europese Commissie)
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (van de EMEA)
DOTTS	Dung Organism Toxicity Testing Standardisation Group
EC <sub>50</sub>	effectieve concentratie waarbij 50% effect optreedt in een toxiciteitstest
EC <sub>10</sub>	effectieve concentratie waarbij 10% effect optreedt in een toxiciteitstest
EMEA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FIDIN	Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Nederland
IRAS	Institute voor Risk Assessment Studies (Universiteit Utrecht)
K <sub>d</sub>	verdelingscoëfficiënt van een stof tussen bodem en water
LC <sub>50</sub>	concentratie waarbij 50% sterfte (letaliteit) optreedt in een toxiciteitstest
logK <sub>ow</sub>	de logarithme van de waarde van de verdelingscoëfficiënt van een stof tussen octanol en water, een maat voor de mate van hechting aan organisch materiaal
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
NOEC	No Observed Effect Concentration; hoogste concentratie waarbij in een toxiciteitstest geen effect optreedt
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
pH	zuurgraad van een medium
PPCP's	Pharmaceuticals and Personal Care products
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RIWA	Vereniging van Rivierwaterbedrijven
RIZA	Rijksinstituut voor Integraal Waterbeheer en Afvalwaterzuivering (Rijkswaterstaat)
SETAC	Society of Environmental Contamination and Toxicology
STOWA	Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer
SR	sustained-release (SR-bolussen voor toediening middelen)
TCB	Technische Commissie Bodembescherming
VEWIN	Vereniging van Waterleidingbedrijven in Nederland
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
VMP's	Veterinary Medicinal Products



# 1 Inleiding

## ***Diergeneesmiddelen en andere biologisch actieve stoffen***

Onder de geneesmiddelen vallen biologisch actieve stoffen met zeer uiteenlopende structuren en werkingsmechanismen. De laatste jaren staan het voorkomen en de mogelijke effecten van geneesmiddelen in het milieu in toenemende mate in de belangstelling (o.a. Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Ternes, 1998; Daughton en Ternes, 1999; Heberer, 2002; Kolpin *et al.*, 2002). Dit is onder meer het gevolg van de voortschrijdende ontwikkeling op het gebied van de analytische chemie, waardoor het tegenwoordig mogelijk is om geneesmiddelen in milieumonsters te meten, zelfs in lage concentraties. Eind jaren '90 is aangetoond, in eerste instantie in Duitsland met name (zie b.v. Ternes, 1998), dat residuen van diverse geneesmiddelen meetbaar zijn in afvalwater en oppervlaktewater. Het feit dat geneesmiddelen vaak worden aangetoond heeft vervolgens de vraag opgeroepen of deze stoffen ook een risico vormen voor de gezondheid van mensen en voor organismen. De problematiek van geneesmiddelen in het milieu speelt in een tijd dat ook andere stoffen met een specifieke biologische werking sterk in de belangstelling staan, zoals hormoonverstoorders. Er is echter een duidelijk verschil met deze groep verbindingen als het gaat om de huidige stand van zaken van kennis en onderzoek (STOWA, 2003a). Voor hormoonverstorende stoffen (EDC's) is aangetoond dat deze in het milieu aanzienlijke effecten bij organismen veroorzaken. Bekende voorbeelden hiervan zijn de vervrouwelijking van mannelijke vissen onder invloed van oestrogene verbindingen (zie voor een inventarisatie in Nederland o.a. Vethaak *et al.*, 2002) en de vermannelijking van waterslakken door blootstelling aan organotinverbindingen uit aangroeiwerende scheepsverf (zie o.a. de review van Vos *et al.*, 2000). Geneesmiddelen vormen qua werking een veel heterogenere groep stoffen. Dit maakt het vaststellen van biologische effecten lastiger en moeilijk causaal aantoonbaar. Tot op heden is naar daadwerkelijke ecologische gevolgen van het voorkomen van geneesmiddelen slechts beperkt onderzoek verricht, maar dit gebrek aan kennis wordt thans snel ingehaald door de onderzoeksinspanningen in veel andere landen. Een bekend voorbeeld van een effect, wederom in het aquatische milieu, betreft de stimulering van de uitstoot van mannelijke geslachtscellen bij lage concentraties van het humane antidepressivum Prozac onder laboratoriumomstandigheden (Fong, 1998, geciteerd door STOWA, 2003a; Fong *et al.*, 1998). Onlangs zijn ernstige effecten op de populaties van verschillende gierensoorten in Pakistan aangetoond die waarschijnlijk het gevolg zijn van het veterinaire gebruik van de pijnstillers en ontstekingsremmers diclofenac bij vee (Oaks *et al.*, 2004). De gieren krijgen diclofenac residuen binnen door het eten van karkassen. Deze blootstelling leidt vervolgens tot ernstige nieraandoeningen. Sommige van de gierenpopulaties zijn door deze doorvergiftiging met meer dan 95 % afgenomen.

### ***(Dier)geneesmiddelen in het Nederlandse milieu***

Ook in Nederland staan humane en veterinaire geneesmiddelen in het milieu in toenemende mate in de belangstelling. Recentelijk heeft de Gezondheidsraad (2001) een overzicht van de problematiek opgesteld. Hierin werd aanleiding gezien om “de risico’s niet bij voorbaat als onbetekenend terzijde te schuiven”. De Gezondheidsraad beveelt daarom ook aan om middels onderzoek de omvang van de blootstelling en de chronische effecten op water- en bodemorganismen in kaart te brengen. Van hetgeen bekend is over geneesmiddelen in het Nederlandse *watermilieu* zijn inmiddels overzichten verschenen voor waterbedrijven aangesloten bij het RIWA (humane geneesmiddelen: Derksen *et al.*, 2001) en voor waterbeheerders (oestrogenen en geneesmiddelen: STOWA, 2003a). VEWIN, RIWA en KIWA publiceerden een eerste serie meetresultaten voor Nederlandse wateren in 2000 (Mons *et al.*, 2000) en in 2002 is door het Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA) een verdere screening uitgevoerd naar het voorkomen van humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater (Schrap *et al.*, 2003). Hieruit bleek dat diverse humane en veterinaire geneesmiddelen ook in Nederland in het water worden aangetroffen. De risico’s van de aanwezige concentraties zijn echter nog moeilijk in te schatten. Voor de meeste geneesmiddelen bestaan namelijk geen relevante toxiciteitsgegevens. AquaSense (2003) heeft in opdracht van het RIZA een plan van aanpak opgesteld voor de wijze waarop het onderzoek naar de aquatische ecotoxiciteit van (dier)geneesmiddelen verder kan worden opgezet.

Voor het RIZA heeft TNO een inventariserende studie uitgevoerd specifiek naar de milieurisico’s van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in het aquatische milieu (Jongbloed *et al.*, 2001). Hierin werd eveneens een gebrek aan informatie geconstateerd maar werd op basis van ‘worst case’ analyse ook afgeleid dat risico’s niet kunnen worden uitgesloten.

Aan het gedrag en de effecten van VMP’s in het *terrestrische milieu* is in Nederland tot op heden slechts in beperkte mate aandacht geschonken. De Roij en de Vries (1982) verrichtten een literatuurstudie naar de eigenschappen van een aantal diergeneesmiddelen. De Landbouwadvisiecommissie Milieukritische Stoffen (LAC) bracht in 1986 op basis van deze gegevens een aanvullend literatuuronderzoek een rapport uit over de risico’s maar moesten concluderen dat er voor de bestudeerde stoffen te weinig gegevens waren om risico’s te kunnen veronderstellen of uitsluiten. Ook van Gool (1993) kwam voor antibiotica in 1993 weer tot een dergelijke conclusie. Montforts (1997) evalueerde het gebruik van ontwormingsmiddelen bij grazers in het natuurbeheer met een modelmatige aanpak op basis van literatuurgegevens (risicoanalyse). Hij komt tot de conclusie dat bij de huidige wijze van gebruik effecten op mestfauna en doorvergiftiging van bepaalde groepen ontwormers niet kunnen worden uitgesloten. Dit gold ook voor een aantal geselecteerde natuurterreinen. Jagers op Akkerhuis en Siepel (2001) wezen enige tijd geleden nogmaals op het mogelijke gevaar voor de fauna in mest van het gebruik van ontwormingsmiddelen bij grazers in natuurgebieden. Al met al zijn er goede redenen om aan te nemen dat in het terrestrische milieu bepaalde risico’s kunnen optreden,



maar is dit voor Nederland slechts op basis van literatuurstudies en risicomodellen afgeleid.

### ***Afbakening studie***

De laatste jaren zijn er vele nieuwe studies over de toxische en ecologische effecten van diergeneesmiddelen gebruik verschenen. De huidige studie betreft daarom een eerste literatuurrecherche naar hetgeen thans bekend is over het voorkomen en de ecologische effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu, met name door hun gebruik in de veeteelt. Hierbij is ook specifiek gekeken naar veldstudies. Visteelt en aquacultuur zijn merendeels buiten beschouwing gelaten (emissies hieruit zijn vooral relevant in het watermilieu; zie de Knecht *et al.*, 2001), evenals de middelen die bij huisdieren worden toegepast omdat dit gebruik naar verwachting weinig bijdraagt aan de totale belasting van het niet-stedelijke milieu. Ook is verder geen aandacht geschonken aan het voorkomen van diergeneesmiddelen in afval als gevolg van de fabricage of het (onzorgvuldig) opruimen en verwerken van restanten en verpakkingen. Verder zijn diverse ‘klassieke’ bestrijdingsmiddelen die uitwendig worden toegepast tegen parasieten niet in de studie opgenomen. Dit betreft stoffen als diazinon en synthetische pyrethroïden waar al veel onderzoek naar is gedaan. Dit soort uitwendige behandelingen tegen ectoparasieten wordt elders veel meer toegepast dan in Nederland, b.v. de zogenaamde ‘sheep dips’ in Groot-Brittannië en Australië.

Relevante wetenschappelijke literatuur werd opgespoord door gerichte zoekacties in on-line literatuurbestanden zoals ‘Biological Abstracts’, ‘Current Contents’ en ‘Zoological Records’. Voor het schrijven van dit rapport is vervolgens vooral gebruik gemaakt van de samenvattingen van de gevonden artikelen en van enkele goede (buitenlandse) reviews en boeken die voorhanden waren (o.a. Kümmerer, 2000; Daughton & Jones-Lepp, 2001; Lumaret en Errouisi, 2002; Boxall *et al.*, 2003, 2004).

### ***Leeswijzer***

In Hoofdstuk 2 worden de verschillende in Nederland toegepaste veterinaire producten en hun gebruik kort toegelicht. In Hoofdstuk 3 komen emissie, verspreidingsroutes en gedrag van de belangrijkste groepen stoffen aan de orde. De diverse soorten effecten die de middelen in algemene zin op organismen en gemeenschappen in het milieu kunnen hebben, worden beschreven in Hoofdstuk 4. De specifieke risico's die mogelijk ontstaan door het gebruik van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven worden beschreven in Hoofdstuk 5. Hierbij ligt het accent op geconstateerde effecten in het veld aan de hand van gepubliceerde effectstudies. In hoofdstuk 6 worden deze bevindingen naar de Nederlandse situatie vertaald, wordt de mogelijke betekenis van de risico's voor relevante beleidsterreinen zoals natuurbeheer, landbouw en waterkwaliteit bediscussieerd en een overzicht van de bestaande kennislacunes gegeven. De daaruit voortvloeiende aanbevelingen voor onderzoek staan in Hoofdstuk 8.



## 2 Diergeneesmiddelen en diervoederadditieven

### 2.1 Soorten stoffen & toepassingen

Diergeneesmiddelen zijn farmacologisch actieve stoffen die op curatieve maar ook op preventieve basis worden gebruikt. De toelating van diergeneesmiddelen loopt via de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen (CRD) en het Bureau Registratie Diergeneesmiddelen (BRD) dat voor het CRD het secretariaat voert. Diervoederadditieven zijn middelen die preventief aan het voer van landbouwhuisdieren mogen worden toegevoegd. De toediening dient in het algemeen om de groei te bevorderen. De toelating van diervoederadditieven vindt geheel in Europees verband plaats. In § 6.2 wordt het toelatingsbeleid nader toegelicht.

Door o.a. Boxall *et al.* (2003, 2004) worden overzichten gepresenteerd van de verschillende soorten diergeneesmiddelen en hun gebruik. Structuurformules en eigenschappen van een groot aantal groepen geneesmiddelen, zowel humaan als veterinair, zijn te vinden in het overzicht van Daughton en Ternes (1999). Veterinaire geneesmiddelen kunnen op diverse wijzen worden toegediend, bijvoorbeeld oraal, via het voedsel, via injectie, als 'sustained-release bolus' (SR bolus) of topicaal (uitwendig, b.v. een behandeling tegen ectoparasieten in de vacht). Van de in Nederland gebruikte antibiotica wordt b.v. 75 % oraal toegediend (van den Bogaard, 2000).

Jongbloed *et al.* (2001) geven in de bijlagen van hun rapport een overzicht van alle (in november 2000) via de Diergeneesmiddelenwet toegelaten actieve stoffen. Dit zijn er enkele honderden. Jongbloed *et al.* (2001) toetsen al deze stoffen vervolgens aan diverse criteria om uiteindelijk te komen tot een korte lijst met aandachtstoffen voor het aquatische milieu. Als alleen gekeken wordt naar het gebruik, zijn vooral de verschillende antibiotica en antiparasitica van belang. Een overzicht van de aandachtstoffen uit die studie is te vinden in Tabel 1 (zie ook Boxall *et al.*, 2003). Diverse middelen kunnen ook als massamedicatie worden toegepast, wat hun verbruik enorm doet toenemen.

De belangrijkste gebruikte diervoederadditieven zijn volgens Jongbloed *et al.* (2001) de antibiotica en de zogenaamde coccidiostatica. Antibiotica worden in lage doseringen aan het voer toegevoegd om het ontstaan van darmproblemen bij jonge dieren te voorkomen en om het voer efficiënter te laten benutten. Jongbloed *et al.* (2001) schatten dat antibiotica in het voer van 50-90 % van alle jonge kuikens, varkens en kalveren wordt gebruikt. Coccidiostatica gaan de ontwikkeling van bepaalde darmparasieten (*Eimeria*) in jonge dieren tegen gedurende de eerste levensweken en worden vooral in de pluimveehouderij maar ook bij konijnen en kalveren toegepast. Op latere leeftijd zijn de dieren niet meer vatbaar en worden coccidiostatica niet meer gebruikt.

