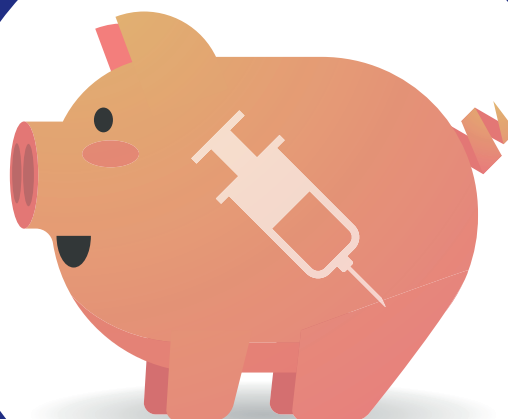
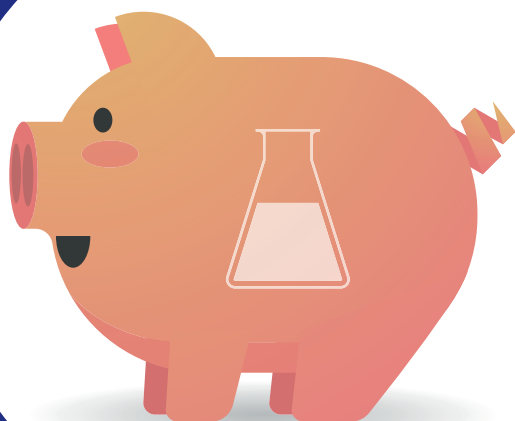


# DIERGEHEESMIDDELEN EN WATERKWALITEIT



RAPPORT

2016  
26

DIERGENEESMIDDELEN EN WATERKWALITEIT  
EEN VERKENNING VAN STOFFEN, GEBRUIK  
EN EFFECTEN OP WATERKWALITEIT

RAPPORT

2016

26

ISBN 978.90.5773.733.6



# COLOFON

UITGAVE Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer  
Postbus 2180  
3800 CD Amersfoort

## ABSTRACT

Een verkennende studie naar het gebruik van diergeneesmiddelen in de veehouderij en potentiële gevolgen voor de waterkwaliteit

## UITVOERING

Studie uitgevoerd in opdracht van STOWA, Hoogheemraadschap van Rijnland, de waterschappen Aa en Maas, Brabantse Delta en De Dommel, Wetterskip Fryslân, Vewin, provincie Noord-Brabant en de provincie Gelderland.

## AUTEURS

dr.ir. C.W. (Carin) Rougoor (CLM Onderzoek en Advies)  
dr.ir. A.B. (Bas) Allema (CLM Onderzoek en Advies)  
dr. P.C. (Peter) Leendertse (CLM Onderzoek en Advies)  
ir. J. (Jenneke) van Vliet (CLM Onderzoek en Advies)

## BEGELEIDINGSCOMMISSIE

André Bannink (RIWA)  
Suzanne Buil-van den Bos (Provincie Gelderland)  
Anja Derksen (AD Eco Advies/STOWA)  
Joris Hackeng (Ministerie I&M)  
Wim van der Hulst (Waterschap Aa en Maas)  
Johan Kinnegin (Vewin)  
Casper Lambregts (Waterschap Brabantse Delta)  
Caroline Moermond (RIVM)  
Bert Palsma (STOWA)  
Heleen van Rootselaar (Ministerie EZ)  
Ruth Richardson (Hoogheemraadschap van Rijnland)  
Roelof Veenigen (Wetterskip Fryslân)  
Ton Vermeer (Provincie Noord-Brabant)  
Oscar van Zanten (Waterschap de Dommel)

DRUK Kruyt Grafisch Adviesbureau  
STOWA STOWA 2016-26  
ISBN 978.90.5773.733.6

COPYRIGHT Teksten en figuren uit dit rapport mogen alleen worden overgenomen met bronvermelding.

DISCLAIMER Deze uitgave is met de grootst mogelijke zorg samengesteld. Niettemin aanvaarden de auteurs en de uitgever geen enkele aansprakelijkheid voor mogelijke onjuistheden of eventuele gevolgen door toepassing van de inhoud van dit rapport.

# TEN GELEIDE

Het voorkomen en mogelijke effecten van geneesmiddelen in het oppervlaktewater is een actueel onderwerp van gesprek. Zowel waterschappen, de rijksoverheid als de drinkwatersector zijn actief bij deze discussie betrokken en zetten zich gezamenlijk in voor een ketenaanpak.

Vragen die bij de discussies aan de orde komen zijn:

- Wat zijn effecten op het ecosysteem en hoe erg is dat?
- Kunnen we deze stoffen met zuiveringstechnieken verwijderen?
- Op welke plaatsen zouden maatregelen het meest effectief zijn?
- Kan een ketenaanpak voorkomen dat we grote investeringen op de zuiveringen van waterschappen en/of drinkwaterbedrijven moeten doen?
- Wat zijn andere bronnen dan de waterketen?

Deze vragen worden, en zijn deels al, in een scala aan projecten en gremia opgepakt en uitgewerkt. De meest recente bijdrage is de ontwikkeling van een methode in opdracht van STOWA om de toxische schadelijkheid in het oppervlaktewater te meten als een van de zogenaamde Ecologische Sleutelfactoren.

Zowel ambtelijk als bestuurlijk worden resultaten besproken en wordt mogelijk beleid bediscussieerd. Een ontbrekende schakel in de kennis was de bijdrage van diergeneesmiddelen in de concentraties en de effecten in het oppervlaktewater. In de hier voorliggende rapportage zijn de eerste resultaten van de inventarisatie van deze gegevens weergegeven. Jammer genoeg moet ik concluderen dat het gebrek aan gegevens momenteel de belangrijkste conclusie is. Zonder de medewerking van de industrie is deze leemte ook niet op te lossen. Pas als dit wel het geval is kan in vervolgstudie een scherper beeld van de relatieve bijdrage van diergeneesmiddelen aan de landelijke problematiek worden gegeven

Deze studie is tot stand gekomen met financiële bijdrage Hoogheemraadschap van Rijnland, de waterschappen Aa en Maas, Brabantse Delta en De Dommel, Wetterskip Fryslân, de Vewin, provincie Noord-Brabant, provincie Gelderland. en RIWA-Rijn.