Tabel 1. Belangrijke groepen verbindingen en geselecteerde aandachtstoffen uit de verkennende studie van Jongbloed *et al.* (2001) naar milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in Nederlandse oppervlaktewateren (de tabel is ongewijzigd overgenomen)

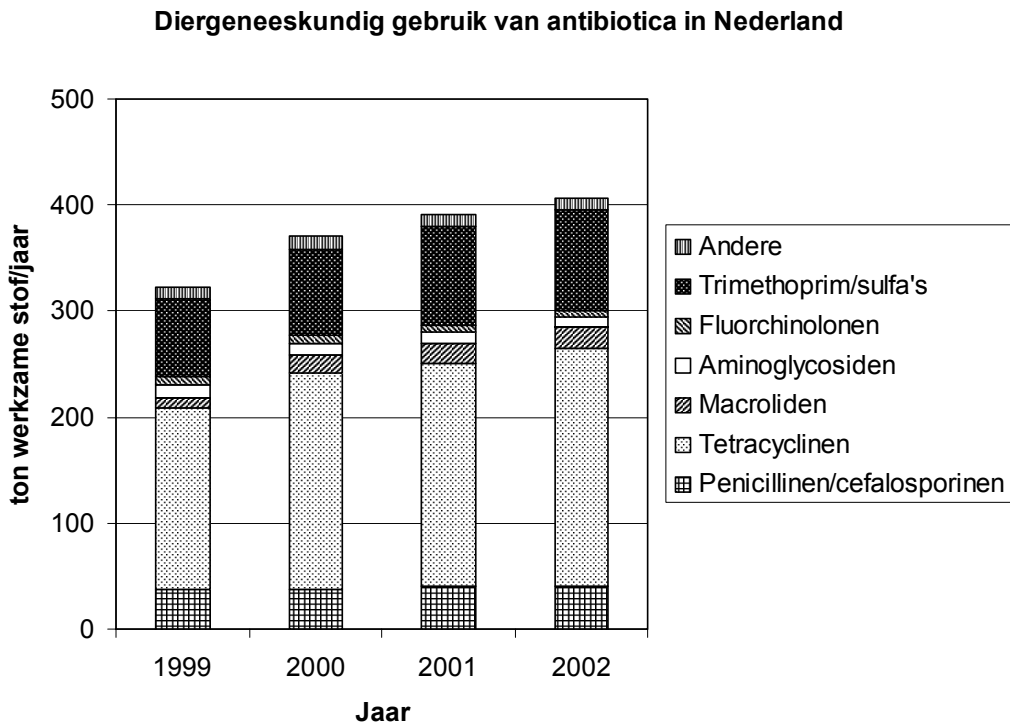
Veevoederadditieven		Veterinaire geneesmiddelen		
Groep	Actieve stof	Groep	Stofgroep	Actieve stof
Antibiotica	Avilamycine	Antibiotica	Aminglycosiden	Neomycine
	Flavofosfolipol		Bèta Lactam - verbindingen	Spectinomycine Amoxicilline
Coccidiostatica	Amprolium	Antiparasitica	Diaminopyrimidinen	Trimethoprim
	Monensin		Macroliden	Erythromycine Tylosine
	Nicarbazine		Quinolonen	Enrofloxacin Flumequin
	Salinomycine		Sulfonamiden	Sulfachloorpyridazine Sulfadiazine Sulfamethoxazol
			Tetracyclinen	Doxycycline Oxytetracycline
			Overige	Lincomycine Tiamuline
				Flubendazol Ivermectine

Een middel dat in toenemende mate in voer voor varkens wordt gebruikt en dat niet in Tabel 1 wordt genoemd, is het antibioticum valnemuline. Dit additief is middels een Europese procedure toegelaten (EMEA, 2002).

## 2.2 Verbruik

Voor veel middelen ontbreken openbare verbruikscijfers voor Nederland (Gezondheidsraad, 2001; Jongbloed *et al.*, 2001), iets dat ook in veel andere landen het geval is (Boxall *et al.*, 2004). Voor antibiotica is het verbruik in Nederland als diergeneesmiddel wel in beeld gebracht (Figuur 1). Dit bedroeg 322 ton in 1999 (van den Bogaard, 2000), 371 ton in 2000 (FIDIN, 2001), 391 ton in 2001 (FIDIN, 2002) en 402 ton in 2002 (FIDIN, 2003). Tetracyclinen en trimethoprim/sulfa-verbindingen vertegenwoordigen ongeveer 75 % van deze hoeveelheden. De antibiotica worden het meeste toegepast bij runderen/kalveren, varkens en in iets mindere mate pluimvee (van den Bogaard, 2000). Díaz-Cruz *et al.* (2003) melden een totaal gebruik van 1600 ton antibiotica in de Europese Unie in 1999. Met een verbruik van 300 à 400 ton per jaar is Nederland binnen Europa dus een grootverbruiker van deze middelen voor landbouwtoepassingen, helemaal als men dit gebruik afzet tegen de relatief kleine oppervlakte van ons land.

Over het verbruik van antibiotica als groeibevorderaars in veevoer is weinig meer bekend dan dat het in 1990 op 600 ton per jaar werd geschat (Montforts *et al.*, 2001). Het feit dat in Nederland het verbruik van antibiotica als therapeutische middelen van 1999 tot 2002 is toegenomen (zie Figuur 1), komt mogelijk mede doordat het gebruik van antibiotica als groeipromotoren thans wordt teruggedrongen.



Figuur 1. Trend in het gebruik van antibiotica in Nederland voor diergeneeskundige doeleinden. Bronnen: van den Bogaard (2000), FIDIN (2001, 2002, 2003)

In Zweden werd van 1988 tot 1993 ongeveer 35 ton antibacteriële middelen per jaar verbruikt, evenals  $\pm 10$  ton coccidiostatica en 7,6 ton andere antiparasitaire middelen per jaar (Björnerot *et al.*, 1996). In Denemarken nam in de jaren '90 het gebruik van antibiotica als groeipromotoren sterk toe tot ruim 115 ton in 1994 (Halling-Sørensen *et al.*, 2002a), maar het nam daarna af doordat eind jaren '90 een aanvang werd gemaakt met het terugdringen van gebruik en deze per 1 januari 2000 daar verboden zijn (Jørgensen & Halling-Sørensen, 2000). Het jaarlijkse verbruik aan antibiotica op therapeutische indicatie lag in Denemarken in 1996-1997 rond de 45 ton en de hoeveelheid gebruikte coccidiostatica varieerde tussen van 1989 tot 1998 van ongeveer 8 tot 21 ton per jaar. Het gebruik van antibiotica als diervoederadditieven wordt nu ook in Europees verband meer en meer aan banden gelegd, vooral vanwege het risico van resistentieontwikkeling (Pugh, 2002).



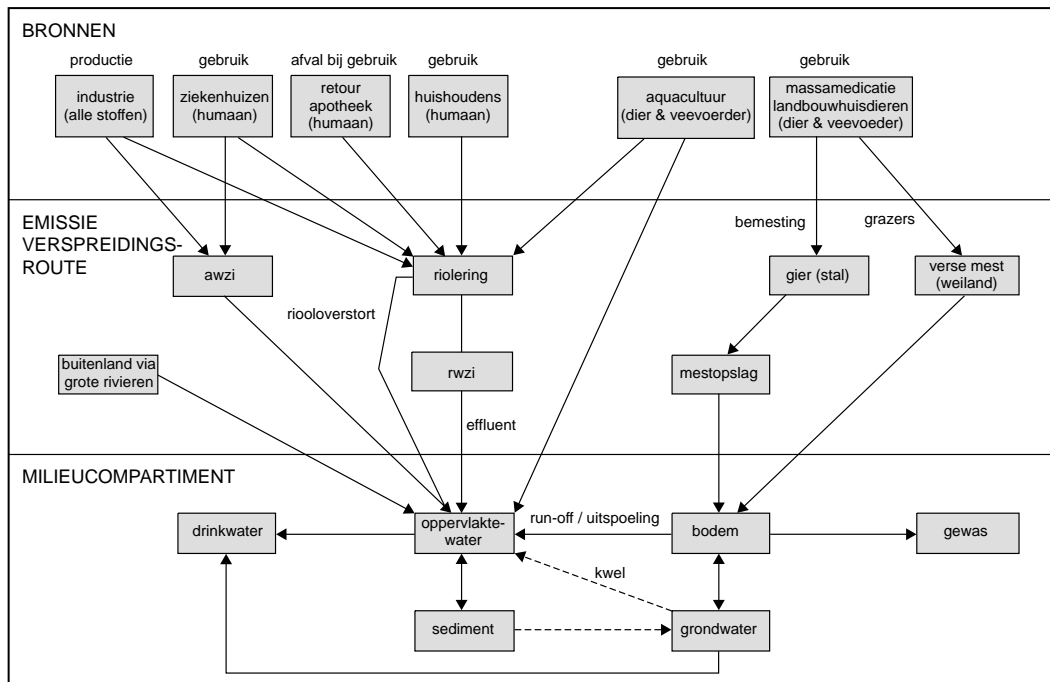
## 3 Voorkomen en gedrag in het terrestrische milieu

### 3.1 Emissie & verspreiding

Veruit de belangrijkste route via welke diergeneesmiddelen en diervoederadditieven in het milieu terecht komen is via excretie uit landbouwhuisdieren. Jongbloed *et al.* (2001) schatten dat ongeveer 80 % van de ingenomen middelen weer wordt uitgescheiden. Uitscheiding vindt plaats in al dan niet gemetaboliseerde vorm. Metabolisering verschilt sterk tussen verschillende chemische groepen veterinaire producten (zie Boxall, 2004, voor een aantal voorbeelden).

Humane geneesmiddelen die door mensen worden gebruikt en uitgescheiden gaan via het rioolwaterstelsel allereerst naar rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's). Afhankelijk van hun gedrag in de rwzi kunnen de stoffen zelf en/of hun omzettingproducten met het effluent op het oppervlaktewater worden geloosd. Veterinaire geneesmiddelen en diervoeder-additieven, samen ook wel 'Veterinary Medicinal Products' of kort VMP's genoemd, zullen daarentegen in de meeste gevallen echter niet deze aquatische route volgen. Door weidedieren die (gedeeltelijk) buiten worden gehouden kunnen de stoffen en hun metabolieten direct via verse mest of urine op het land terechtkomen. Op en in de mest levende organismen kunnen op deze wijze met de betreffende verbindingen in aanraking komen. Er is echter ook een belangrijke indirecte emissieroute. Veel dieren in de intensieve veehouderij worden in stallen gehouden. De uitwerpselen en urine van deze dieren worden samen met spoelwater opgevangen in opslagtanks. Het vloeibare girmengsel dat hierdoor ontstaat wordt vervolgens vaak weer in de bodem geïnjecteerd om als meststof te dienen (vroeger werd de gier over de bodem uitgereden). Dit is in Nederland alleen gedurende het zomerhalfjaar toegestaan (als het niet vriest). Het is goed mogelijk dat het toedienen van gier op deze wijze lokaal kan zorgen voor een hoge belasting van de bodem met diergeneesmiddelen en diervoederadditieven die tijdens de opslag niet (volledig) afgebroken zijn.

In het algemeen zou kan men dus stellen dat humane geneesmiddelen voornamelijk een aquatische emissieroute volgen, terwijl veterinaire middelen in eerste instantie in de terrestrische route terecht komen (Figuur 2). Vanuit bodem kunnen de actieve stoffen van diergeneesmiddelen en additieven in sommige gevallen ook in het grondwater terecht komen. Via het grondwater kan weer uitspoeling naar het aquatische milieu plaats vinden. Directe afspoeling van het landoppervlak onder invloed van regen is ook mogelijk. Stoffen die eerst de terrestrische route volgen kunnen in een later stadium dus alsnog het aquatische milieu bereiken.



Figuur 2. Emissiebronnen en verspreidingsroutes van humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen naar het milieu (uit Rijs *et al.*, 2003)

### 3.2 Sorptie & afbraak in mest en bodem

Veterinaire middelen verschillen sterk in de mate waarin ze adsorberen aan bodemdeeltjes (Tolls, 2001; Boxall *et al.*, 2004; Thiele-Bruhn, 2003). Sulfonamiden bijvoorbeeld, zijn hoogst mobiel (Boxall *et al.*, 2002), terwijl andere antibiotica zoals efrotomycine, oxytetracycline en tylosine veel sterker adsorberen (Yeager & Halley, 1990; Rabølle & Spliid, 2000). Waarden van de partiticoëfficiënt tussen de bodem en interstitieel water ( $K_d$ ) variëren van 0,2 tot 5610 L/kg (Boxall *et al.*, 2003). Deze partitie is voor veterinaire producten niet eenduidig te voorspellen aan de hand van de  $\log K_{ow}$  waarmee de adsorptie van veel andere chemicaliën aan de bodem en vooral het organische materiaal hierin goed kan worden voorspeld (zie b.v. Yeager & Halley, 1990; Thiele-Bruhn, 2003). Dit betekent dat naast adsorptie aan organisch materiaal waarschijnlijk ook andere processen een rol spelen bij diergeneesmiddelen, b.v. interacties met kleideeltjes zoals uitwisseling van kationen en complexering (Boxall *et al.*, 2004). Op deze processen is ook de pH van invloed, b.v. in het geval van tetracycline. Verschillende auteurs pleiten er daarom ook voor om bij de risicobeoordeling van veterinaire middelen niet louter gebruik te maken van modellen op basis van adsorptie aan organisch koolstof zoals thans standaard wordt gedaan (Tolls, 2001; Díaz-Cruz, 2003; Boxall *et al.*, 2004).

Uit de review door Boxall *et al.* (2004) blijkt dat aërobe afbraak de meest gangbare wijze van degradatie van diergeneesmiddelen in de bodem is. Halfwaardetijden verschillen echter enorm, van enkele dagen (Ingerslev & Halling-Sørensen, 2001) tot soms wel een jaar. Deze verschillen bestaan zowel tussen chemische groepen



verbindingen als tussen individuele stoffen binnen deze groepen. Thiele-Bruhn (2003) en Boxall *et al.* (2004) geven tabellen met overzichten van afbraakgegevens van een groot aantal veterinaire middelen in diverse studies. Zowel de biotische als de abiotische afbraak van diergeneesmiddelen is sterk afhankelijk van locatie- en milieufactoren, b.v. temperatuur, type bodem, pH en de aanwezigheid van bepaalde bacteriën (Boxall *et al.*, 2003, 2004).

In geen van de geraadpleegde (overzichts)bronnen werd melding gemaakt van concrete studies naar de bioaccumulatie van actieve stoffen uit diergeneesmiddelen en diervoederadditieven in hogere organismen. Waarschijnlijk is dit tot op heden ook nauwelijks onderzocht of gepubliceerd in de openbare literatuur (een uitzondering was het onderzoek naar diclofenac in gieren in Pakistan door Oaks *et al.*, 2004, zie hoofdstuk 1).



## 4 Biologische effecten

De actieve ingrediënten in diergeneesmiddelen en diervoederadditieven kunnen een scala aan effecten veroorzaken. Dit kan variëren van directe toxiciteit tot de subtielere, farmacologische effecten waarvoor deze stoffen in de eerste plaats zijn ontwikkeld.

### 4.1 Toxiciteit

Voor de toelating van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven dienen in veel gevallen ecotoxiciteitsgegevens overlegd te worden. Boxall *et al.* (2004) hebben een groot aantal van deze voorheen vaak ongepubliceerde studies samengevat. Voor terrestrische organismen betrof dit gegevens voor 45 middelen en hun toxiciteit voor o.m. bacteriën, planten, regenwormen en insecten. Veel van de gegevens zijn gegenereerd door middel van standaard acute toxiciteitstesten met een duur van enkele uren of dagen. Bij lang niet alle studies is echter de testduur vermeld. Boxall *et al.* (2003, 2004) vatten deze gegevens ongeveer als volgt samen.

De groep antiparasitaire middelen die bekend staan als de macrocyclische lactonen (met daarin de avermectines) hebben een sterke insecticidenwerking. Ze veroorzaken zowel mortaliteit van larven als van volwassen insecten. Verder hebben ze effecten op o.a. het voedingsgedrag, de waterbalans, de groeisnelheid, de vervelling, de metamorfose en/of verpopping, het uitkomen van poppen, het voortplantingsgedrag, de eiproductie en het leggen van eieren (ovipositie) van insecten. Ook planten en regenwormen zouden op basis van deze labgegevens voor antiparasitica gevoelig zijn. Voor antibacteriële middelen zijn bodembacteriën de meest gevoelige testorganismen met 'No Observed Effect Concentrations' (NOEC's) van 100 tot 500.000 µg/kg grond (Boxall *et al.*, 2004). Voor de coccidiostatica zijn de meest gevoelige groepen organismen de bacteriën én planten met NOEC-waarden in dezelfde range als voor de antibacteriële middelen (Boxall *et al.*, 2004). Boxall *et al.* (2003) halen verder een Amerikaans rapport aan waaruit blijkt dat de LC<sub>50</sub> van diverse avermectines (ivermectine, doramectine en eprinomectine) voor larven van 'mestorganismen' lager is dan 36 µg/kg mest.