Joost Buntsma  
Directeur STOWA

# SAMENVATTING

*Het bleek moeilijk binnen het onderzoek betrouwbare gebruiksgegevens van diergeneesmiddelen in de veehouderij te verkrijgen. Onderstaande resultaten zijn dan ook beschreven op basis van een beperkte data-beschikbaarheid.*

## **DOELSTELLING VAN HET ONDERZOEK**

Waterbeheerders willen graag inzicht in het vóórkomen en de mogelijke ongewenste effecten van diergeneesmiddelen in water. Deze studie vormt een verkenning van het diergeneesmiddelengebruik, de emissies en de mogelijke effecten hiervan op de waterkwaliteit. Hoofdvraag is:

*Vormen diergeneesmiddelen mogelijk een risico voor de waterkwaliteit in Nederland en welke werkzame stoffen zijn hierbij het meest relevant?*

Om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn het gebruik en de milieueigenschappen (persistentie, mobiliteit en toxiciteit) in beeld gebracht. Binnen de diergeneesmiddelen onderscheiden we de hoofdgroepen antibiotica, antiparasitica en ‘overige’ diergeneesmiddelen (o.a. pijnstillers, verdovende middelen). We beperken ons in deze studie tot gebruik in de veehouderij.

## **ACHTERGROND T.A.V. ORGANISATIE VAN REGISTRATIE EN HANDEL VAN DIERGENEESMIDDELEN**

De FIDIN is de brancheorganisatie van veterinaire farmacie in Nederland. Dierenartsen registreren welke middelen zij bij landbouwbedrijven uitschrijven. Voor een groot deel gaat dit via het informatiesysteem VetCIS, maar er zijn ook enkele andere systemen. De Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDA) gebruikt gegevens uit deze registratiesystemen om het antibioticagebruik door de veehouderij te monitoren en te rapporteren op het niveau van farmacotherapeutische groepen.

Bureau Diergeneesmiddelen verzorgt de beoordeling van een aanvraag voor registratie van een diergeneesmiddel. Hoewel volgens het Verdrag van Aarhus de uitkomsten van milieustudies van diergeneesmiddelen openbaar gemaakt kunnen worden, gebeurde dit tot nu toe in praktijk veelal niet.

## **WERKWIJZE**

Om inzicht te krijgen in het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland, zijn de volgende stappen gezet:

- Een verzoek aan de FIDIN om inzicht te geven in de landelijke afzetcijfers van diergeneesmiddelen. FIDIN heeft dit verzoek afgewezen, waardoor helaas geen accurate informatie beschikbaar is over het gebruik van diergeneesmiddelen op landelijke schaal.
- De verschillende vertegenwoordigers van de varkens-, melkvee- en pluimveehouderij is toestemming gevraagd om de SDA te vragen het antibioticagebruik per farmacotherapeutische groep verder uit te splitsen naar de specifieke werkzame stoffen. De sectorvertegenwoordigers hebben deze toestemming niet gegeven.
- Circa 25 dierenartsenpraktijken (DAP) die actief zijn op het gebied van landbouwhuisdieren, zijn benaderd met het verzoek toestemming te geven dat VetCIS informatie levert welke diergeneesmiddelen de betreffende DAP heeft uitgeschreven de afgelopen jaren. Dit

resulteerde uiteindelijk in gegevens van twee dierenartsenpraktijken. Deze twee dierenartspraktijken begeleiden vooral melkveebedrijven.

Waar mogelijk is deze informatie aangevuld met gegevens uit de literatuur en met informatie van enkele experts over het gebruik van vrij verkrijgbare diergeneesmiddelen op melkvee- en varkensbedrijven.

Om daarnaast inzicht te krijgen in de mogelijke effecten van de betreffende werkzame stoffen op de waterkwaliteit en het aquatisch milieu, zijn de volgende stappen gezet:

- Aankoop van de database Diergeneesmiddelen van de University of Hertfordshire.
- Een verzoek aan de EMA (het Europees geneesmiddelenagentschap) om van 34 middelen de milieubeoordelingen toe te sturen. Dit heeft geresulteerd in informatie van 13 middelen.
- Via het ministerie van EZ is een verzoek ingediend bij Bureau Diergeneesmiddelen om vrijgifte van de milieu-informatie voor 17 middelen. Dit heeft geleid tot de toezegging dat vanaf heden bij nieuwe aanvragen de eindpunten van de milieubeoordelingen openbaar zullen worden gemaakt.

Deze informatie is aangevuld met gegevens van de Zweedse medicijnindustrie, Pubchem (database van the National Centre for Biotechnology) en wetenschappelijke literatuur.

#### **OMVANG VAN HET GEBRUIK VAN DIERGENEESMIDDELEN**

Op basis van de gebruiksgegevens van de twee dierenartsenpraktijken over de periode 2012 t/m 2015 is een overzicht gemaakt van de 25 meest gebruikte antibiotica, de 19 meest gebruikte antiparasitica en 17 'overige diergeneesmiddelen' (totaal 61 middelen). In totaal bevatten de in Nederland toegelaten diergeneesmiddelen circa 260 verschillende werkzame stoffen. Uitgedrukt in kg werkzame stof bestaat het grootste deel van alle voorgeschreven diergeneesmiddelen uit antibiotica. Procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline en cloxacilline zijn de antibiotica die door deze twee dierenartsenpraktijken het meest zijn voorgeschreven op melkveebedrijven. Binnen de antiparasitica werden triclabendazol en oxyclozanide het meest toegepast. De schattingen kennen een grote onzekerheid, omdat ze zijn gebaseerd op data van slechts twee dierenartsenpraktijken met voornamelijk melkveebedrijven. Daarnaast is een deel van de werkzame stoffen binnen de antiparasitica vrij verkrijgbaar (middelen voor gezelschapsdieren), of zijn toegelaten als biocide. Dit maakt het moeilijk een compleet beeld van de omvang van het gebruik te krijgen.

Helaas hebben we geen informatie over het gebruik in de pluimveehouderij en de vleeskalverhouderij (behalve de gegevens van de SDA over antibioticagebruik op het niveau van farmacotherapeutische groepen), omdat de meewerkende DAPs geen pluimvee- of vleeskalverbedrijven begeleiden.

#### **EMISSIEROUTES EN REGIONALE VERSCHILLEN DIERGENEESMIDDELEN**

Stoffen uit diergeneesmiddelen komen voor een deel in de mest en/of urine terecht. Via de mest of via afspoeling van het dier (bij toepassing op de huid) komen stoffen op het land, waarna ze kunnen uitspoelen naar het grondwater, en via die weg in het oppervlaktewater terecht kunnen komen. De mest kan ook direct afspoelen naar het oppervlaktewater. Het belang van de verschillende emissieroutes verschilt tussen sectoren. Rundveemest wordt vrijwel door heel Nederland geproduceerd en toegepast. Voor pluimveemest geldt dat deze grotendeels wordt verbrand, verwerkt en/of geëxporteerd, waardoor emissies naar water amper relevant zijn. Varkensmest wordt vooral geproduceerd en/of aangewend in de Veenkoloniën, Zuid-Oost-

en Oost-Nederland. Vleeskalvermest wordt vooral op de Veluwe geproduceerd en aangewend. Daarnaast kunnen diergeneesmiddelen aanwezig blijven in te lozen afvalwater bij verwerking van varkens- en vleeskalvermest.

### GEVOLGEN VOOR DE WATERKWALITEIT

De werkzame stoffen in diergeneesmiddelen zijn beoordeeld op het risico dat deze uitspoelen naar het grond- of oppervlaktewater. Dit is beoordeeld aan de hand van:

- de persistentie in de bodem, de  $DT50_{\text{bodem}}$ ; de tijd die nodig is om 50% van de stof het systeem 'bodem' te verwijderen;
- de mobiliteit in de bodem, de  $K_{\text{om}}$ ; een maat voor de binding van het middel aan organisch materiaal in de bodem.

Een stof met een hoge persistentie en een hoge mobiliteit heeft een relatief grote kans om uit te spoelen naar het water. Hoe groot het risico is dat diergeneesmiddelen daadwerkelijk in het water terechtkomen, is hiernaast ook afhankelijk van bijvoorbeeld de periode tussen gebruik van het diergeneesmiddel en het aanwenden van de mest. Deze informatie is niet beschikbaar in deze studie.

Naast persistentie en mobiliteit is gekeken naar de toxiciteit voor waterorganismen:

- De LC50 en/of de EC50; de concentratie waarbij 50% van de proeforganismen sterft, dan wel een negatieve reactie vertoont.
- De NOEC; de concentratie waarbij geen nadelig effect is geconstateerd bij chronische blootstelling.

Van veel diergeneesmiddelen is deze informatie deels of niet beschikbaar. Zo is slechts ongeveer de helft van alle in Nederland als diergeneesmiddel toegelaten werkzame stoffen opgenomen in de database van de University of Hertfordshire. Maar ook de informatie van de werkzame stoffen die wel in de database worden genoemd, is zeer gefragmenteerd, waardoor van twee derde van alle in Nederland toegelaten werkzame stoffen uiteindelijk geen relevante informatie beschikbaar is. Van de 61 veel gebruikte middelen is uit de database en uit de literatuur informatie beschikbaar van 40 middelen. Van de resterende 21 middelen ontbreekt deze informatie. De beschikbare informatie is gebruikt om een overzicht te schetsen welke van de diergeneesmiddelen een potentieel risico vormen voor de waterkwaliteit. Zie tabel S1.

TABEL S1 DIERGENEESMIDDELEN DIE NADER AANDACHT VERDIENEN T.A.V. WATERKWALITEIT EN/OF RISICO VOOR WATERORGANISMEN (STOFFEN WAARVAN BEKEND IS DAT DEZE AL BIJ LAGE CONCENTRATIES EEN RISICO VORMEN VOOR WATERORGANISMEN, ZIJN ONDERSTREEPT).

Gebruik	Gedrag in bodem		Antibiotica	Antiparasitica	Overige middelen
Frequent	Persistent	Mobiel	trimethoprim tilmicosine tylosine	flubendazol oxfendazol eprinomectine enilconazol	
		Minder mobiel of onbekend	tiamuline	<u>ivermectine</u> <u>moxidectine</u> <u>doramectine</u> <u>diclazuril</u>	
	Minder persistent	Minder mobiel		<u>deltamethrin</u>	
Incidenteel	Persistent	Mobiel	flumequine oxolinezuur	monepantel	medetomidine
Vrij verkrijgbaar	Minder persistent	Minder mobiel		<u>permethrin</u>	

Diergeneesmiddelen vormen in theorie een risico voor de oppervlaktewaterkwaliteit. Dat geldt in het bijzonder voor de in tabel S1 genoemde onderstreepte stoffen, en in mindere mate voor de overige in tabel S1 genoemde stoffen. Van de meest gebruikte antibiotica in de melkvee- en varkenshouderij lijken de gevolgen voor waterleven beperkt. Veel antiparasitica vormen daarentegen al bij relatief lage concentraties een risico voor waterorganismen (zie tabel S1).

### AANBEVELINGEN

Om beter inzicht te krijgen in de effecten van diergeneesmiddelen op de waterkwaliteit bevelen we aan:

- In overleg te gaan met de verschillende veehouderijsectoren en de FIDIN over de mogelijkheid om verkoop- en gebruiksinformatie openbaar te maken, zodat voor meer stoffen kan worden bepaald of ze nadere aandacht verdienen t.a.v. waterkwaliteit en/of risico voor waterorganismen ( tabel S1);
- Op hoofdlijnen modelmatig uit te werken hoe groot de verschillende emissieroutes zijn;
- Te inventariseren welke meetgegevens voor diergeneesmiddelen in grond- en oppervlaktewater al beschikbaar zijn bij o.a. provincies en waterschappen. Zijn aangetroffen stoffen een milieuprobleem en is het gebruik als diergeneesmiddel mogelijk een oorzaak?
- De monitoring van diergeneesmiddelen in water waar mogelijk in bestaande meetnetten te integreren. Goede onderlinge afstemming en samenwerking is hierbij van belang;
- Toe te werken naar een systeem waarbij binnen de dossiers met milieubeoordelingen eindpunten relatief eenvoudig zijn te vinden;
- Aanvullende literatuur te zoeken over de risico's van diergeneesmiddelen voor waterleven;
- Nieuwe metingen in water specifiek te richten op stoffen die veel worden gebruikt of een groot risico vormen voor het ecosysteem;
- Als overheid toe te werken naar een integraal stoffenbeleid. Dezelfde werkzame stoffen spelen een rol binnen verschillende beleidsdossiers. De KRW-lijst (Kaderrichtlijn Water) bevat prioritare stoffen die een groot risico vormen voor het watermilieu. Lidstaten van de EU hebben de plicht maatregelen te nemen die zijn gericht op het verminderen van emissies van deze stoffen. Bij de toelating van diergeneesmiddelen wordt echter geen rekening gehouden met deze prioritare stoffenlijst.



# DE STOWA IN HET KORT

STOWA is het kenniscentrum van de regionale waterbeheerders (veelal de waterschappen) in Nederland. STOWA ontwikkelt, vergaart, verspreidt en implementeert toegepaste kennis die de waterbeheerders nodig hebben om de opgaven waar zij in hun werk voor staan, goed uit te voeren. Deze kennis kan liggen op toegepast technisch, natuurwetenschappelijk, bestuurlijk-juridisch of sociaalwetenschappelijk gebied.

STOWA werkt in hoge mate vraaggestuurd. We inventariseren nauwgezet welke kennisvragen waterschappen hebben en zetten die vragen uit bij de juiste kennisleveranciers. Het initiatief daarvoor ligt veelal bij de kennisvragende waterbeheerders, maar soms ook bij kennisinstellingen en het bedrijfsleven. Dit tweerichtingsverkeer stimuleert vernieuwing en innovatie.