### 4.2 Farmacologische en andere specifieke effecten

Er is relatief weinig bekend over de effecten op organismen bij langdurige, chronische blootstelling aan lage niveaus van veterinaire middelen (Boxall *et al.*, 2003). Bij dergelijke blootstellingsscenario's zal in de meeste gevallen echter geen sprake zijn van toxiciteit die gemeten wordt met de klassieke 'endpoints' uit standaard ecotoxiciteitstesten. Er kunnen echter nog wel specifieke effecten optreden die te maken hebben met het werkingsmechanisme van geneesmiddelen. Het effect van het humane antidepressivum Prozac op neurotransmitters in mosselen

(stimulering van de uitstoot van mannelijke geslachtscellen, zie Hoofdstuk 1) is hier een voorbeeld van. Uit het terrestrische milieu is dit soort effecten echter nog niet bekend. Hier is nog nauwelijks onderzoek naar gedaan. Door de combinatie van een continue blootstelling aan lage concentraties met de subtiele werking van sommige stoffen bestaat echter de kans dat veranderingen in populaties en ecosystemen zich zo langzaam voltrekken dat ze in eerste instantie onopgemerkt blijven (Daughton & Ternes, 1999). Het is dus van groot belang relevante endpoints voor dit soort effecten te vinden en deze ook toe te passen in onderzoek en monitoring.

Genotoxiciteit (mutageniteit en carcinogeniteit) is ook een specifieke vorm van toxiciteit waarbij beschadigingen aan het erfelijke materiaal van organismen in gevallen kan leiden tot de vorming van kwaadaardige tumoren. Van diverse antibiotica is aangetoond dat deze effecten op het genetisch materiaal hebben (STOWA, 2003a). Omdat veterinaire middelen hierop bij toelating worden gescreend, is de kans volgens Jongbloed *et al.* (2001) echter groot dat stoffen met een duidelijke genotoxische en/of carcinogene werking niet door de toelating zullen komen.

Een ander mogelijk werkingsmechanisme van sommige stoffen is hormoonverstoring. Met name van de verstoring van de geslachtshormonen en dus de voortplanting is bekend dat dit in het milieu effecten op organismen en populaties kan hebben (zie o.a. Gezondheidsraad, 1999; CSTE, 1999; Vos *et al.*, 2000; Damstra *et al.*, 2002), ook bij terrestrische dieren (Janssen *et al.*, 1998). Van de meest gebruikte veterinaire farmaceutica zoals antibiotica en antiparasitica is echter niet bekend of ze een dergelijke werking zouden bezitten. Wel worden in sommige gevallen hormonen toegediend aan vee en gezelschapsdieren voor therapeutisch gebruik en anticonceptie. In de Verenigde Staten worden ze ook als groeibevorderaars gebruikt (Arcand-Hoy *et al.*, 1998), niet in de EU.

Diergeneesmiddelen zouden ook een negatief effect kunnen hebben op de afweer (het immuunsysteem) van organismen (Kačmár *et al.*, 1999). Dan zijn ze zogenaamd immunotoxisch. Over de immunotoxiciteit van specifieke diergeneesmiddelen voor terrestrische organismen is tijdens deze oriënterende studie echter niets gevonden. Uit het aquatische milieu is bekend dat bepaalde antibiotica de immuunrespons van vissen en kikkers kunnen onderdrukken (AquaSense, 2003).

Naast bovengenoemde werkingsmechanismen zijn er nog tal van andere meer specifieke effecten mogelijk. Door AquaSense (2003) worden o.m. nog genoemd: effecten op diverse neurotransmitters in het zenuwstelsel, nefrotoxiciteit (effecten op de nieren), effecten op transport van stoffen over membranen via z.g. efflux-pompen en remming van het P450 monooxygenase systeem dat voor detoxificatie zorgt.

Een belangrijk effect dat vooral optreedt bij antibacteriële middelen is resistentieontwikkeling. Dit wordt verder behandeld in zie § 5.2.

## 5 Ecologische risico's

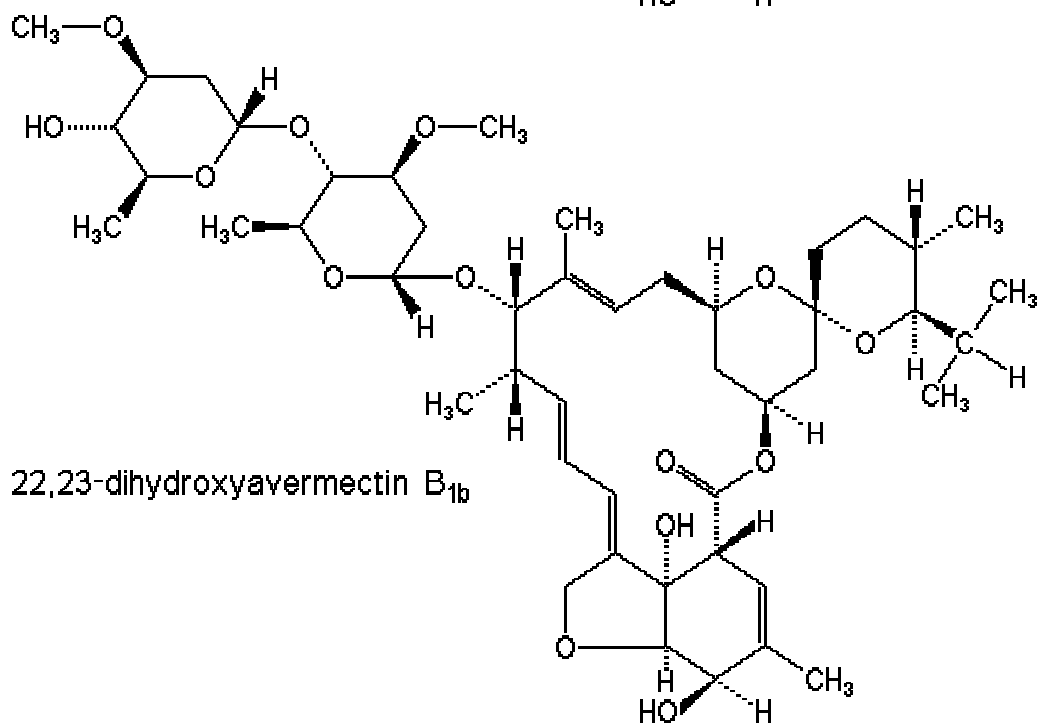
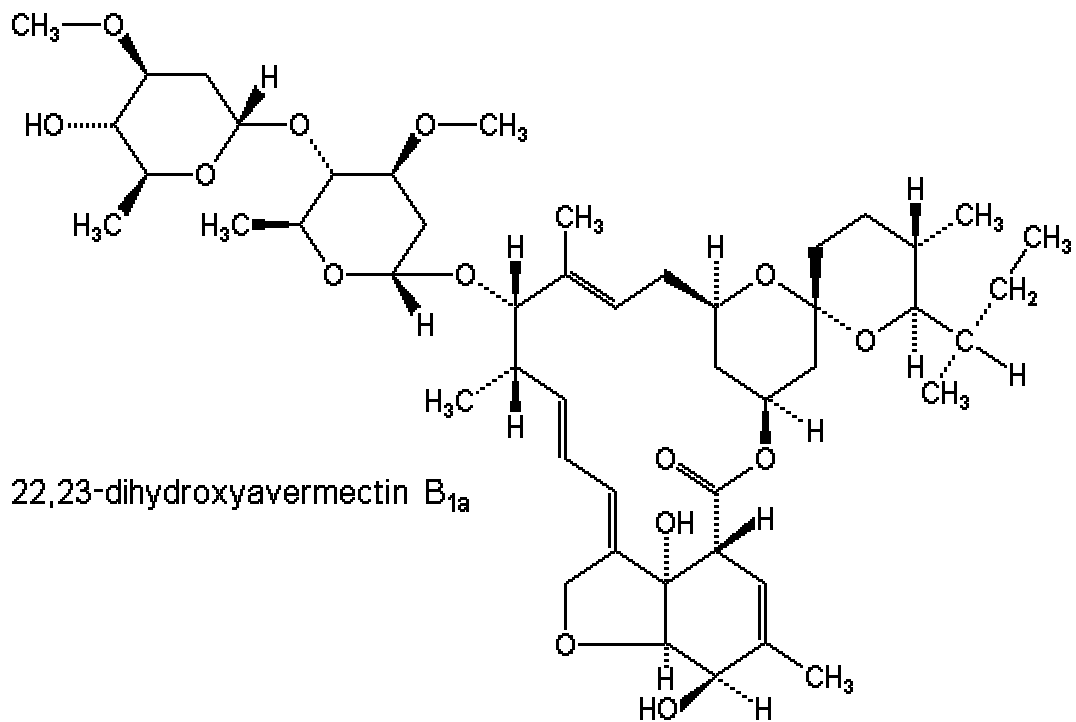
In dit hoofdstuk wordt, zoveel mogelijk aan de hand van empirisch onderzoek, meer in detail ingegaan op de ecologische risico's van verschillende groepen veterinaire middelen en de beschreven effecten met relevantie voor de veldsituatie. Verreweg de meeste studies in het terrestrische milieu betreffen de effecten van antiparasitica (met name de ontwormingsmiddelen of z.g. anthelmintica) die worden uitgescheiden in de feces en via mest en gier daarna ook in de bodem terecht kunnen komen. De gevolgen van antibiotica worden de laatste jaren ook meer bestudeerd. Hormonen die in terrestrische milieu terecht komen door hun gebruik als veterinaire middelen zijn minder systematisch onderzocht.

### 5.1 Ontwormingsmiddelen en andere antiparasitica

Naar de ecologische effecten van antiparasitaire middelen, en dan met name de macrocyclische lactonen (avermectines en milbemycines) zoals het bekende ivermectine (Figuur 3), is een groot aantal studies verricht. Sinds de jaren '90 zijn hierover diverse overzichtspublicaties, opiniërende artikelen en samenvattingen van bijeenkomsten verschenen (Halley *et al.*, 1989a, 1989b; Strong, 1993, in Herd *et al.*, 1993; Herd, 1993; Wratten *et al.*, 1993, met een reactie van Holter *et al.*, 1994; Herd, 1995, met een felle reactie door Forbes, 1996; Wratten & Forbes, 1996; McKellar, 1997; Wardhaugh & Ridsdill-Smith, 1998; Taylor, 1999; Edwards *et al.*, 2001; Lumaret & Errouissi, 2002; Suarez, 2002). Andere macrocyclische lactonen zijn abamectine, doramectine, eprinomectine (avermectines) en moxidectine (een milbemycine). Andere groepen antiparasitica zijn de benzamidazolen, pyrimidinen en imidazothiazolen.

#### ***Gebruik***

Avermectines worden in de veehouderij voornamelijk toegepast tegen gastro-intestinale (darm) endoparasieten in grazende dieren zoals runderen, geiten, paarden schapen en soms ook varkens. Ze worden daarom tot de endectociden (werkzaam tegen inwendige parasieten) gerekend. De middelen zijn echter ook effectief tegen ectoparasieten (uitwendig) en nematoden in de long. Er zijn verschillende manieren van dosering: uitwendig, oraal via het voedsel, via subcutane (onderhuidse) injecties. Na een eenmalige dosering neemt de doelmatigheid van de dosering met de tijd af. Dit noodzaakt tot regelmatige behandeling waarbij in veel gevallen vaste preventieve schema's worden gehanteerd. Wanneer injectie in een olieformulering plaatsvindt, is de afgifte langzamer en regelmatig. D.m.v. sustained-release (SR) bolussen worden de actieve stof m.b.v. een osmotische pomp met een vaste snelheid over langere tijd aan het maagdarmkanaal afgegeven (in kalveren 12 mg/dag over een periode van 135 dagen volgens Lumaret & Errouissi, 2002). Moderne behandelingswijzen zijn er dus op gericht de interne concentraties van de middelen in de dieren zo lang mogelijk op het gewenste niveau te houden.



*Figuur 3* Structuurformules van ivermectine (bron: *Compendium of Pesticide Common Names*, 2004). Ivermectine bestaat uit een mengsel van 80 % 22,23 dihydroavermectine B<sub>1a</sub> en 20 % 22,23 dihydroavermectine B<sub>1b</sub> (Edwards et al., 2001)

### ***Lotgevallen in vee en het milieu***

Avermectines worden uitgescheiden via de mest. Ivermectine wordt weinig gemetaboliseerd en ook weinig effectief opgenomen uit het maagdarmkanaal. De schattingen voor de uitgescheiden hoeveelheid variëren van 70 % tot 90 % van de toegediende dosis. De concentraties in mest lopen uiteen van 0,4 tot 9,0 mg/kg. Benzimidazolen hebben een korte inwendige verblijftijd in dieren na eenmalige dosering (oxfendazol en fenbendazol 168 uur, thiabendazol 36 uur, albendazol 96 uur) en de concentraties in feces zijn laag (Lumaret & Errouissi, 2002). Fenbendazol en het pyrimidine morantel worden echter ook in SR bolussen toegediend (respectievelijk 67-103 mg per dier per dag gedurende 140 dagen en 50-150 mg/dag). Sommige antiparasitica worden niet met de mest uitgescheiden, maar via de urine (levamisol, albendazol).

Ivermectine is volgens Edwards *et al.* (2001) vrijwel niet vluchtig, slecht oplosbaar in water en heeft sterk de neiging om te binden aan vetten en organisch materiaal in mest en in de bodem (de stof is hydrofoob; de z.g.  $\log K_{ow}$  is 3,22, Edwards *et al.*, 2001). De stof hecht zich zo sterk aan vast materiaal dat uitspoeling naar water praktisch niet plaats vindt. Verder is de enige transformatie in de bodem isomerisatie door licht (Mougin *et al.*, 2003). 'Worst-case' schattingen door Edwards *et al.* (2001) op basis van de formules van Spaepen *et al.* (1997) voorspellen bodemconcentraties van ivermectine tussen 0,1 en 10 µg/kg afhankelijk van het soort dier, het aantal doseringen enz. In het algemeen worden in mest concentraties in de orde van grootte van mg/kg en in de bodem van µg/kg aangetroffen (Edwards *et al.*, 2001). Ivermectine kan maanden en soms zelfs jaren in de bodem en organische media zoals mest aanwezig blijven, zeker onder zuurstofarme, anaërobe omstandigheden als in gier. Gedurende al die tijd behoudt het zijn insecticidenwerking (gemiddeld 2 maanden in koeienmest volgens een studie aangehaald door Lumaret & Errouissi, 2002). Abamectine wordt sneller afgebroken in milieu.

### ***Effecten op mestfauna***

De belangrijkste ongewervelde diergroepen in mest zijn de vliegen (Diptera) en kevers (Coleoptera). Beide groepen bevatten gespecialiseerde families en honderden soorten die voor hun levenscyclus en voortbestaan geheel of gedeeltelijk afhankelijk zijn van mest, zoals de mestkevers van de familie Scarabaeidae en vliegen van o.m. de families der Scatophagidae, Sepsidae en Muscidae. Bij de kevers kunnen paracopride soorten (naast of bij de mest levend zoals de soorten van de geslachten *Onthophagus* en *Geotrupus*) en endocopride soorten (in de mest levend zoals het geslacht *Aphodius*) worden onderscheiden. De mestkevers zijn ook zeer goede vliegers. Zowel de mestkevers als de vliegen bevatten soorten die heel specifiek op of in de mest van bepaalde landbouwhuisdieren voorkomen, b.v. in paarden-, schapen- of koeienmest. Naast echte mestetende (coprofage) soorten zijn er ook predatore organismen die zich in de mest weer voeden met anderen. Wanneer een vlaai op het land terecht komt wordt deze snel gekoloniseerd door de ongewervelde mestfauna en vindt er naargelang de afbraak vordert een successie van allerlei soorten en groepen dieren plaats. Naast vliegen en mestkevers komen o.a. ook (regen)wormen (Annelida, Lumbricidae), mijten (Acari), kortschildkevers (Staphylinidae), springstaarten (Collembola) en nematoden in mest voor. Insecten zoals mestkevers veranderen

door hun gedrag de structuur van de mest door begraving, perforatie en fragmentatie (Krikken, 1978). Verder inoculeren ze het centrum van de vlaaien met bacteriën en schimmels die voor verdere afbraak zorgen waarbij de gegraven gangen ook voor zuurstof zorgen t.b.v. aërobe degradatie. Dit maakt de mest weer geschikt voor regenwormen die zich onder de vlaaien verzamelen (Lumaret & Errouissi, 2002).