Vraaggestuurd werken betekent ook dat we zelf voortdurend op zoek zijn naar de 'kennisvragen van morgen' – de vragen die we graag op de agenda zetten nog voordat iemand ze gesteld heeft – om optimaal voorbereid te zijn op de toekomst.

STOWA ontzorgt de waterbeheerders. Wij nemen de aanbesteding en begeleiding van de gezamenlijke kennisprojecten op ons. Wij zorgen ervoor dat waterbeheerders verbonden blijven met deze projecten en er ook 'eigenaar' van zijn. Dit om te waarborgen dat de juiste kennisvragen worden beantwoord. De projecten worden begeleid door commissies waar regionale waterbeheerders zelf deel van uitmaken. De grote onderzoeklijnen worden per werkveld uitgezet en verantwoord door speciale programmacommissies. Ook hierin hebben de regionale waterbeheerders zitting.

STOWA verbindt niet alleen kennisvragers en kennisleveranciers, maar ook de regionale waterbeheerders onderling. Door de samenwerking van de waterbeheerders binnen STOWA zijn zij samen verantwoordelijk voor de programmering, zetten zij gezamenlijk de koers uit, worden meerdere waterschappen bij één en het zelfde onderzoek betrokken en komen de resultaten sneller ten goede van alle waterschappen.

De grondbeginselen van STOWA zijn verwoord in onze missie:

*Het samen met regionale waterbeheerders definiëren van hun kennisbehoeften op het gebied van het waterbeheer en het voor én met deze beheerders (laten) ontwikkelen, bijeenbrengen, beschikbaar maken, delen, verankeren en implementeren van de benodigde kennis.*

# DIERGENEESMIDDELEN EN WATERKWALITEIT

## EEN VERKENNING VAN STOFFEN, GEBRUIK EN EFFECTEN OP WATERKWALITEIT

### INHOUD

TEN GELEIDE

SAMENVATTING

DE STOWA IN HET KORT

<b>1</b>	<b>INLEIDING</b>	<b>1</b>
1.1	Gebruik van diergeneesmiddelen	1
1.2	Gevolgen voor waterkwaliteit	1
1.3	Onderzoeksvragen	2
1.4	Leeswijzer	2
<b>2</b>	<b>DE WERELD VAN DE DIERGENEESMIDDELEN</b>	<b>3</b>
2.1	Definitie van diergeneesmiddelen	3
2.2	Organisatiestructuur handel en gebruik diergeneesmiddelen in de landbouw	4
2.3	Toelatingsregistratie en milieubeoordelingen van diergeneesmiddelen	6
<b>3</b>	<b>WERKWIJZE</b>	<b>8</b>
3.1	Dataverzameling diergeneesmiddelengebruik	8
3.2	Dataverzameling milieueffecten	9
<b>4</b>	<b>OMVANG VAN HET GEBRUIK VAN DIERGENEESMIDDELEN</b>	<b>12</b>
4.1	Beschrijving van de dataset	12
4.2	Antibioticagebruik in de veehouderij	13
4.3	Gebruik van antiparasitaire middelen in de veehouderij	16
4.4	Gebruik van overige diergeneesmiddelen in de veehouderij	17
4.5	Middelen die worden verkregen buiten de dierenarts om	19
4.6	Gebruik van werkzame stoffen op andere terreinen	19
4.6.1	Vergelijking met gebruik van humane geneesmiddelen	20
4.6.2	Vergelijking met gebruik van gewasbeschermingsmiddelen	23
4.6.3	Vergelijking met gebruik voor kleine huisdieren	23

<b>5</b>	<b>EMISSIEROUTES DIERGENEESMIDDELEN</b>	<b>25</b>
5.1	Emissieroutes naar het water	25
5.2	Verschillen tussen veehouderijsectoren	26
5.3	Effecten van mestverwerking	28
<b>6</b>	<b>DIERGENEESMIDDELEN EN WATERKWALITEIT</b>	<b>29</b>
6.1	Gedrag van diergeneesmiddelen in urine en mest	29
6.2	Milieuaspecten van diergeneesmiddelen in bodem en water	29
6.3	Negatieve gevolgen voor waterkwaliteit	30
6.3.1	Mogelijke effecten van antibiotica op de waterkwaliteit	31
6.3.2	Antiparasitica in het milieu	33
6.3.3	Overige middelen in het milieu	35
6.4	Samenvattend overzicht beschikbare informatie	36
<b>7</b>	<b>CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN</b>	<b>39</b>
7.1	Conclusies	39
7.2	Aanbevelingen	41
	<b>BRONNEN</b>	<b>44</b>
Bijlage 1	Inschatting gebruik melkveehouderij op landelijke schaal	49
Bijlage 2	Meest gebruikte producten in de melkveehouderij	53
Bijlage 3	Data van EMA	54
Bijlage 4	Reactie FIDIN	56
Bijlage 5	Mestaanwending per ha bemestbare grond	58

# 1

## INLEIDING

### 1.1 GEBRUIK VAN DIERGENEESMIDDELEN

In de veehouderij en bij huisdieren wordt gebruik gemaakt van diergeneesmiddelen. De laatste jaren is er veel aandacht voor vermindering van het antibioticagebruik door de veehouderij, met name vanuit de zorg ten aanzien van steeds toenemende resistentie. Gebruik van antibiotica in de verschillende veehouderijsectoren is hierbij goed in kaart gebracht en wordt centraal geregistreerd en gepubliceerd op het niveau van farmacotherapeutische groepen.

Naast antibiotica zijn er nog andere diergeneesmiddelen. Er is op dit moment geen helder beeld welke overige middelen (met welke actieve stoffen) in de veehouderij worden toegepast en in welke hoeveelheden. Centrale registratie van gebruik is niet volledig.

### 1.2 GEVOLGEN VOOR WATERKWALITEIT

Waterbeheerders willen graag gedetailleerdere informatie om mogelijke ongewenste effecten van diergeneesmiddelen in te kunnen schatten. Welke werkzame stoffen worden in welke hoeveelheden toegepast? En welke hoeveelheden komen daarvan in het milieu? Diergeneesmiddelen en residuen hiervan kunnen terecht komen in de mest en urine, en na aanwending van de mest in het grond- en oppervlaktewater. Daarnaast kunnen antiparasitaire middelen via de huid van het dier afspoelen. Voor waterbeheerders vormt de emissie en aanwezigheid van (dier)geneesmiddelen in het water een toenemend punt van aandacht. Wat zijn mogelijk (toekomstige) probleemstoffen voor het water? In mindere mate is er ook behoefte aan duidelijkheid over de herkomst van al bekende probleemstoffen uit de veehouderij, c.q. men wil de huidige aangetroffen stoffen nader kunnen duiden. Welk deel is afkomstig uit de veehouderij en welk deel uit andere bronnen? Sommige werkzame stoffen worden namelijk niet alleen toegepast als gewasbeschermingsmiddel in de akker- en tuinbouw, maar ook als geneesmiddel voor dieren en/of mensen.

Voor drinkwaterbedrijven gaan de zorgen primair over vrachten en persistentie, omdat (dier)geneesmiddelen niet in het drinkwater en in drinkwaterbronnen thuishoren. Voor (dier)geneesmiddelen bestaan veelal geen formeel vastgestelde waterkwaliteitsnormen. Voor sommige specifieke werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen en/of biociden die ook als diergeneesmiddel worden toegepast, zijn wel normen vastgesteld. Dit geldt bijvoorbeeld voor de stoffen amitraz, ivermectine, deltamethrin en permethrin. Voor deze stoffen geldt een wettelijke norm van 0,1 microgram per liter, zowel voor drinkwater als voor grond- en oppervlaktewater waarvan drinkwater wordt gemaakt. Het gevolg van overschrijdingen kan zijn dat drinkwaterbedrijven het water aanvullend moeten gaan zuiveren. Drinkwaterbedrijven houden daarnaast voor drinkwaterbronnen een indicatieve norm aan van 0,1 microgram per liter voor alle bioactieve stoffen, dus ook (dier)geneesmiddelen. Voor andere waterbeheerders, zoals waterschappen, speelt ecotoxiciteit een belangrijke rol. Daarbij kan een middel dat weinig gebruikt wordt, door hoge toxiciteit toch belangrijk zijn om aan te pakken. Ook

middelen die regelmatig, maar in lage doseringen, worden toegepast zijn relevant, hoewel de vracht dan beperkt kan zijn.

### 1.3 ONDERZOEKSVRAGEN

Deze studie vormt een verkenning van het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland en de mogelijke effecten hiervan op de waterkwaliteit. Hoofdvraag van deze studie is:

*Vormen diergeneesmiddelen mogelijk een risico voor de waterkwaliteit in Nederland en welke werkzame stoffen zijn hierbij het meest relevant?*

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, zijn de volgende onderzoeksvragen relevant:

- 1 Welke diergeneesmiddelen zijn toegelaten binnen de Nederlandse veehouderij? Subvragen zijn:
  - Wat is de actieve stof van deze middelen?
  - Is van (sommige van) deze actieve stoffen al bekend dat deze een probleem vormen voor de waterkwaliteit?
- 2 In welke hoeveelheden en frequenties worden de middelen toegepast binnen de landbouw en in welke hoeveelheden uitgescheiden?
- 3 Wat zijn de milieueigenschappen van de stoffen? Subvragen zijn:
  - Wat is de persistentie (in de bodem) van de betreffende actieve stoffen?
  - Wat is de mobiliteit in de bodem, de binding aan bodemdeeltjes?
  - Wat is de toxiciteit van de actieve stoffen in het water?

In deze studie richten we ons op de belangrijkste veehouderijsectoren; de rundveehouderij (dat wil zeggen de melkveehouderij, kalverhouderij en de vleesveehouderij), pluimveehouderij en varkenshouderij. Indien informatie beschikbaar is over de schapenhouderij, de paardenhouderij en kleine huisdieren, gaan we hier zijdelings op in.

De onderzoeksvragen worden mede gerelateerd aan het gebruik van humane geneesmiddelen. Hoe verhoudt het gebruik van diergeneesmiddelen zich tot het gebruik van humane geneesmiddelen? Daarnaast zijn sommige actieve stoffen in diergeneesmiddelen ook toegelaten als bestrijdingsmiddel. Ook dit krijgt in dit rapport aandacht.

### 1.4 LEESWIJZER

In hoofdstuk 2 wordt geschetst hoe de toelating, de handel en het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland is geregeld en wordt geregistreerd. Hoofdstuk 3 schetst de gevolgde werkwijze van dit onderzoek. Hoofdstuk 4 geeft de resultaten weer wat betreft het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland. Hoofdstuk 5 gaat in op emissieroutes. Hoofdstuk 6 schetst de milieuaspecten van de verschillende stoffen. In hoofdstuk 7 staan de conclusies en aanbevelingen weergegeven.

# 2

## DE WERELD VAN DE DIERGENEESMIDDELEN

In dit hoofdstuk wordt een overzicht geschetst wat diergeneesmiddelen zijn en welke partijen in Nederland en de EU een rol spelen in de toelating, handel en het gebruik diergeneesmiddelen in Nederland.

### 2.1 DEFINITIE VAN DIERGENEESMIDDELEN

Volgens artikel 1 van de Wet dieren is een diergeneesmiddel elke samenstelling van enkelvoudige of meervoudige substanties die:

- op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als te beschikken over therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij dieren, of;
- bij dieren kan worden toegepast om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, of een medische diagnose te stellen.

In deze studie hanteren we de definitie dat diergeneesmiddelen middelen zijn die geregistreerd staan als diergeneesmiddel.

In Nederland zijn diergeneesmiddelen in vier categorieën ingedeeld:

- 1 **Status VRIJ:** zonder recept. Deze middelen zijn vrij verkrijgbaar zonder recept van een dierenarts. Deze middelen zijn te koop bij de dierenarts, dierenspecialisten of erkende handelaar. Voorbeelden zijn vlooiemiddelen en ontwormingsmiddelen voor kleine huisdieren. Omdat het gebruik van deze middelen vrij is, is het moeilijk inzicht te krijgen in het gebruik van deze middelen.
- 2 **Status URA:** op recept. Deze middelen zijn uitsluitend verkrijgbaar op recept van een dierenarts bij de dierenarts of apotheker of erkende handelaar. Voorbeelden zijn ontwormingsmiddelen voor paarden en landbouwhuisdieren en sommige pijnstillers. Een erkende handelaar kan bijvoorbeeld een dierenspecialist, verzendhuis of boerenwinkel zijn. Basis is dat het bedrijf erkend is als vergunninghouder voor het afleveren van URA-diergeneesmiddelen.
- 3 **Status UDA:** uitsluitend op recept en door dierenarts af te leveren. De dierhouder mag de middelen wel zelf toedienen.
- 4 **Status UDD:** uitsluitend door dierenarts toe te passen. Alle antibiotica vallen binnen deze categorie. Slechts wanneer wordt voldaan aan bepaalde strikte voorwaarden kan gebruik worden gemaakt van een uitzondering waarmee de veehouder zelf antibiotica mag toepassen.