Er is een aanzienlijke hoeveelheid studies waarin zowel in het laboratorium als in het veld de negatieve effecten van ivermectine residuen in mest op deze diergroepen worden beschreven, vooral op mestvliegen en -kevers. Dit resulteert in verschuivingen in soortensamenstelling en soms is er zelfs sprake van 'steriele' mest waarin geen mestorganismen meer voorkomen. De larven zijn gevoeliger voor avermectines dan de adulte stadia van deze dieren en ondervinden ook letale effecten (Strong, 1993; Edwards *et al.*, 2001). Effecten bij insecten kunnen in sommige gevallen al optreden bij 0,001 µg/g (mg/kg) mest (Lumaret & Errouissi, 2002). Ivermectine in mest vertraagt of verhindert de metamorfose c.q. verpopping en daardoor het uitkomen van larvale insecten. Subletale effecten die zijn beschreven omvatten o.m. abnormale ontwikkeling (van kop en ovarium van vliegen), effecten op de fysiologie, morfologie en de voortplanting (leggen van eieren door mestvliegen), maar het is ook geopperd dat mest met ivermectine misschien een afstotend effect op mestkevers heeft (Floate, 1998).

Niet alle studies tonen effecten aan. Volgens Strong (1993) ligt dit in veel gevallen aan de gebruikte onderzoeksmethoden en slecht gebruik van statistische analyses. Het al dan niet optreden van effecten is zeer complex en is ook afhankelijk van andere factoren dan alleen de concentratie van de residuen van ivermectine in mest. Edwards *et al.* (2001) wijzen op de volgende factoren:

1. verschillen in formuleringen en concentraties van het middel en de wijze van toediening (zie b.v. Lumaret & Errouissi, 2002: 'het gebruik van SR bolussen lijkt zeer slecht in overeenstemming met duurzame ecologie van graslanden'),
2. de specifieke samenstelling van de mestfauna door verschillen tussen (bio)geografische gebieden, en
3. klimaatfactoren die de activiteit van de mestfauna beïnvloeden (en natuurlijk de lotgevallen van de actieve stof in de mest in het veld).

De effecten die optreden op ongewervelde dieren leiden in veel gevallen tot een daadwerkelijke vermindering van hun activiteit in mest in het veld. Vanwege de belangrijke functie van deze mestfauna heeft dit gevolgen voor de afbraak van de mest in het milieu. Het is in veel studies aangetoond dat de aanwezigheid van ivermectine in mest leidt tot een sterk vertraagde afbraak van de mest (zie de genoemde overzichtspublicaties). In sommige gevallen kan de mest wel één jaar blijven liggen (Wall & Strong, 1987, in het prestigieuze tijdschrift *Nature*). De vertraagde afbraak kan leiden tot vervuiling van weilanden en andere soorten biotopen met mest. De nutriënten uit de mest zullen langzamer vrijkomen. In graslanden kan de productiviteit hierdoor verminderd worden. Ook voor het effect op de mestafbraak geldt echter dat de ernst tevens sterk afhangt van omgevingsfactoren zoals klimatologische omstandigheden.



### ***Effecten op andere organismen en bodemprocessen***

Edwards *et al.* (2001) concludeerden ten tijde van publicatie dat er geen speciale studies waren uitgevoerd naar de effecten van avermectines op populaties van bodembewonende ongewervelden. Avermectines lijken niet extreem toxisch voor regenwormen (Edwards *et al.*, 2001; Svendsen & Baker, 2002). De 28d-NOEC in de bodem voor sterfte door ivermectine bedraagt 12 mg/kg. Er zijn ook laboratorium testen uitgevoerd waarbij ivermectine subletale effecten veroorzaakte in de compostworm *Eisenia fetida* (Lumbricidae) bij concentraties die ook in mest voorkomen: afgenomen groei en verminderde coconproductie (50 % minder na 21 dagen bij 4 mg/kg ivermectine). De 21d-EC<sub>10</sub> voor reproductie in de potworm *Enchytraeus crypticus* (Enchytraeidae) bedraagt 14 mg/kg, maar in de springstaart *Folsomia fimetaria* (Collembola) is deze beduidend lager, 0,26 mg/kg (Jensen *et al.*, 2003). Waarschijnlijk zullen de eerder genoemde gangbare ivermectine concentraties in de bodem (0,1-20 µg/kg) als gevolg van mestdepositie dus geen sterk effect op deze organismen. Yeates *et al.* (2002) konden ook geen effecten op bodemnematoden in het veld aantonen als gevolg van het gebruik van SR bolussen met ivermectine in jonge koeien.

Avermectines zouden geen negatieve effecten hebben op planten. De stoffen worden in jonge planten sneller opgenomen, hetgeen wel kan leiden tot hogere sterfte van plantenparasieten. Dit zou voor planten dus positief kunnen zijn. Dergelijke positieve effecten worden in planten ook waargenomen bij lage doses antibiotica (§ 5.2)

Over de effecten van via de mest uitgescheiden ivermectine en andere veterinaire antiparasitica op processen en micro-organismen in de bodem is opvallend weinig bekend. Lumaret & Errouissi (2002) stellen echter dat er indirecte effecten mogelijk zijn. De aanwezigheid van mestkevers stimuleert bodemprocessen, bijvoorbeeld omdat ze er voor zorgen dat stikstof (ammonia) uit de mest in de bodem wordt begraven en zo beschikbaar komt voor planten. Een effect op deze dieren kan dus in principe ook negatief doorwerken in de bodem. In een recente laboratoriumstudie vonden Mougín *et al.* (2003) bij concentraties van 10 tot 250 mg/kg ivermectine geen effecten op bodembacteriën en –processen. Bij 10<sup>-5</sup> M werden in dezelfde studie geen effecten op de groei maar wel op de sporulatie van sommige schimmels vastgesteld.

### ***Specifieke risico's***

Herhaalde behandeling van vee met avermectines en het gebruik van SR bolussen verhoogt de kans op uitsterven van met name mestkevers (Lumaret & Errouissi, 2002). In natuurgebieden in Nederland zijn onder de ongewervelde mestfauna ook zeldzame soorten (Jagers op Akkerhuis en Siepel, 2001). De kans op (lokale) uitsterving hangt echter af van het gebruikspatroon en de nabijheid van onbehandelde percelen/gebieden van waaruit remigratie kan plaats vinden. Lumaret & Errouissi (2002) halen een voorbeeld uit Mexico aan waar mestkevers lokaal uitstierven door gebruik van een herbicide. Jagers op Akkerhuis & Siepel (2001) spreken op basis van veldwaarnemingen zelfs van een 'selectieve Silent Spring'.

De persistentie en hydrofobiciteit van avermectines zoals ivermectine vergroten de kans dat deze stoffen bioaccumuleren in organismen en zich ophopen in de voedselketen. Dit is volgens Edwards *et al.* (2001) in de tot op heden gepubliceerde studies niet aangetoond. De Gezondheidsraad (2001) spreekt echter van “enige bioaccumulatie”, maar geeft geen bronvermelding. De bioaccumulatie van deze middelen is mogelijk nog nooit echt systematisch onderzocht. Avermectines zijn relatief veilig voor zoogdieren hoewel er wel immunologische effecten bij landbouwhuisdieren en proefdieren zijn gemeld (Edwards *et al.*, 2001). Het verdwijnen van mestfauna kan echter wel leiden tot secundaire, indirecte effecten op hogere dieren die van deze fauna afhankelijk zijn, zoals vogels en zoogdieren. McCracken (1993) noemt spreuwen en verschillende soorten kraaiachtigen waarvan bekend is dat ze op mest foerageren, maar ook leeuweriken en zwaluwen. Jagers op Akkerhuis en Siepel (2001) stellen dat het plaatselijk verdwijnen van mestkevers en mestvliegen de oorzaak zou kunnen zijn dat de kuifleeuwerik en de grauwe klauwier afnemen in gebieden in Nederland die desondanks goed geschikt voor deze soorten lijken te zijn. Verder is bekend dat ook egels, dassen en spitsmuizen zich kunnen voeden met dieren uit mest (McCracken, 1993). Het dieet van hoefijzerneusvleermuizen bestaat zelfs voor 30 % uit *Aphodius* mestkevers (Edwards *et al.*, 2001) en ze voeden zich ook met *Scatophaga* mestvliegen (Lumaret & Errouissi, 2002). De auteurs van de hier genoemde publicaties achten het risico op indirecte effecten allen aanwezig, zeker wanneer de mest in het veld avermectines bevat gedurende de kritische periodes van het jaar wanneer veel dieren broeden of hun jongen voeden. Lumaret & Errouissi (2002), ten slotte, geven aan dat sommige insecten uit de mestfauna ook belangrijk zijn als bestuivers.

Avermectines zijn wel erg giftig voor aquatische organismen, maar zouden nagenoeg niet uitspoelen naar het aquatische milieu. Enige afspoeling is echter wèl mogelijk en dit is ook experimenteel bewezen (Bloom & Matheson III, 1993).

Wat erg opvalt bij alle overzichten die over de effecten van avermectines en andere antiparasitaire middelen zijn gepubliceerd, is dat er weinig systematisch en synthetisch is gekeken naar de gerapporteerde behandelingswijzen, concentratieniveau's, effectniveau's, veldeffecten en de relaties hiertussen. Ook zijn wat dat betreft de verschillende actieve stoffen kennelijk nooit systematisch op een rij gezet.

### ***Alternatieven voor avermectines***

In vergelijking met de avermectines zou het milbemycine moxidectine enigszins veiliger zijn (Lumaret & Errouissi, 2002). Benzimidazolen, morantel (een pyrimidine) en levamisol (een imidazothiazol) zijn relatief ongevaarlijk voor de mestfauna (Lumaret & Errouissi, 2002). Zij hebben kortere verblijftijden in dieren, worden minder in de mest uitgescheiden (maar soms wel in de urine: albendazol, levamisol) en hebben geen effecten op mestafbraak. De meeste geciteerde studies met betrekking tot afbraak bestuderen echter de afbraak van vlaaien op het land. Wanneer de mest in de bodem wordt gebracht, kunnen ook fenbendazol en levamisol de afbraak van organische stof in mest vertragen (Sommer & Bibby, 2002). Boxall *et al.* (2003) stellen verder dat benzimidazolen gezien hun structuur wel eens

een effect op schimmels in de mest kunnen hebben. Sommige van deze middelen worden inderdaad als commercieel fungicide gebruikt en vertraagde afbraak van mest in het veld door fenbendazol zou ook in het veld zijn waargenomen (Sommer & Bibby, 2002). Pyrethroiden en andere 'klassieke' insecticiden hebben effecten die vergelijkbaar zijn met die van de avermectines, ook als ze uitwendig worden toegepast.

## 5.2 Antibiotica/groei-promotoren en coccidiostatica

### *Gebruik en lotgevallen*

Antibacteriële middelen en coccidiostatica kunnen door toediening in landbouwhuisdieren in de mest terecht komen en daarna in de bodem. Volgens een door Halling-Sørensen *et al.* (1998) geciteerd boek, zou 30-90 % van de toegediende dosis antibiotica in mensen en dieren met de urine en feces uitgescheiden worden in de actieve vorm. Naar het gedrag en de mogelijke effecten van antibiotica in het terrestrische milieu is in het verleden minder gekeken dan naar de ontwormingsmiddelen. De laatste jaren neemt het ecotoxicologische onderzoek op dit gebied echter iets toe. Hieronder wordt hetgeen samengevat, dat uit de diverse gevonden studies en een enkele overzichtspublicatie bekend is (zie Thiele-Bruhn, 2003, voor een recent overzicht). Het grootste deel van de publicaties is afkomstig uit Denemarken waar het onderzoek naar veterinaire antibiotica in de bodem het meest voortvarend lijkt te zijn opgepakt.

Tijdens de opslag van mest en gier kan afbraak plaatsvinden. Uit het overzicht door Boxall *et al.* (2004) blijkt dat de volgende groepen antibiotica een halfwaardetijd minder dan 30 dagen hebben in mest: sulfonamiden, aminoglycosiden en macroliden. Andere antibiotica zoals tetracyclinen en quinilonen hebben echter langere halfwaardetijden. Antibiotica worden door organismen vaak omgezet in beter oplosbare, minder actieve vormen zoals glucuroniden. Deze glucuronide vormen kunnen tijdens de mestopslag echter weer worden teruggevormd in de actieve vorm (Berger *et al.*, 1986). Dit treedt ook op met hormonen in rioolstelsels (STOWA, 2003b).

In Duitsland werden zowel de antibiotica chlorotetracycline, tetracycline, oxytetracycline, en tylosine als het coccidiostaticum monensine aangetroffen in de bodem. De concentraties lopen op tot 30 à 40 µg/kg (Hamscher *et al.*, 2000a en 2000b, geciteerd door Boxall *et al.*, 2004). Deze gehalten komen in de buurt van de laagste gerapporteerde NOEC's voor bodembacteriën (zie § 4.1). In het grondwater werden de vier antibiotica tijdens dit onderzoek ook aangetroffen. In een andere studie werd op enkele locaties in Duitsland in grondwater sporadisch sulfamethoxazol boven de detectielimiet aangetroffen (Hirsch *et al.*, 1999). Omdat dit middel niet als humaan geneesmiddel wordt toegepast, concludeerden de auteurs dat dit een gevolg van veterinair gebruik zou kunnen zijn. In de Verenigde Staten zijn tijdens een aantal studies diverse antibiotica in wateren gevonden die vooral als diergeneesmiddelen en groei-promotoren worden toegepast: chloortetracycline, erythromycine, lincomycine, oxytetracycline, sulfadimethoxine, tetracycline,

trimethoprim en tylosine. Het maximum bedroeg 1.7 mg/L voor erythromicine-H<sub>2</sub>O (Kolpin *et al.*, 2002). Het aantreffen van deze middelen in oppervlaktewateren duidt op uitspoeling en/of afspoeling van deze stoffen. Boxall *et al.* (2002) toonden van een sulfonamide antibioticum, sulfachloorpyridizine, aan dat dit middel zeer snel uit op de bodem aangebrachte varkensgier in drainagesystemen terecht komt. Thiele-Bruhn (2003) maakt melding van verscheidene studies waarin aanzienlijke concentraties tetracyclinen, sulfonamiden en andere groepen antibiotica zijn aangetroffen in de mest van varkens, runderen en kalveren, in de bodem en in oppervlaktewateren.

### ***Effecten op organismen***

Batchelder (1982) testte het effect van twee antibiotica op verschillende gedomesticeerde planten. Bij 160 mg/kg hadden chlorotetracycline en oxytetracycline een stimulerend effect op de opbrengst en/of nutriëntenopname van radijs, tarwe en maïs in zandgrond. Alleen 'pinto' bonen vertoonde verschillende soorten negatieve effecten op de groei. Deze effecten verdwenen echter wanneer de bonen in een kleigrond werden gehouden. Jjemba (2002) citeert meer studies waarin negatieve effecten op planten zijn gevonden, met name onder *in vitro* omstandigheden.