Diergeneesmiddelen (en bijbehorende inhoudsstoffen) zijn globaal in te delen in de volgende hoofdgroepen:

- **Antibiotica:** stoffen met bacteriegroeiremmende of -dodende werking. Het gebruik van antibiotica in de veehouderij wordt (vanwege de resistentieproblematiek) gemonitord en er is veel aandacht voor reductie van het gebruik.
- **Antiparasitica:** stoffen die parasieten doden. Bij sommige diersoorten is bestrijding van

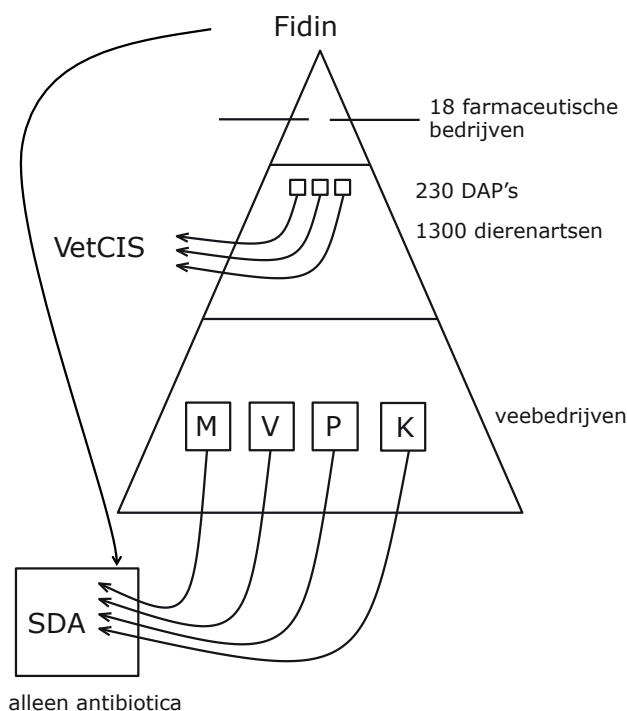
wormen relevant, net als bestrijding van insecten (vliegen, knutten, e.d.).

- **Pijnstillers:** officieel de 'Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs' (NSAID). Ontstekingsremmende geneesmiddelen.
- **Hormonen:** In de veehouderij worden o.a. vruchtbaarheidshormonen gebruikt om de fertiliteit van het dier te beïnvloeden. In deze studie komen alleen kort hormonen aan bod waar deze worden voorgeschreven door de dierenarts. Ook van nature scheiden dieren hormonen uit. Deze zijn niet meegenomen in deze studie.
- **Vaccins:** Een middel dat het lichaam stimuleert antistoffen aan te maken tegen een bepaalde ziektekiem. Deze nemen we niet mee in dit onderzoek. Vaccins zijn geïnactiveerde virussen. Deze worden niet als chemische stoffen beoordeeld (dit geldt zowel voor humane geneesmiddelen als voor diergeneesmiddelen). Het betreft eenmalige toediening in kleine hoeveelheden, daarom is ooit besloten dat het niet nodig is deze te beoordelen.
- **Hulpstoffen in geneesmiddelen:** deze stoffen hebben geen specifiek werkingsmechanisme en er wordt dan ook geen toxiciteit verwacht. (pers. med. Caroline Moermond, RIVM, 15 dec 2015).
- **Overige middelen:** naast de hierboven genoemde middelen zijn er nog allerlei middelen met specifieke werking, zoals middelen tegen (huid)schimmel, verdovende middelen, kalmerende middelen, middelen om een specifiek tekort aan te vullen, overige antimicrobiële middelen, etc. Deze bespreken we in dit rapport als 'restgroep' wanneer blijkt dat een bepaald middel uit deze groep veel wordt toegepast.

## 2.2 ORGANISATIESTRUCTUUR HANDEL EN GEBRUIK DIERGENEESMIDDELEN IN DE LANDBOUW

Figuur 1 schetst een samenvattend beeld van de organisatiestructuur van de handel in diergeneesmiddelen. Dit schema wordt hieronder verder toegelicht. Kader 1 geeft een overzicht van relevante partijen binnen de wereld van de diergeneesmiddelen in Nederland.

FIGUUR 1 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE HANDEL IN DIERGENEESMIDDELEN (M = MELKVEEBEDRIJVEN, V = VARKENSBEDRIJVEN, P = PLUIMVEEBEDRIJVEN, K = VLEESKALVERBEDRIJVEN, DAP = DIERENARTSENPRAKTIJK LANDBOUWHUISDIEREN. ZIE KADER 1 VOOR VETCIS, FIDIN, SDA).



Achttien farmaceutische bedrijven die diergeneesmiddelen produceren zijn verenigd in de brancheorganisatie FIDIN. Zij leveren (eventueel via de tussenhandel) diergeneesmiddelen aan circa 230 landbouwhuisdierenpraktijken. Deze dierenartsenpraktijken registreren welke middelen zij bij landbouwbedrijven uitschrijven. Voor een groot deel gaat dit via het centraal veterinair informatiesysteem VetCIS, maar er zijn ook enkele andere informatiesystemen. De informatie uit VetCIS (en de alternatieve informatiesystemen) betreffende het antibioticagebruik wordt 'doorgeleverd' aan de specifieke registratiesystemen die zijn ingericht voor de melkvee-, varkens-, pluimvee- en kalverhouderij. Specifiek zijn dit:

- **MediRUND:** registratie antibioticagebruik rundveehouderij. ZuivelNL is beheerder van deze database.
- **infoVarken en DGBase:** registratie antibioticagebruik varkenshouderij. VERIN is databeheerder van infoVarken.
- **InfoKalf:** registratie antibioticagebruik kalverhouderij. SKV (Stichting Kwaliteitsgarantie Vleeskalversector) is beheerder van deze database.
- **IKB-CRA:** registratie antibioticagebruik pluimveehouderij. AVINED is beheerder van deze database.

De Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDA) haalt de gegevens over het antibioticagebruik uit deze registratiesystemen, om zo het gebruik over de tijd heen te kunnen monitoren. Daarnaast maakt de SDA gebruik van verkoopcijfers van de FIDIN. Door verkoop- en gebruikscijfers naast elkaar te zetten, ontstaat een zo volledig mogelijk beeld van het daadwerkelijk antibioticagebruik.

## KADER 1

## RELEVANTE PARTIJEN, INSTITUTEN EN SYSTEMEN IN DE WERELD VAN DIERGENEESMIDDELEN IN NEDERLAND

BD	Bureau Diergeneesmiddelen. Het Bureau Diergeneesmiddelen beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, de risico's en de kwaliteit van diergeneesmiddelen. Zij zijn verantwoordelijk voor het toelatingsproces van diergeneesmiddelen. Het Bureau Diergeneesmiddelen bereidt de besluitvorming voor van de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen. Deze Commissie adviseert de Minister van Economische Zaken, die beleidsmatig en politiek verantwoordelijk is. Bureau Diergeneesmiddelen vormt onderdeel van het Agentschap CBG. Dit agentschap is onderdeel van het ministerie van VWS.
EMA	Europees Bureau voor de evaluatie van geneesmiddelen ( <i>European Medicines Agency</i> ). Als een handelsvergunning voor alle Europese lidstaten wordt aangevraagd, dan verloopt het toelatingsproces via de EMA.
RIVM	Het RIVM is betrokken bij de registratie van diergeneesmiddelen en het vaststellen van maximale residu limieten (MRLs) in dierlijke producten. Het RIVM voert voor het Bureau Diergeneesmiddelen een aantal onderdelen van de beoordeling uit, zoals de ecologische risicobeoordeling en de veiligheid voor de toepasser.
FIDIN	Branchevereniging van veterinaire farmacie in Nederland.
SDA	De Autoriteit Diergeneesmiddelen richt zich op het bevorderen van verantwoord gebruik van antibiotica in de dierhouderij door dierhouders en dierenartsen. Het is een onafhankelijke, normerende en toezichhoudende autoriteit. De SDA wordt deels gefinancierd vanuit het ministerie van EZ en deels door de veehouderijsectoren en de KNMvD.
VetCIS	Centraal Veterinair informatiesysteem. Praktijkmanagementsystemen van dierenartsen, veehouders en diergeneesmiddelenleveranciers kunnen op het systeem worden aangesloten. Dit maakt elektronische gegevensuitwisseling mogelijk.



KNMvD	De Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. Dit is de beroepsorganisatie van dierenartsen in Nederland. Zij behartigt de belangen van dierenartsen en bevordert de professionele ontplooiing.
MARAN	<i>Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands.</i> Dit is een nationaal programma met als doel het terugdringen van resistentie tegen antibiotica.

### 2.3 TOELATINGSREGISTRATIE EN MILIEUBEOORDELINGEN VAN DIERGENEESMIDDELEN

Bureau Diergeneesmiddelen verzorgt de beoordeling van een aanvraag voor registratie van een diergeneesmiddel als voorbereiding op een risico-baten analyse van de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen (CRD). Het bureau kijkt naar de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van het middel en naar de eventuele risico's voor mens, dier en milieu. Bij de registratieprocedures voor zowel de Nederlandse als Europese markt, zorgt Bureau Diergeneesmiddelen voor de administratieve begeleiding, de voortgangsbewaking, de financiële afwikkeling en de bewaking van de consistentie. Ook verzorgt het Bureau Diergeneesmiddelen de diergeneesmiddelenbewaking (d.w.z. het registreren van gemelde bijwerkingen) na registratie onder verantwoordelijkheid van de minister.

Alle diergeneesmiddelen moeten vanaf 2006 voor registratie een milieubeoordeling fase I doorlopen (EMEA, 2008). Als het middel alleen bestemd is voor niet-voedselproducerende dieren, wordt een fase II beoordeling niet nodig geacht. Fase I beoordeling geeft een schatting van de hoeveelheid diergeneesmiddel die in het milieu kan komen bij het aanbevolen gebruik (blootstelling). Dit wordt berekend volgens regels in de guideline (EMEA, 2008). Fase I beoordeling is een beslisboom, waarbij middelen waarvoor het risico gering wordt geacht afvallen (zoals middelen voor huisdieren). Voor deze middelen hoeft geen  $PEC_{soil}$ <sup>1</sup> berekend te worden. Als voor de overige middelen die waarde boven een triggerwaarde is, dient fase II uitgevoerd te worden. Er zijn enkele uitzonderingen, zoals antiparasitaire middelen, waarbij fase II altijd nodig is. Op basis van onder andere dosis, diergewicht en bodemfactoren wordt de verwachte concentratie berekend. Als die hoeveelheid een bepaalde waarde (een verwachte bodemconcentratie direct na toepassing mest  $PEC_{soil}$  van 100 µg/kg) overschrijdt, moet een Fase II beoordeling plaatsvinden. De fase II beoordeling (effect) beschrijft de lotgevallen van het diergeneesmiddel in het milieu en de effecten op organismen en eindigt met een risico-beoordeling. Alleen voor fase II moeten dus studies worden aangeleverd door de fabrikant.

De werkzame stoffen die als diergeneesmiddel worden toegepast, spelen soms ook een rol in andere beleidsdossiers. Zo staan er bijvoorbeeld op de KRW-lijst (Kaderrichtlijn Water) prioritaire stoffen die een groot risico vormen voor het watermilieu<sup>2</sup>. Bij deze toelatingsprocedure van diergeneesmiddelen wordt echter geen rekening gehouden met deze lijst. Op deze lijst staat o.a. cypermethrin; een stof die in de veehouderij kan worden gebruikt als antivliegenmiddel. Cypermethrin is een prioritaire stof met een MAC-MKN<sup>3</sup>  $6 \cdot 10^{-4}$  µg/l van en een JG-MKN<sup>4</sup> van  $8 \cdot 10^{-5}$  µg/l. De macrolideantibiotica erythromycine, claritromycine en azitromycine staan op de aandachtstoffenlijst van in de hele Unie te monitoren stoffen op het gebied van het waterbeleid. Van deze drie antibiotica is alleen erythromycine als diergeneesmiddel in Nederland geregistreerd.

1  $PEC_{soil}$  = predicted environmental concentration

2 Zie: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:NL:PDF> Bijlage I bevat een volledig overzicht van prioritaire stoffen op het gebied van het waterbeleid.

3 MAC-MKN = Maximaal Aanvaardbare Concentratie MilieuKwaliteitsNorm.

4 JG-MKN = JaarGemiddelde MilieuKwaliteitsNorm.

Informatie over de milieueigenschappen van (dier)geneesmiddelen die geleverd wordt voor de registratie ervan is niet volledig geheim. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CGB) kan een samenvatting van milieustudies van diergeneesmiddelen openbaar maken, zo concludeert het RIVM (Montfort en Keessen, 2007) op basis van o.a. het Verdrag van Aarhus. De fase I en fase II milieubeoordeling worden veelal echter niet openbaar gemaakt en het is ook niet duidelijk hoeveel van de geregistreerde middelen een of beide fases hebben doorlopen.