Baguer *et al.* (2000) vonden tijdens laboratoriumtesten geen effecten van tylosine en oxytetracycline op regenwormen (*Aporrectodea caliginosa*), springstaarten (*F. fimetaria*) en potwormen (*E. crypticus*) bij "relevante milieuconcentraties". De laagst gevonden effectconcentraties na 21 dagen blootstelling waren in alle gevallen 3000 mg/kg of groter. Antibiotica kunnen gezien hun werking uiteraard wel behoorlijk toxisch zijn voor micro-organismen. EC<sub>50</sub>-waarden voor verbindingen opgelost in water variëren van µg/L tot in de mg/L range voor testorganismen zoals de (mariene) bacterie *Vibrio fischeri* (Boxall *et al.*, 2004) en de blauwalg *Microcystis aeruginosa* (EC<sub>50</sub> voor veel antibiotica < 100 µg/L; Halling-Sørensen, 2000). Ook de afbraakproducten van antibiotica als tetracycline kunnen toxisch zijn voor micro-organismen, b.v. voor bodembacteriën (Halling-Sørensen *et al.*, 2002b). Toediening van een initiële concentratie van ± 3,5 mg/g droge stof tylosine aan een bodem resulteerde in effecten op populaties en diversiteit van bacteriën, schimmels en protozoën (Westergaard *et al.*, 2001). Het effect op de structuur van de gemeenschap duurde langer dan het effect puur op de diversiteit.

### ***Effecten op bodemprocessen***

Wanneer mest met diergeneesmiddelen in de bodem wordt gebracht, vertragen het antibioticum spiramycine en het coccidiostaticum levamisol significant de afbraak van de organische stof in de mest in het veld, terwijl dit bij aanwezigheid van een ander antibioticum, enrofloxacin, niet gebeurt (Sommer & Bibby, 2002). In laboratoriumexperimenten vond Warman (1980) geen effect op de nitrificatiesnelheid van een bodem die verrijkt was met kippenmest met daarin aanwezig het coccidiostaticum amprolium en het antibioticum aureomycine. Warman & Thomas (1981) vonden ook geen effect van chloortetracycline bevattende kippenmest toegevoegd aan een bodem op de respiratie van bodemmicro-organismen. De opzet en de meting van de endpoints van deze laatste twee experimenten zijn mogelijk echter enigszins verouderd. Halling-Sørensen (2001) vond in het laboratorium van

verscheidene antibiotica wel effect op de nitrificatie door aëroob zuiveringslib en een nitrificerende bacterie hierin (*Nitrosomonas europaea*).

### ***Resistentieontwikkeling***

Derksen *et al.* (2001) beschrijven twee hoofdmechanismen voor het ontstaan van resistentie: reversibele aanpassing (acclimatisatie) van micro-organismen en meer permanente genetische aanpassingen (adaptatie). Genetische aanpassingen kunnen zowel ontstaan door natuurlijke selectie binnen een populatie als door overdracht van resistentiefactoren tussen organismen. Zowel humaan als veterinair gebruik van antibiotica kan al bij lage doses leiden tot het ontstaan van resistentie (Goldmann, 1999). Binnen de landbouw is daarvoor vooral het gebruik van antibiotica als groeipromotoren verantwoordelijk. De Gezondheidsraad (2001) en de STOWA (2003a) noemen een Duits rapport dat melding maakt van resistente bacteriën en nematoden in het milieu (Römbke *et al.*, 1996). Recentelijk toonden Sengeløv *et al.* (2003) op basis van veldonderzoek aan dat het verspreiden van varkensgier kan leiden tot resistentie van bodembacteriën tegen tetracycline. Deze resistentie was omkeerbaar, maar duurde wel vijf maanden. Tetracycline was aantoonbaar in deze mest, maar beneden de detectiegrens in de bodem. De resistentie tegen streptomycine en macroliden in dezelfde studie bleek niet erg groot. Schmitt *et al.* (2004) ondernamen experimenten met het sulfonamide sulfachloorpyridazine in bodems. Zij vonden een resistentietoename van 10 % in metabolische processen van de bodem bij bacteriesuspensies uit bodems behandeld met dit middel. Een wat uitgebreidere bespreking van de resistentieproblematiek in relatie tot bodemkwaliteit is te vinden in Zuidema & Klein (1993) en Séveno *et al.* (2002).

De bovengenoemde eerste onderzoeken duiden er op dat resistentieontwikkeling van microbiële gemeenschappen als gevolg van de toediening van antibiotica aan landbouwhuisdieren op kan treden, ook in het veld. Ook het gebruik van antibiotica in de visteelt leidt overigens tot resistente bacteriën. Dit is reeds uitgebreid bestudeerd (zie AquaSense, 2003; Halling-Sørensen *et al.*, 1998). Ongerustheid over de ontwikkeling van resistentie wordt vooral ingegeven door het risico op overdracht aan humane en dierlijke bacteriën waardoor antimicrobiële geneesmiddelen ineffectief worden. Over de ecologische gevolgen is nagenoeg niets bekend.

## **5.3 Hormonen**

Van bepaalde groeihormonen is aangetoond dat ze hormoonversturend werken (Wilson *et al.*, 2002), persistent zijn en via de mest in de bodem terecht kunnen komen (Schiffer *et al.*, 2001). Het gebruik van hormonen voor groeibevorderende doeleinden is in de EU echter niet toegelaten. Wel worden hormonen eenmalig toegepast, b.v. voor de zogenaamde bronsynchronisatie, het op elkaar afstemmen van de voortplantingscycli van dieren. Mogelijk vormen de natuurlijke hormonen die door landbouwhuisdieren in de mest en de urine worden uitgescheiden echter een veel grotere hoeveelheid dan de kunstmatig toegediende hormonen.

In Nederland is aangetoond dat mest in opslagtanks aanzienlijke concentraties natuurlijke oestrogene steroidhormonen bevat (Vethaak *et al.*, 2002). Dit is hoogstwaarschijnlijk te wijten aan de uitscheiding van natuurlijk aangemaakte vrouwelijke hormonen door landbouwhuisdieren (zie Hanselman *et al.*, 2003), maar ook zouden in theorie in mest zogenaamde fyto-oestrogenen (RIWA, 2000) kunnen voorkomen doordat de dieren voedsel eten waarin plantaardige stoffen met een hormonale werking voorkomen. In gebieden met intensieve veehouderij zijn natuurlijke dierlijke hormonen in relatief hoge concentraties gemeten in het water van poldersloten, met name het vrouwelijke hormoon oestron. Om die reden wordt aanbevolen om deze potentiële emissieroute nader te onderzoeken (Vethaak *et al.*, 2002). De emissie- en verspreidingsroutes van deze stoffen komen voor een groot deel overeen met de routes voor diergeneesmiddelen (zie Figuur 2 in § 3.1).

## 6 Discussie

### 6.1 Risico's in de Nederlandse situatie

#### *Ivermectine en andere ontwormingsmiddelen*

Ivermectine is toegelaten in Nederland in diverse vormen, waaronder 'pour-on' oplossingen voor uitwendig gebruik (tegen horzels, luizen enz.) en pasta's, injectievloeistoffen en 'sustained-release' (SR) bolussen voor inwendig gebruik (BRD, 2004). Begin 2004 zijn er 37 middelen met ivermectine geregistreerd. De werkzame stof wordt waarschijnlijk dus veel gebruikt. Ook van abamectine en eprinomectine zijn enkele gebruiksmiddelen toegelaten, evenals van andere antiparasitica zoals fenbendazol, albendazol, oxfenbendazol, morantel en levamisol.

Naar aanleiding van Hoofdstuk 5 kan worden geconcludeerd dat het gebruik van ivermectine en aanverwante avermectines als ontwormingsmiddelen in vee leidt tot het voorkomen van deze stoffen in mest. De wijze van toediening is belangrijk voor de mate van contaminatie van de mest. Met name SR-bolussen zorgen er voor dat de concentratieniveau's langdurig verhoogd zijn in de feces. Deze niveau's blijken in veel gevallen hoog genoeg om negatieve effecten te veroorzaken bij de fauna die deze mest koloniseert en bijdraagt aan de afbraak, onder meer mestvliegen en mestkevers. De diversiteit van de mestorganismen neemt hierdoor af en de afbraak van mest kan aanzienlijk vertraagd worden. Deze toedieningswijze wordt door diverse auteurs ontraden (o.a. Montforts, 1997; Lumaret & Errouisi, 2002). Er zijn aanwijzingen dat andere antiparasitaire middelen dan avermectines minder schadelijk zijn voor de mestfauna

Ontwormingsmiddelen worden vooral gebruikt bij grazende dieren als runderen, paarden, schapen enz. De ecologische risico's van geneesmiddelengebruik bij deze dieren ontstaan doordat de mest en urine direct op het land komt. Het gebruik van ivermectine als ontwormingsmiddel in de veehouderij, de ruitersport maar ook bij grazers in natuurgebieden leidt tot een sterk vermoeden dat ook in Nederland effecten op de mestfauna en de afbraak van mest plaats kunnen vinden. Dit wordt bevestigd door risicoanalyse (Montforts, 1997) en losse, preliminaire waarnemingen in het veld (Jagers op Akkerhuis & Siepel, 2001). De risico's kunnen echter sterk uiteenlopen als gevolg van verschillende toedieningswijzen en verschillende tijdstippen en frequenties van toediening (Montforts, 1997).

#### *Antibiotica & coccidiostatica*

Een groot aantal antibacteriële middelen staat in Nederland geregistreerd als diergeneesmiddel (BRD, 2004). Het merendeel hiervan wordt door het terugdringen van de groeibevorderaars in diervoeder tegenwoordig slechts gebruikt op therapeutische basis. Hierdoor is het lastig om op basis van deze oriënterende studie in te schatten voor welke middelen in Nederland op dit moment een grote kans bestaat om met de mest en/of urine in het milieu terecht te komen, al dan niet volgend op opslag van mest en gier. Als van deze middelen voldoende hoge

concentraties in de mest en bodem voorkomen, kunnen zij echter microbiële gemeenschappen verstoren, de afbraak van mest en organisch materiaal vertragen en bodemprocessen remmen. Dit soort effecten is in enkele empirische studies gevonden, maar hierover bestaat geen grote hoeveelheid literatuur zoals over de ecologische effecten van de antiparasitica. De kans dat antibacteriële middelen direct in de bodem terecht komen en hier negatieve effecten veroorzaken wordt in Nederland echter wel vergroot door de praktijk van het injecteren van gier in de bodem. Hier tegenover staat dat tijdens de mestopslag voorafgaand aan de verspreiding afbraak van de actieve bestanddelen kan plaats vinden.

Er is ook aangetoond dat bepaalde antibiotica mobiel zijn en daardoor sneller in het aquatische milieu terecht komen. De kans hierop is groter in gebieden met kleine percelen en veel water zoals veenweidegebieden met poldersloten. Verschillende antibiotica worden daadwerkelijk in het oppervlaktewater aangetroffen zoals ook recentelijk in Nederland is aangetoond (Schrap *et al.*, 2003). Dit is gedeeltelijk ook het gevolg van gebruik van humane geneesmiddelen. Of dit voorkomen in water ook tot effecten op organismen leidt is tot op heden niet bekend.

Resistentieontwikkeling tegen antibiotica is een bekend fenomeen dat ook is waargenomen bij gemeenschappen van micro-organismen in de bodem. Het is in principe mogelijk dat na de verspreiding van mest en gier op het land resistente micro-organismen uit het milieu weer in de voedselketen terecht komen. Of het milieu in Nederland op deze wijze inderdaad als reservoir voor resistentie dient is niet bekend.

Een laatste mogelijkheid van een risico dat gesignaleerd kan worden is het gebruik van coccidiostatica bij de teelt van kippen en jonge dieren. Jaarlijks produceren de Nederlandse kippen ongeveer 2,6 miljoen ton mest. Ongeveer de helft hiervan gaat naar de akkerbouw en de champignonteelt. De rest wordt verhit of tot korrels verwerkt en daarna geëxporteerd, onder meer naar Frankrijk, Duitsland en het Middellandse Zeegebied (Milieuloket, 2003). Over de middelen die als coccidiostatica gebruikt worden zijn echter zeer weinig gegevens gevonden. Omdat deze stoffen aan voer worden toegevoegd is hun verbruik mogelijk groot. Van bijvoorbeeld amprolium, trimethoprim (en trimethoprim/sulfadiazine combinaties) zijn veel verschillende farmaceutische vormen en merken toegelaten. Deze stoffen worden ook toegediend als bolussen en gebruikt bij kalveren en biggen (BRD, 2004). Verder is het veel gebruikte salinomycine persistent in de bodem en van nicarbazin vinden residu-overschrijdingen in dieren plaats vanwege recirculatie uit mest.; deze stof is dus erg stabiel (J.P. Hoogland, BRD, pers. meded.).

### ***Hormonen***

Over de milieurisico's van veterinaire gebruik van hormonen in Nederland is geen informatie te vinden. Mogelijk veroorzaken veterinaire toegediende hormonen een gering ecologisch risico ten opzichte van de natuurlijke hormonen die via mest, urine en gier afkomstig van landbouwhuisdieren in het milieu terecht komen (zie § 5.3).



## 6.2 Relevantie voor beleidsvelden

### *Natuurbeheer*

Zelfs grote grazers in natuurgebieden worden in Nederland met ontwormingsmiddelen behandeld (Montforts, 1997; Jagers op Akkerhuis & Siepel, 2001). Naast de speciale, geïntroduceerde grazers worden natuurterreinen soms enige tijd begraasd door vee van naburige landbouwbedrijven en kan paardenmest in de gebieden terecht komen door de ruitersport. Het is daarom waarschijnlijk dat de geschetste milieuproblematiek van met antiparasitaire ontwormingsmiddelen besmette mest in sommige Nederlandse natuurgebieden actueel is. Montforts (1997) constateerde dit enige jaren geleden al eens op basis van een risicoanalyse voor enkele natuurterreinen. Dit wordt bevestigd door Jagers op Akkerhuis & Siepel (2001) die melding maken van het nagenoeg geheel ontbreken van mestfauna in diverse bezochte natuurgebieden met grazers. Desgevraagd bevestigden de beheerders het gebruik van ontwormers.

De stakeholders bij het natuurbeheer zijn in de eerste plaats natuurlijk de beheerders van de natuurterreinen zelf (Staatsbosbeheer, Natuurmonumenten, Provinciale Landschappen, enz.). Via beheersovereenkomsten moeten deze aan bepaalde beheersdoelstellingen voldoen. Een eerste doelstelling is structurele biodiversiteit, het voorkomen van verschillende (groepen) soorten. Het is duidelijk op basis van het huidige literatuuronderzoek dat ontwormingsmiddelen in mest kunnen leiden tot een verarming van de ongewervelde mestfauna. Volgens Jagers op Akkerhuis & Siepel (2001) zijn er in Nederland ongeveer 250 soorten arthropoden bekend die een relatie met mest vertonen. Hieronder zijn ook zeldzame soorten. Deze verarming kan ook consequenties hebben voor hogere dieren die mestfauna in hun voedselpakket hebben. Hieronder kunnen zich ook zeldzame en beschermde soorten bevinden, b.v. de kuifleeuwerik, grauwe klauwier en de in Nederland thans uitgestorven hoefijzerneusvleermuizen. De genoemde soorten behoren allen tot de doelsoorten van het Nederlandse natuurbeleid (Bal *et al.*, 2001).

Naast de structurele biodiversiteit is er de randvoorwaarde dat stofkringlopen, nutriëntencycli en omzettingsprocessen op een natuurlijke wijze moeten plaats vinden. De afbraak van mest en bepaalde processen in de bodem wordt gefaciliteerd door het voorkomen en de activiteit van de ongewervelde mestfauna (zie § 5.1). Door het verdwijnen van deze soorten uit de mest zouden dus ook de randvoorwaarden voor de beheersdoelstellingen onder druk komen te staan.

Montforts (1997) ontraadt het gebruik van injecteerbare formuleringen en SR bolussen van avermectines en pleit voor gefaseerd gebruik binnen één kudde en geen gebruik tijdens het broedseizoen van (weide)vogels. Jagers op Akkerhuis & Siepel (2001) komen tot de conclusie dat nader onderzoek naar de ecotoxicologische effecten van ontwormingsmiddelen bij mestbewonende diersoorten gewenst is en raden zelfs aan om het gebruik van ontwormingsmiddelen in de meest kwetsbare gebieden geheel te verbieden.

### **Landbouw**

De hierboven geschetste problematiek met ontwormingsmiddelen in mest kan uiteraard ook spelen in weidegebieden waar grazende dieren ten behoeve van de veeteelt in de open lucht worden gehouden. Daarnaast komt in de landbouwgebieden ook mest en gier afkomstig van dieren uit de intensieve veehouderij terecht. Vaak wordt deze in de bovenste laag van de bodem geïnjecteerd. Naast mogelijke antiparasitica zal deze mest/gier ook de werkzame bestanddelen en/of metabolieten van antibiotica en coccidiostatica kunnen bevatten die gebruikt worden bij de teelt van varkens, kalveren en pluimvee in stallen. Het verbruik van deze middelen in de intensieve veehouderij is waarschijnlijk vele malen groter dan dat door grazers in natuurgebieden. Op basis van de huidige literatuurstudie mag worden verondersteld dat sommige antibiotica en misschien ook coccidiostatica bij voldoende hoge concentraties de functionele microflora in mest en in de bodem kunnen aantasten en op deze wijze mogelijk ook stoffencycli en bodemprocessen zullen verstoren.

Het gebruik van diergeneesmiddelen hangt samen met het vergroten van de productie van veeteeltproducten zoals melk, eieren en vlees. De belanghebbenden hierbij zijn o.m. de individuele boeren, overkoepelende landbouworganisaties als LTO Nederland, de diverse productschappen en consumentenorganisaties. Tegenwoordig wordt gestreefd naar een duurzame landbouwproductie, waarbij de natuurlijke hulpbronnen zoveel mogelijk in stand worden gehouden. Nutriëntencycli en natuurlijke processen zijn in dit kader zeer belangrijk en dragen op hun beurt weer bij aan het in stand houden van de productie. Verstoring van deze productieondersteunende processen en de 'life-support' (LSF) functies in het landbouwsysteem door stoffen als antibiotica zou op termijn gevolgen kunnen hebben voor een duurzame productie. Daarnaast zouden de negatieve effecten ook kunnen leiden tot een verminderde soortenrijkdom in landbouwgebieden. Dit is niet alleen slecht voor de agrobiodiversiteit in het landbouwareaal, maar ook voor de 'weerbaarheid van het landbouwsysteem' (Expertisecentrum LNV, 2002).

Het gebruik van antibacteriële middelen in landbouwhuisdieren leidt verder ook tot resistentievorming onder microbiële gemeenschappen in het milieu en dan vooral in de bodem wanneer met deze middelen verontreinigde mest en urine daarin terecht komen. De gevolgen van het optreden van resistentie kunnen op diverse manieren worden tegengegaan. Zo worden er continu nieuwe antibiotica ontwikkeld waartegen nog geen resistentie bestaat. Voorts worden voor veterinaire doeleinden de middelen vaak gerouleerd (zie b.v. Jagers op Akkerhuis *et al.*, 1995). Voor veevoeder zijn daarvoor zogenaamde 'shuttle'-programma's ontwikkeld. Thans wordt ook het gebruik van deze middelen als groeibevorderaars in het voer sterk ingeperkt. Voor het verantwoordelijk gebruik van antimicrobiële middelen zijn voorts gedragsregels opgesteld (zie o.a. Anthony *et al.*, 2001).

### **Waterkwaliteit**

Door uitspoeling en afspoeling van diergeneesmiddelen die op het land en in de bodem terecht zijn gekomen, kan de kwaliteit van het oppervlaktewater in het geding komen. De waterkwaliteitsbeheerders in Nederland zijn Rijkswaterstaat voor de grotere (rijks)wateren en de waterschappen en/of hoogheemraadschappen voor de

regionale wateren. Begin 2003 werd een workshop georganiseerd over hormoonverstorende stoffen en geneesmiddelen in drinkwater, waterketen en watersysteem voor zowel de waterbeheerders als de drinkwatersector (voor het verslag van deze dag, zie Bijlage 4 uit het rapport van de STOWA, 2003a). Belangrijke uitkomsten en/of aanbevelingen hiervan waren:

- De problematiek van de (dier)geneesmiddelen en hormoonverstoorders in het aquatische milieu verdient een gezamenlijke aanpak door de overeenkomsten in emissieroutes, onderzoekssystematiek en uit kosten oogpunt.
- Er werd gepleit voor een proactieve houding van de belanghebbenden zoals de waterbeheerders om vanuit hun verantwoordelijkheid als kwaliteitsbeheerders nu al te beginnen met het inventariseren van de problematiek en het monitoren van stoffen in hun beheersgebieden. Hierbij werd voor een geïntegreerde benadering, gericht op de gehele waterketen, gepleit.
- Er is behoefte aan normering voor de betreffende substanties t.b.v. het beleid, maar deze zal mogelijk nog enige tijd op zich laten wachten. Wel vindt in internationaal verband afstemming plaats van testmethoden (voor hormoonontregeling).
- Er werd een grote behoefte geconstateerd aan een beter overzicht van de verschillende bronnen en stoffen. Hiertoe zal onderzoek moeten worden gedaan. Onder andere de emissies uit de veeteelt zijn onvoldoende in kaart gebracht. Ook zullen nieuwe analyse- en testmethoden ontwikkeld moeten worden t.b.v. het screenen van stoffen en monitoring in het milieu.

Het Ministerie van Verkeer & Waterstaat en Rijkswaterstaat hebben recent een beleidsanalyse geschreven over geneesmiddelen in het watermilieu (Rijs *et al.*, 2003). Enkele aanbevelingen hieruit zijn het verder kwantificeren van de bijdrage van de intensieve veehouderij als emissiebron en het verkrijgen van een beter inzicht in de mogelijke effecten (gegevens over chronische effecten en de specifieke werking van de actieve bestanddelen). Een zelfde 'state-of-the-art' document wordt op dit moment geschreven voor het beleid t.a.v. hormoonverstorende stoffen in het watermilieu.

### ***Toelatingsbeleid***

Diergeneesmiddelen mogen slechts na toelating worden gedistribueerd en gebruikt. De toelating is geregeld in de EU richtlijn 2001/82/EG (EU, 2001). In deze richtlijn is vastgelegd dat diergeneesmiddelen slechts worden toegelaten als ze voldoen aan eisen met betrekking tot farmaceutische kwaliteit, effectiviteit en veiligheid – voor mens, dier en milieu – voldoen. Voorts worden daartoe procedures en dossiervereisten vastgelegd. Afhankelijk van de gevolgde procedure kan een toelating verkregen worden voor de EU (middels de zogenaamde centrale procedure), voor enkele lidstaten (middels wederzijdse erkenning, ook wel decentrale of 'Mutual Recognition' procedure genaamd) of voor één lidstaat (nationale procedure).

De keuze voor de te volgen procedure hangt onder meer af van de voorkeur van de aanvrager en de eigenschappen van het te registreren product. Niet elke procedure is voor elk product toegankelijk. Het voert hier te ver om in te gaan op de details van

de toelatingsprocedures. Wel moet worden opgemerkt dat de onderliggende richtlijnen voor alle procedures van toepassing zijn, maar dat in de volgorde centraal – decentraal – nationaal wel soms enige ruimte ontstaat voor nationale inkleuring van een overigens Europees geharmoniseerde aanpak. Zo heeft Nederland gekozen voor het toetsen van alle bestaande producten op milieu-effecten (in lijn met bijvoorbeeld Verenigd Koninkrijk en Finland), terwijl andere lidstaten deze toetsing beperken tot nieuwe producten.

De toetsing gebeurt in twee fasen. Voor wat betreft fase 1 (blootstellingsschatting) gebeurt dit aan de hand van VICH richtlijn GL6 (VICH, 2000). Voor wat betreft fase 2 (beoordeling van effecten) wordt gebruik gemaakt van de vigerende CVMP-richtlijn voor wederzijdse erkenningsprocedures (EMEA/CVMP, 1998), voor de nationale procedures zal fase 2 in uitvoering worden genomen op het moment van het van kracht worden van VICH richtlijn GL38 (zie VICH, 2003), naar verwachting 1 januari 2005.

Bij diverse buitenlandse onderzoeksinstanties zijn ten behoeve van de screening voor toelating toxiciteitstesten ontwikkeld met mestkevers en mestvliegen. Deze testen kunnen worden gebruikt om diergeneesmiddelen op hun toxische effecten bij deze diergroepen te beoordelen. De testprotocollen hiervan worden op dit moment gestandaardiseerd. Hiervoor is een internationale werkgroep opgericht, de 'Dung Organism Toxicity Testing Standardisation Group' (DOTTS), die thans onder de vlag opereert van SETAC, de internationale beroepsvereniging van milieutoxicologen en milieuchemici. Binnen afzienbare tijd zullen er ringtesten met deze testorganismen gaan plaats vinden om de protocollen te valideren voor erkenning door de OECD. Alterra neemt deel aan deze werkgroep, tot op heden alleen als toehoorder.

### **6.3 Kennislacunes**

Op basis van de hier gerapporteerde oriënterende studie kan een aantal belangrijke kennislacunes worden afgeleid. Dit zijn zowel lacunes in de kennis van de Nederlandse situatie als gaten in de algemene wetenschappelijke kennis over gedrag en ecologische effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu.

#### ***Emissies & risico's in Nederland***

Ten aanzien van Nederland kan geconcludeerd worden dat de emissies naar het terrestrische milieu en de effecten daarin van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven nagenoeg geheel onbekend zijn. Op basis van de huidige literatuurstudie mag echter geconcludeerd worden dat het gebruik van sommige middelen zoals ontwormers en antibiotica zeker de potentie heeft om biologische effecten in mest en de bodem te veroorzaken. Met het onderzoek hiernaar is men in veel landen namelijk veel verder dan in Nederland. De mogelijke milieu-effecten van (dier)geneesmiddelen zijn de laatste jaren overigens wel in de belangstelling komen te staan van de instanties die zich in Nederland bezig houden met de waterkwaliteit. Jongbloed *et al.* (2001) constateerden dat een mogelijk risico voor waterorganismen in het aquatische milieu niet kan worden uitgesloten. Bij deze constatering dient men te

bedenken dat de meeste diergeneesmiddelen door uitspoeling en afspoeling, dus via het terrestrische milieu, in het aquatische milieu terecht komen. In Nederland ontbreken zowel verkennende studies als veldonderzoek naar de mogelijke effecten van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu bijna geheel.

Behalve voor antibiotica en enkele andere werkzame stoffen (zie Jongbloed *et al.*, 2001) zijn er, voorzover dat binnen de huidige studie kon worden nagegaan, weinig openbare en direct beschikbare gegevens over de verkoop en het verbruik van de actieve bestanddelen van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven in Nederland. Uit publicaties en gesprekken met mensen werkzaam binnen het vakgebied van de milieu-effecten van diergeneesmiddelen valt op te maken dat het lastig is deze gegevens over het gebruik van specifieke diergeneesmiddelen bij de fabrikanten en/of brancheverenigingen boven tafel krijgen. Welke middelen in welk soort veehouderij worden gebruikt en op welke wijze de middelen worden toegediend bepaalt in hoge mate de emissies naar het milieu. Zo is het verbruik van een bekende probleemstof zoals het ontwormingsmiddel ivermectine waarschijnlijk groot, maar zijn hier geen openbare gegevens van.

### ***Synthese bestaande gegevens***

Wat opvalt bij het lezen van de overzichtspublicaties die over de milieu-effecten van geneesmiddelen zijn verschenen, is dat er weinig systematisch naar de onderzoeksgegevens uit de diverse publicaties is gekeken. Zo vonden wij geen uitgebreide synthese van de concentraties van diergeneesmiddelen in mest of in de bodem waarbij wel en niet effecten optreden, zeker niet m.b.t. veldstudies. Ook worden de gerapporteerde toxiciteitsdata uit laboratoriumexperimenten nauwelijks vergeleken met concentraties in het veld (een uitzondering is het artikel van Boxall *et al.*, 2003). Dit gebrek aan synthese lijkt zelfs op te gaan voor goed bestudeerde middelen zoals de antiparasitaire avermectines.

### ***Prioritering stoffen***

Voor het oppervlaktewater in Nederland is een eerste globale risico-inventarisatie van de potentiële milieuconsequenties van diergeneesmiddelen uitgevoerd (Jongbloed *et al.*, 2001). Hierbij zijn voor het aquatische milieu verschillende aandachtstoffen geselecteerd op basis van hun verbruik, maar ook m.b.t. de kans op voorkomen in wateren. Voor het terrestrische milieu bestaat een dergelijke 'shortlist' echter niet. De verwachting is dat deze gedeeltelijk met die voor de oppervlaktewateren overeen zal komen. Criteria als (geschat) verbruik in Nederland en internationale bekendheid als probleemstoffen hebben bij de aquatische selectie immers al meegeteld. Toch bestaat de kans dat er voor het terrestrische milieu ook andere specifieke probleemstoffen bestaan, b.v. persistente verbindingen met een sterke sorptie aan bodemdeeltjes die daardoor juist niet naar het oppervlaktewater uitspoelen en zich in de bodem ophopen of stoffen die een hoge toxiciteit hebben t.a.v. specifiek terrestrische organismen. Zeer goed oplosbare en dus mobiele stoffen zijn waarschijnlijk minder gevaarlijk voor het terrestrische dan voor het aquatische milieu, tenzij ze extreem toxisch zijn. Verder zal de lijst uit 2001 door veranderingen in de nationale en EU-regelgeving en door veranderingen op de markt mogelijk aanpassing behoeven.

### ***Milieu-effecten antibiotica & coccidiostatica***

Er is nog te weinig bekend over antibiotica (en coccidiostatica) in het terrestrische milieu om tot eenduidige conclusies betreffende hun milieurisico's te komen, d.w.z. er bestaat nog geen uniform beeld van de nadelige effecten en al helemaal niet van effecten in het veld. De vele studies die zijn verschenen over het gebruik van antibiotica in de aquacultuur geven inmiddels b.v. aanleiding om van serieuze resistentievorming in het milieu te spreken (zie o.a. Alverman & Castings, 1998; AquaSense, 2003). Voor de bodem is al wel gerapporteerd dat er resistentie van bacteriën tegen antibiotica op kan treden, maar is nog onbekend wat hier de (ecologische) gevolgen van zijn. Bij het onderzoek naar antibiotica zijn ook de metabolieten belangrijk. Nu deze middelen minder aan het voer van landbouwhuisdieren worden toegevoegd maar nog wel op andere manieren worden gebruikt, valt te verwachten dat een steeds groter deel van deze stoffen in gemetaboliseerde vorm in het milieu zal komen. Weer andere afbraakproducten kunnen ontstaan tijdens de opslag van mest en gier.

### ***Effecten op populatieniveau***

Uit gesprekken met experts en publicaties blijkt telkens weer dat, met name bij de problematiek met ontwormingsmiddelen zoals de avermectines, het onduidelijk is wat de geconstateerde effecten bij mestfauna precies betekenen voor de betrokken soorten. Sommigen gaan zover om te denken dat de middelen kunnen leiden tot (lokaal) uitsterven van mestvliegen en mestkevers, terwijl weer anderen stellen dat de betrekkelijk grote mobiliteit van deze dieren en het aangedragen argument dat binnen een kudde nooit alle dieren tegelijkertijd worden behandeld er voor zorgt dat populaties gemakkelijk in stand kunnen blijven (deze standpunten lijken vaak samen te vallen met de rol van de betrokken onderzoekers, academisch of in opdracht van of in samenwerking met industrie). Feit is echter dat het moeilijk vast te stellen is hoe eenmaal opgetreden toxische effecten van diergeneesmiddelen in het veld door zullen werken op populaties en gemeenschappen van mest- en bodemorganismen.

### ***Functionele endpoints***

De literatuur over de effecten van diergeneesmiddelen op andere life-support functies van de bodem dan de afbraak van mest is uiterst gering. Dit geldt ook voor de ontwormingsmiddelen (slechts één studie gevonden). De laatste jaren vindt echter meer onderzoek naar effecten van geneesmiddelen op microbiële gemeenschappen en processen in de bodem plaats. De meeste gevonden studies komen uit Denemarken en behelzen gedrag en effecten van antimicrobiële middelen die als groeibevorderaars worden (of werden) gebruikt. Het 'Institute for Risk Assessment Studies' (IRAS) in Utrecht doet op dit moment samen met het RIVM fundamenteel onderzoek naar effecten van antibiotica in de bodem (zie Schmitt *et al.*, 2004). Alterra heeft aan één Deense studie meegedaan (Westergaard *et al.*, 2001).

### ***Doorvergiftiging & indirecte effecten***

Ten slotte moet geconcludeerd worden dat over bioaccumulatie van diergeneesmiddelen en eventuele doorvergiftiging in hogere dieren als zoogdieren en vogels bijna geen empirische gegevens bestaan. Voor het ontwormingsmiddel

ivermectine is er mogelijk een risico. De stof is zowel persistent als hydrofoob. In principe bestaat er voor dit soort stoffen in mest en gier zowel een doorvergiftigingsroute via mestorganismen als kevers en vliegen naar vleermuizen (hoefijzerneuzen), vogels, egels en dassen als een route die via wormen in de bodem loopt naar onder andere mollen, muizen, wederom dassen en weidevogels zoals de grutto en de Kievit. Het voorbeeld van de gieren in Pakistan (Oaks *et al.*, 2004) toont aan dat doorvergiftiging van diergeneesmiddelen niet louter hypothetisch is.

Naast doorvergiftiging is er bij (jonge) vogels en zoogdieren die zich in bepaalde periodes van het jaar voeden met insecten uit mest ook een kans dat toxische effecten van diergeneesmiddelen in de mest leiden tot een verminderd aanbod van dit soort voedsel.





## 7 Aanbevelingen voor onderzoek

Om in Nederland het beleid beter te kunnen richten op het tegengaan van ecologische effecten van diergeneesmiddelengebruik is in eerste instantie meer inzicht nodig in de problematiek en de mogelijke oplossingen. Hiertoe zal onderzoek moeten worden gedaan. Op basis van deze oriënterende studie en de geconstateerde kennislacunes wordt tot de volgende onderzoeksaanbevelingen gekomen.

### ***Bureaustudie: nader inventariseren risico's***

Analoog aan de exercitie die voor het aquatische milieu al is uitgevoerd (Jongbloed *et al.*, 2001) zou voor het terrestrische milieu ook een verkennende studie naar de risico's van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven in Nederland moeten plaats vinden (uitgebreider dan de voorliggende oriënterende studie). Hierbij zou men zich moeten concentreren op:

- het verkrijgen van een beter beeld van het gebruik en verbruik van een aantal groepen diergeneesmiddelen en individuele werkzame bestanddelen waaronder ontwormingsmiddelen, het liefst in samenwerking met brancheorganisaties van fabrikanten en importeurs,
- de selectie van aandachtsstoffen voor het terrestrische milieu op basis van gebruik, verbruik en gegevens over de toxiciteit,
- de lotgevallen van deze (groepen) stoffen in mest, gier en de bodem,
- een systematische en meer analytische benadering van de gegevens over voorkomen in het milieu en effecten (beschreven effecten in de literatuur koppelen aan concentratieniveau's) zowel aan de hand van laboratorium- maar zeker ook van veldgegevens, en
- het aandragen van oplossingen voor de problematiek, b.v. terugkoppeling van de resultaten naar de landbouwkundige praktijk en het natuurbeheer (alternatieve middelen en/of toedieningswijzen aangeven, handwenken bij gebruik om risico's reduceren, enz.).

### ***Empirisch onderzoek: effecten in de praktijk***

Naast deze bureaustudie is het op basis van de verkregen kennis gerechtvaardigd om veldonderzoek uit te voeren naar de effecten van ivermectine en eventueel andere het ontwormingsmiddelen in mest op de diversiteit van mestfauna en de afbraak van mest in natuurgebieden waar grazers worden ingezet. Een dergelijk veldonderzoek kan worden voorafgegaan door een enquête onder terreinbeheerders naar het gebruik en de toediening van deze middelen in hun beheersgebieden. Op deze wijze wordt meer inzicht verkregen in de omvang van het eventuele probleem en kunnen tevens geschikte gebieden voor de veldinventarisaties worden geselecteerd. Bij dit onderzoek wordt sterk aanbevolen de structuur en de functies van de mestfauna in combinatie te bestuderen. Indien er ernstige effecten van ivermectine en aanverwante middelen worden geconstateerd, zou verder onderzoek zich vooral moeten richten op het terugdringen van deze middelen en het gebruik van alternatieve anthelmintica. Dergelijk onderzoek kan ook in de gangbare veehouderij worden gedaan.

Het is tevens aan te bevelen om een pilot studie (in het veld) uit te voeren naar de milieu-effecten van de Nederlandse praktijk van mestopslag het injecteren van mest/gier in de bodem. In de gier die op deze wijze wordt aangebracht kunnen zich nog antibiotica en misschien coccidiostatica en hun metabolieten en afbraakproducten bevinden. Omdat deze stoffen vooral effecten op de microbiële gemeenschap zullen hebben en direct in de bodem terecht komen, zal een dergelijk onderzoek zich vooral moeten richten op de processen en life-support functies (LSF) die door deze organismen in het bodemsysteem in stand worden gehouden (bodemademhaling, mineralisatie, nitrificatie, denitrificatie, enz.). Daarnaast is het aanbevelenswaardig om bij dit onderzoek op beperkte schaal de eventuele effecten op belangrijke functionele bodemorganismen zoals wormen te betrekken. Ook kan worden besloten om de ontwormingsmiddelen bij een dergelijke studie te betrekken.

### ***Fundamenteel onderzoek: achterliggende mechanismen***

Naast het voorgestelde toegepaste onderzoek zijn er diverse onderwerpen die zich lenen voor meer fundamenteel wetenschappelijk onderzoek:

- Lotgevallen van diergeneesmiddelen tijdens de opslag van mest en gier.
- Ontstaan, gedrag en effecten van metabolieten en afbraakproducten.
- Ontwikkeling van toxiciteitstesten met mestorganismen en relevante micro-organismen, niet alleen voor de beoordeling van stoffen t.b.v. het toelatingsbeleid maar ook om als bioassay voor biologische effectmetingen in milieumonsters te gebruiken (mest uit het veld).
- Effecten van diergeneesmiddelen op bodemprocessen en LSF functies.
- De rol van mest en de bodem als reservoir/bron van resistentie tegen antibiotica, de wijze van doorgifte en de ecologische betekenis van resistentie.
- Bioaccumulatie en doorvergiftiging van persistente, hydrofobe diergeneesmiddelen als ivermectine.
- Indirecte ecologische effecten.

Bij dit onderzoek is het essentieel om voor het vaststellen van effecten de juiste endpoints te identificeren en te gebruiken.

### ***Modellen: voorspellen effecten in het veld***

Ecotoxicologische modellen zouden een belangrijke rol kunnen spelen bij het toelatingsbeleid van diergeneesmiddelen (inschatting van de ernst van effecten aan de hand van testresultaten uit het lab) en bij het zoeken naar meer milieuvriendelijke middelen en toedieningsregimes, b.v. voor grote grazers in het natuurbeheer. Dit geldt met name voor de effecten van via de mest uitgescheiden ontwormingsmiddelen op mestfauna, vooral vliegen en kevers. Sherratt *et al.* (1998) ontwikkelden al eens twee modellen - de een sterk versimpeld, de ander iets uitgebreider - om effecten van avermectines op populaties van mestinsecten te evalueren. Deze modellen berusten op een groot aantal aannames. Het uitgebreidere model heeft betrekking op onderhuidse injectie van het middel in runderen en maakt gebruik van parameters als actieve periode van het insect, geografische locatie, samenstelling van de kudde, de tijd van het jaar dat de kudde in het weiland vertoeft

en de timing van de toedieningen. Er zijn scenario's voor verschillende geografische regio's in de wereld verwerkt (gebaseerd op bestaande publicaties uit die streken). Het model voorspelt uiteindelijk het effect als de aangetaste fractie van de populatie van sleutelsoorten.

Deze modellen van Sherratt *et al.* (1998) vormen een zeer interessante aanzet tot het voorspellen van de ecologische effecten van ontwormers op mestfauna. Het kan echter geen kwaad ze eens aan een kritische analyse te onderwerpen. Voor zover hier bekend zijn de modellen tot op heden namelijk nooit gevalideerd en dus niet zonder meer toepasbaar. Waarschijnlijk zijn de modellen uit te breiden met andere toedieningwijzen en relevanter te maken door meer ecologische kennis van de verschillende mestorganismen in het model te verwerken (van de ecologie van mestkevers is tamelijk veel bekend, zie o.a. Hanski & Cambefort, 1991). Een belangrijke aanname van Sherratt *et al.* (1998) is bijvoorbeeld dat de kans dat insecten de mesthopen koloniseren niet beïnvloed wordt door de toxische effecten van ontwormingsmiddelen. Dit mag echter wel verwacht worden aangezien ontwormingsmiddelen de overleving en als gevolg daarvan de reproductie zullen beïnvloeden. Een andere interessante uitbreiding is rekening te houden met de kolonisatiekans (als functie van de dispersiecapaciteit van de insectensoort) in relatie tot het percentage met ontwormingsmiddelen verrijkte patches (vlaaien). Als laatste zou men ook kunnen denken aan een meer gebiedsgerichte benadering bij modellen, bijvoorbeeld de invloed van landschapselementen.

### ***Samenwerking binnen Nederland***

Uit praktisch oogpunt verdient het verder de aanbeveling om bij onderzoek naar de milieurisico's van diergeneesmiddelen in het terrestrische milieu binnen Nederland afstemming te zoeken met reeds elders gepland of lopend onderzoek dat raakpunten heeft met de in dit rapport geschetste problematiek, bijvoorbeeld het onderzoek op basis van de aanbevelingen van Rijkswaterstaat en het Ministerie van Verkeer en Waterstaat voor verdere studies naar geneesmiddelen in oppervlaktewateren (Rijs *et al.*, 2003). Omdat een groot deel van de emissie- en verspreidingsroutes van diergeneesmiddelen uit de veehouderij overeenkomt met die van natuurlijke hormonen en sommige bestrijdingsmiddelen/biociden kunnen deze stoffen in voorkomende gevallen gelijktijdig worden onderzocht. Dit levert een kostenbesparing op, maar ook het voordeel dat door de uniforme aanpak en methoden de uitkomsten voor deze verschillende groepen biologisch actieve stoffen, b.v. bij mestonderzoek, één op één met elkaar vergeleken kunnen worden.

Verder kan bij de aanpak van het onderzoek naar ecologische gevolgen van diergeneesmiddelen in het milieu gebruik worden gemaakt van de ervaring met het onderzoek naar de ecologische effecten van bestrijdingsmiddelen en de lessen die hierbij geleerd zijn (zie b.v. van den Brink *et al.*, ingediend).



## Literatuur

- Alderman D.J., Hastings T.S. (1998) Antibiotics use in aquaculture: development of antibiotic resistance – potential for consumer health risks. *Int. J. Food Sci. Technol.* 33: 139-155.
- Anthony F., Acar J., Franklin A., Gupta R., Nicholls T., Tamura Y., Thompson S., Threfall E.J., Vose D., van Vuuren M., White D.G. (2001) Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 20: 829-839.
- Arcand-Hoy L.D., Nimrod A.C., Benson W.H. (1998) Endocrine-modulating substances in the environment: estrogenic effects of pharmaceutical products. *Int. J. Toxicol.* 17: 139-158.
- AquaSense (2003) Ecotoxicologie van (dier)geneesmiddelen. Plan van aanpak. In opdracht van: Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA). Rapport nr. 1690-4, AquaSense, Amsterdam.
- Baguer A.J., Jensen J., Henning Krogh P. (2000) Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40: 751-757.
- Bal D., Beije H.M., Fellinger M., Haveman R., van Opstal A.J.F.M., van Zadelhoff F.J. (2001) Handboek natuurdoeltypen in Nederland. Tweede, geheel herziene editie. Rapport nr. 2001/020, Expertisecentrum LNV, Wageningen.
- Batchelder A.R. (1982) Chlorotetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems. *J. Environ. Qual.* 11: 675-678.
- Berger K., Petersen B., Büning-Pfaue (1986) Persistenz von Gülle-Arzneistoffen in der Nahrungskette. *Archiv für Lebensmittelhygiene* 37: 85-108.
- Björnerot L., Franklin A., Tysén E. (1996) Usage of antibacterial and antiparasitic drugs in animals in Sweden between 1988 and 1993. *Vet. Rec.* 139: 282-286.
- Bloom R.A., Matheson III J.C. (1993) Environmental assessment of avermectins by the US Food and Drug Administration. *Vet. Parasitol.* 48: 281-294.
- Bogaard A. van den (2000) Diergeneeskundig gebruik van antibiotica in Nederland. Feiten en cijfers. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 125(7): 527-530.
- Boxall A.B.A., Blackwell P., Cavallo R., Kay P., Tolls J. (2002) The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicol. Lett.* 131: 19-28.
- Boxall A.B.A., Kolpin D. W., Halling-Sørensen B., Tolls J. (2003) Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ. Sci. Technol.* 37: 286A-294A.
- Boxall A.B.A., Fogg L.A., Blackwell P.A., Kay P., Pemberton E.J., Croxford A. (2004) Veterinary medicines in the environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 180: 1-91.
- BRD (2004) Database op website Bureau Registratie Diergeneesmiddelen. URL: <http://www.brd.nl>.
- van den Brink P.J., Tarazona J.V., Solomon K.R., Knacker T., van den Brink N.W., Brock T.C.M., Hoogland J.P. (ingediend) The use of terrestrial and aquatic microcosms and mesocosms for the ecological risk assessment of veterinary pharmaceuticals. Ingediend bij *Environ. Toxicol. Chem.*
- Compendium of Pesticide Common Names (2004) Website Alan Wood. URL: <http://www.alanwood.net/pesticides/>.

- CSTEE (1999) CSTEE opinio non human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. Reports of the Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), European Union, Directorate General for Consumer Policy and Consumer Health Protection, Brussel.
- Damstra T., Barlow S., Bergman A., Kavlock R., Van Der Kraak G. (2002) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2, World Health Organization (WHO), International Programme on Chemical Safety (IPCS), Genève.
- Daughton C.G., Ternes Th. A. (1999) Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ. Health Persp.* 107 suppl. 6: 907-938.
- Daughton C.G., Jones-Lepp T.L., editors (2001) Pharmaceuticals and personal care products in the environment. Scientific and regulatory issues. ACS Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington, D.C.
- Derksen J.G.M., van Eijnatten G.M., Lahr J., van der Linde P., Kroon A.G.M. (2001) Milieu-effecten van humane geneesmiddelen. Aanwezigheid en risico's. RIZA rapport nr. 2000.051, RIWA Vereniging van Rivierwaterbedrijven & Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwater-behandeling (RIZA), Lelystad.
- Díaz-Cruz M.S., Lopez de Alda M., Barceló (2003) Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends Anal. Chem.* 22: 340-351.
- Edwards C.A., Atiyeh R.M., Römke J. (2001) Environmental impact of avermectins. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 171: 111-137.
- EMA/CVMP (1998) Note for guidance: environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. Rapport EMA/CVMP/055/96-FINAL, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Veterinary Medicines Evaluation Unit (CVMP), Londen.
- EMA (2002) Product profile Econor. CVMP/031/99-Rev.2. URL <http://www.emea.eu.int/vetdocs/vets/Epar/econor/econor.htm>.
- EU (2001) Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. *Official Journal of the European Communities* L 311/1, 28.11.2001.
- Expertisecentrum LNV (2002) Brochure 'Biodiversiteit in Nederland'. Expertisecentrum LNV, Ede.
- FIDIN (2001) FIDIN antibioticarapportage 2000. Antimicrobiële diergeneesmiddelen in 1999 één derde van totale antibioticumgebruik in Europa. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 126(17): 560-562.
- FIDIN (2002) FIDIN antibioticarapportage 2001. Opgesteld door de FIDIN Werkgroep Antibioticumbeleid. FIDIN, Den Haag.
- FIDIN (2003) FIDIN antibioticarapportage 2002. Opgesteld door de FIDIN Werkgroep Antibioticumbeleid. FIDIN, Den Haag.
- Floate (1998) Does a repellent effect contribute to reduced levels of insect activity in dung from cattle treated with ivermectin? *Bull. Entomol. Res.* 88: 291-297.

- Fong (1998) Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putitive serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Bull.* 194: 143-149.
- Fong P.P., Huminski P.T., D'Urso L.M. (1998) Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatum*) by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *J. Exp. Zool.* 280: 260-264.
- Forbes A.B. (1996) Environmental assessments in veterinary parasitology: a balanced perspective. *Int. J. Parasitol.* 26: 567-569.
- Gezondheidsraad (1999) Hormoonontregelaars in ecosystemen. Rapport nr. 1999/13, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Gezondheidsraad (2001) Milieurisico's van geneesmiddelen. Signalement. Rapport nr. 2001/17, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Goldmann D.A. (1999) The epidemiology of antimicrobial resistance. *Ecosyst. Health* 5: 158-163.
- van Gool S. (1993) Mogelijke effecten van antibiotica-residuen in dierlijke mest op het milieu. *Tijdschr. Diergeneesk.* 118: 8-10.
- Halley B.A., Jacob Th.A., Lu A.Y.H. (1989a) The environmental impact of the use of ivermectin: environmental effects and fate. *Chemosphere* 18: 1543-1563.
- Halley B.A., Nessel R.J., Lu A.Y.H., Roncalli R.A. (1989b) The environmental safety of ivermectin: an overview. *Chemosphere* 18: 1565-1572.
- Halling-Sørensen B. (2000) Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40: 731-739.
- Halling-Sørensen B. (2001) Inhibition of aerobic growth and nitrification of bacteria in sewage sludge by antibacterial agents. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 451-460.
- Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhøft H.C., Jørgensen S.E. (1998) Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 26: 357-393.
- Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Jensen J. (2002a) Environmental assessment of veterinary medicinal products in Denmark. Rapport Environmental Project No. 659 2002 Miljøprojekt, Danish Environmental Protection Agency, Danish Ministry of the Environment.
- Halling-Sørensen B, Sengeløv G., Tjørnelund J. (2002b) Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 42: 263-271.
- Hamscher G., Abu-Qare A., Sczesny S., Höper H., Nau H. (2000a) Determination of tetracyclines and tylosin in soil and water samples from agricultural areas in lower Saxony. In: van Ginkel L.A., Ruiter A. (red.) Proceedings of the Euroresidue IV Conference, Veldhoven, The Netherlands, 8-10 May 2000. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Hamscher G., Sczesny S., Abu-Qare A., Höper H., Nau H. (2000b) Substances with pharmacological effects including hormonally active substances in the environment: identification of tetracyclines in soil fertilized with animal slurry. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 107: 293-348 (in Duits met een Engelse samenvatting).
- Hanselman T.A., Graetz D.A., Wilkie A.C. (2003) Manure-borne estrogens as potential environmental contaminants: a review. *Environ. Sci. Technol.* 37: 5471-5478.

- Hanski I., Cambefort Y., editors (1991) Dung beetle ecology. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Heberer Th. (2002) Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 131: 5-17.
- Herd R. (1993) Environmental impact of avermectin usage in livestock. The Ohio State University, 6-10 April 1992. *Int. J. Parasitol.* 23: 155-159.
- Herd R. (1995) Endectocidal drugs: ecological risks and counter-measures. *Int. J. Parasitol.* 25: 875-885.
- Herd R., Strong L., Wardhaugh K., editors (1993) Environmental impact of avermectin usage in livestock. Special issue. *Vet. Parasitol.* 48: 1-343.
- Hirsch R., Ternes Th., Haberer K., Kratz K.-L. (1999) Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Tot. Environ.* 225: 109-118.
- Holter P., Strong L., Wall R., Wardhaugh K., Herd R. (1994) Effects of ivermectin on pastureland ecology. *Vet. Rec.* 135: 211-213.
- Ingerslev F., Halling-Sørensen B. (2001) Biodegradability of metronidazole, olaquinox, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil-manure slurries. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 48: 311-320.
- Jagers op Akkerhuis G.A.J.M., den Boer L., Pak G.A. (1995) Toevoegingen aan veevoer. Verantwoord of verdacht? CLM 193-1995. Centrum voor Landbouw en Milieu, Utrecht.
- Jagers op Akkerhuis G.A.J.M., Siepel H. (2001) Wormengif bedreigt mestfauna. Oproep voor meer onderzoek. *De Levende Natuur* 102(6): 278-279.
- Janssen P.A.H., Faber J.H., Bosveld A.T.C. (1998) (Fe)male? How contaminants can disrupt the balance of sex hormones and affect reproduction in terrestrial wildlife species. IBN Scientific Contributions 13, DLO Institute for Forestry and Nature Research (IBN-DLO), Wageningen.
- Jensen J., Henning Krogh P., Sverdrup L.E. (2003) Effects of the antibacterial agents tiamulin, olanquinox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species *Folsomia fimetaria* (Collembola) and *Enchytraeus crypticus* (Enchytraeida). *Chemosphere* 50: 437-443.
- Jjemba P. (2002) The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review. *Agric. Ecosyst. Environ.* 93: 267-278.
- Jongbloed R.H., Blankendaal V.G., Kan C.A., van Dokkum H.P., Bernard R., Rijs G.B.J. (2001) Milieurisico's van diergeneesmiddelen en veevoederadditieven in Nederlands oppervlaktewater; een verkennende studie. Rapport nr. 2001.053, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwater-behandeling (RIZA), Lelystad.
- Jørgensen S.E., Halling-Sørensen B. (2000) Drugs in the environment. *Chemosphere* 40: 691-699.
- Kačmár P., Pistl J., Mikula I. (1999) Immunotoxicology and veterinary medicine. Review article. *Acta Vet. Brno* 68: 57-79.
- Knecht J.A. de, Schefferlie G.J., Janssen P.A.H., Montforts M.H.M.M., Baars A.J. (2001) Risico's voor de volksgezondheid en het milieu door het gebruik van geneesmiddelen in de kweek van paling en meerval. CSR-rapport nr. 08323A00, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.



- Kolpin D.W., Furlong F.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T. (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36: 1202-1211.
- Krikken J. ((1978) Interessante *Aphodius*-soorten (Coleoptera: Scarabeoidea) uit mest van Nederlands grofwild. *Zoölogische Bijdragen* 23: 137-147.
- Kümmer K. ed. (2001) Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks. 1<sup>st</sup> edition. Springer Verlag, Berlin.
- Lumaret J.-P., Errouissi F. (2002) Use of antihelminthics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Vet. Res.* 33:547-562.
- McCracken D.I. (1993) The potential for avermectins to affect wildlife. *Vet. Parasitol.* 48: 273-280.
- McKellar Q.A. (1997) Ecotoxicology and residues of antihelminthic compounds. *Vet. Parasitol.* 72:413-435.
- Milieuloket (2003) Stroom uit kippenmest heeft goede kans van slagen. Nieuws Milieuloket, woensdag 24 september 2003, URL <http://www.milieuloket.nl>.
- Mons M.N., van Genderen J., van Dijk-Looijaard A.M. (2000) Inventory on the presence of pharmaceuticals in Dutch water. Order nr. 30.3534.011, KIWA, Nieuwegein.
- Montforts M. (1997) Ontwormingsmiddelen en natuurbeheer, 2<sup>e</sup> druk. Rapport P-UB-96-11, Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht.
- Montforts M.H.M.M., de Knecht J.A., Hansler R.J. (2001) Een beleidsanalyse van de milieubeoordeling van diergeneesmiddelen. CSR rapport 08464A01, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven.
- Mougin Ch., Fournier J.-C., Alvinerie M, Berny P., kerboeuf D., Lumaret J.-P., Galtier P. (2003) Fate of ivermectin in soil and impact on micro-organisms. Poster presentation. ENVIRPHARMA, European Conference on Pharmaceuticals in the Environment, 14-16 April 2003, Lyon. URL <http://www.envirpharma.com>.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA (2004) Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427: 630-633.
- Pugh D.M. (2002) The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics. *Toxicol. Lett.* 128:35-44.
- Rabølle M., Spliid N.H. (2000) Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. *Chemosphere* 40: 715-722.
- Rijs G.B.J., Laane R.W.P.M., de Maagd G.-J. (2003) Voorkomen is beter dan genezen. Een beleidsanalyse over 'geneesmiddelen en watermilieu'. RIZA/RIKZ rapport nr. 2003.037/2003.048, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA)/Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Lelystad/Den Haag.
- RIWA (2000) Stofstudie - Herkomst en lot van natuurlijke oestrogenen in het milieu. Rapport. RIWA, Nieuwegein.

- Roij Th.A.J.M. de, P.H.U. de Vries (1982) Milieutoxicologische aspecten van het gebruik van veevoederadditieven en therapeutica. Persistentie in dierlijke excreta en milieu. Rapport nr. BO-4, ILOB project 478, Ministerie van Volksgezondheid en Milieu, Leidschendam. ISBN 90 12 03855 3.
- Römbke J., Knacker Th., Stahlschmidt-Allner (1996) Umweltprobleme durch Arzneimittel. Literaturstudie. Texte 60-96, Umweltbindesamt, Berlin.
- Schiffer B., Daxenberger A., Meyer K., Meyer H.H.D. (2001) The fate of trenbolone acetate and melengestrol acetate after application as growth promoters in cattle: environmental studies. *Environ. Health. Persp.* 109: 1145-1151.
- Schmitt H., van Beelen P., Tolls J., van Leeuwen C.L. (2004) Pollution-induced community tolerance of soil microbial communities caused by the antibiotic sulfachlorpyridazine. *Environ. Sci. Technol.* 38: 1148-1153.
- Schrap S.M., Rijs G.B.J., Beek M.A., Maaskant J.F.N., Staeb J., Stroomberg G., Tiesnitsch J. (2003) Humane en veterinaire geneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater en afvalwater. Rapport nr. 2003.023, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA), Lelystad.
- Sengeløv G., Agersø Y., Halling-Sørensen B., Baloda S.B., Andersen J.S., Jensen L.B. (2003) Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environ. Int.* 28: 587-595.
- Séveno N.A., Kallifidas D., Smalla K., van Elsas J.D., Collard J.M., Karagouni A.D., Wellington E.M.H. (2002) Occurrence and reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *Rev. Med. Microbiol.* 13: 15-27.
- Sherratt T.N., Macdougall A.D., Wratten S.D., Forbes A.B. (1998) Models to assist the evaluation of the impact of avermectins on dung insect populations. *Ecol. Model.* 110: 165-173.
- Sommer C., Bibby B.M. (2002) The influence of veterinary medicines on the decomposition of dung organic matter in soil. *Eur. J. Soil Biol.* 38: 155-159.
- Spaepen K.R.I., Van Leemput L.J.J., Wislocki P.G., Verschueren Ch. (1997) A uniform procedure to estimate the predicted environmental concentration of the residues of veterinary medicines in soil. *Environ. Toxicol. Chem.* 16: 1997-1982.
- STOWA (2003a) Review oestrogenen en geneesmiddelen in het milieu. Stand van zaken en kennislacunes. Rapport nr. 2003-09, Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht.
- STOWA (2003b) Verwijdering van hormoonverstorende stoffen in rioolwaterzuiveringsinstallaties. Rapport nr. 2003-15, Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht.
- Strong L. (1993) Overview: the impact of avermectins on pastureland ecology. *Vet. Parasitol.* 48: 3-17.
- Suarez V.H. (2002) Helminthic control on grazing ruminants and environmental risks in South America. *Vet. Res.* 33: 563-573.
- Svendsen T.S., Baker G.H. (2002) Survival and growth of *Aporrectodea longa* (Lumbricidae) fed on sheep and cow dung with and without moxidectin residues. *Aust. J. Agric. Res.* 53: 447-451.
- Taylor S.M. (1999) Sheep scab – environmental considerations of treatment with doramectin. *Vet. Parasitol.* 83: 309-317.

- Ternes Th.A. (1998) Occurrence of drugs in German sewage treatment plants. *Wat. Res.* 32: 3245-3260.
- Thiele-Bruhn S. (2003) Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *J. Plant Nutr. Soil Sci.* 166: 145-167.
- Tolls J. (2001) Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environ. Sci. Technol.* 35: 3397-3406.
- Vethaak A.D., Rijs G.B.J., Schrap S.M., Ruiter H., Gerritsen A., Lahr J. (2002) Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands. Occurrence, potency and biological effects. Rapport nr. 2002.001, Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling (RIZA)/Rijksinstituut voor Kust en Zee (RIKZ), Lelystad/Den Haag.
- VICH (2000) Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase I. Rapport VICH GL6 (Ecotoxicity Phase I), June 2000, for implementation at Step 7, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), Brussel.
- VICH (2003) Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) – Phase II, Draft Guidance. Rapport VICH GL38 (Ecotoxicity Phase II), August 2003, for consultation at Step 4 – draft 1, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), Brussel.
- Vos J.G., Dybing E., Greim H.A., Ladefoged O., Lambré C., Tarazona J.V., Brandt I., Vethaak A.D. (2000) Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit. Rev. Toxicol.* 30: 71-133.
- Wall R., Strong L. (1987) Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. *Nature* 327: 418-421.
- Wardhaugh K.G., Risdill-Smith T.J. (1998) Antiparasitic drugs, the livestock industry and dung beetles – cause for concern? *Aust. Vet. J.* 76: 259-261.
- Warman P.R. (1980) The effect of amprolium and aureomycin on the nitrification of poultry manure-amended soil. *Soil Sci. Soc. Am. J.* 44: 1333-1334.
- Warman P.R., Thomas R.L. (1981) Chlorotetracycline in soil amended with poultry manure. *Can. J. Soil Sci.* 61: 161-163.
- Westergaard K., Müller A.K., Christensen S., Bloem J., Sørensen S.J. (2001) Effects of tylosin as a disturbance on the soil microbial community. *Soil Biol. Biochem.* 33: 2061-2071.
- Wilson V.S., Lambright C., Ostby J., Gray Jr. L.E. (2002) *In vitro* and *in vivo* effects of 17 $\beta$ -trenbolone: a feedlot effluent contaminant. *Toxicol. Sci.* 70: 202-211.
- Wratten S.D., Mead-Briggs M., Gettinby G., Ericsson G., Baggott D.G. (1993) An evaluation of the potential effects of ivermectin on the decomposition of cattle dung pats. *Vet. Rec.* 133: 365-371.
- Wratten S., Forbes A.B. (1996) Environmental assessment of veterinary avermectins in temperate pastoral ecosystems. *Ann. Appl. Biol.* 128: 329-348.
- Yeager L., Halley B.A. (1990) Sorption/desorption of [<sup>14</sup>C]efrotomycin in soils. *J. Agric. Food Chem.* 38: 883-886.

- Yeates G.W., Dimander S.-O., Waller P.J., Höglund J. (2002) Environmental impact on soil nematodes following the use of the ivermectin sustained-release bolus or the nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans* to control nematode parasites of cattle in Sweden. *Acta Agric. Scand., Sect. A, Animal. Sci.* 52: 233-242.
- Zuidema M., Klein A.E. (1993) Rapport bacteriële antibiotische resistentie en bodemkwaliteit. Rapport nr. R01 (1993), TCB, Den Haag.