Montforts en Keessen (2007) pleiten voor een vrije toegang van waterbeheerders tot de eindpunten uit de fase II studies. Het RIVM stelt dat “Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen de eindpunten van de milieustudies openbaar mag maken. Deze informatie kan niet door concurrenten gebruikt worden voor registratie van een ander middel.” Tot nu toe gebeurt dit echter niet omdat het Ministerie van EZ deze informatie als vertrouwelijk beoordeelde. Recent is deze mening herzien en zal het Bureau Diergeneesmiddelen eindpunten van milieubeoordelingen gaan publiceren. De achterliggende studies behoren wel tot concurrentiegevoelige informatie.

# 3

## WERKWIJZE

In dit hoofdstuk beschrijven we de werkwijze binnen het project.

### 3.1 DATAVERZAMELING DIERGENEESMIDDELENGEBRUIK

Informatie over de omvang van het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland kan worden gehaald uit verkoopcijfers en uit gebruikscijfers. Om deze informatie te verkrijgen, hebben we de volgende stappen gezet:

- Er is een verzoek gedaan aan de FIDIN om inzicht in de landelijke afzetcijfers van diergeneesmiddelen. FIDIN heeft het verzoek afgewezen. Als argumentatie is hierbij aangegeven dat men vraagtekens plaatst bij de meerwaarde van generieke verkoopcijfers van hoeveelheden werkzame stoffen voor een goede inventarisatie van milieueffecten daarvan. Als tweede argument wordt genoemd dat verkoopcijfers op werkzame stof niveau niet worden geopenbaard vanwege de bedrijfsvertrouwelijkheid ervan (brief FIDIN 3 maart 2016. Zie bijlage 4).
- De Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDA) maakt jaarlijkse overzichten van het antibioticagebruik per farmacotherapeutische groep. SDA is gevraagd of deze informatie verder kan worden uitgesplitst naar de specifieke middelen. De SDA heeft deze gegevens, maar is niet eigenaar van de gegevens. Dat zijn de verschillende sectoren. Daarom hebben we hen gevraagd of we deze gegevens kunnen ontvangen voor deze studie. Reacties vanuit de dierhouderijsectoren waren:
  - De varkenshouderijsector: De sectorvertegenwoordigers vanuit de varkenshouderij hebben vanwege privacyoverwegingen geen toestemming gegeven antibioticagegevens (landelijk gebruik per middel) bij de SDA op te vragen, tenzij alle varkenshouders en dierenartsenpraktijken toestemming zouden geven deze data voor dit doel te gebruiken.
  - De melkveesector: men is terughoudend met het verschaffen van data als niet ook de data van andere sectoren en de verkoopcijfers beschikbaar zijn. Dit om te voorkomen dat een eenzijdig beeld ontstaat. Daarnaast is men terughoudend omdat men van mening is dat er snel verkeerde conclusies getrokken kunnen worden vanwege de complexiteit van het geheel (denk aan verschillen in wijze van toediening, het feit dat niet alle mest wordt aangewend op de plaats waar de mest wordt geproduceerd, enz.).
  - De pluimveesector: de werkgroep antibiotica in de pluimveesector heeft besloten dezelfde lijn te volgen als de andere sectoren.

Deze negatieve reacties vanuit de verschillende diersectoren heeft de mogelijkheden van het onderzoek sterk belemmerd.

- Een deel van de middelen is vrij verkrijgbaar, bijvoorbeeld omdat het middel (ook) als insecticide is toegelaten en als zodanig bij dieren mag worden gebruikt. Dit maakt het lastig een goed beeld van de omvang van het gebruik te krijgen. Om toch een beeld te krijgen welke middelen dit betreft, hebben we een adviseur melkveehouderij en een

adviseur varkenshouderij van DLV Advies gevraagd een kwalitatief overzicht te geven van de chemische middelen die op een melkvee- en varkensbedrijf worden gebruikt buiten de dierenarts om.

- Gegevensverzameling uit de literatuur. Verkaik et al. (2015) hebben het gebruik van diergeneesmiddelen in de schapenhouderij in beeld gebracht.
- In totaal zijn circa 25 dierenartsenpraktijken (DAP) in verschillende regio's benaderd met het verzoek toestemming te geven dat VetCIS ons informatie levert welke diergeneesmiddelen die betreffende DAP in de jaren 2012 t/m 2015 heeft uitgeschreven. Al deze dierenartsenpraktijken richten zich op landbouwhuisdieren. Binnen de totale groep van dierenartsen in de 25 praktijken bevinden zich melkvee-, varkens-, pluimveedierenartsen en daarnaast zijn ook enkele praktijken benaderd die vleeskalverbedrijven begeleiden en die paarden behandelen. VetCIS zou de gegevens vervolgens hebben kunnen leveren van de praktijken die hier toestemming voor gaven. Het bleek moeilijk dierenartsenpraktijken te vinden die mee wilden doen. Dit kwam mede doordat de KNMvD naar aanleiding van ons verzoek aan dierenartsenpraktijken het nieuwsbericht naar buiten bracht dat praktijken hier alleen aan mee mogen doen als zij toestemming hebben van alle betrokken veehouders. In eerste instantie was het doel per werkgebied van de betrokken waterschappen regiospecifieke gegevens te verzamelen. Omdat echter maar drie dierenartsenpraktijken medewerking hebben verleend, bleek dit niet mogelijk. Daarnaast bleek van één dierenartsenpraktijk om onduidelijke redenen geen informatie in VetCis te staan. De gegevens bleven dus beperkt tot twee dierenartsenpraktijken.

De gegevens van de twee dierenartsenpraktijken zijn gebruikt als basis voor een landelijke inschatting van de toepassing van de verschillende werkzame stoffen. De gegevens van de twee dierenartsenpraktijken geven voor de jaren 2012 t/m 2015 weer op welke dag, welk product aan welk doeldier is voorgeschreven.

Met behulp van een database van de FIDIN met informatie over de hoeveelheden werkzame stof in alle toegelaten diergeneesmiddelen, is de totale hoeveelheden gebruikte werkzame stof berekend. Om te komen tot een selectie van werkzame stoffen die mogelijk een probleem vormen voor de waterkwaliteit, hebben we drie benaderingen gekozen:

- Selectie van stoffen waarvan de grootste hoeveelheid in kg werkzame stof werd voorgeschreven;
- Selectie van stoffen die het vaakst (hoogst aantal dierbehandelingen) werd voorgeschreven;
- Selectie van stoffen die vanwege de aard van de stof (persistentie en binding aan bodemdeeltjes) een relatief grote kans hebben om uit te spoelen.

De resultaten worden verder toegelicht in hoofdstuk 4.

### 3.2 DATAVERZAMELING MILIEUEFFECTEN

In hoofdstuk 6 gaan we in op de milieuaspecten van diergeneesmiddelen. Voor drinkwaterbedrijven gaan de zorgen primair over vrachten en persistentie. Daarnaast speelt voor andere waterbeheerders de ecotoxicologische gevolgen voor het oppervlaktewater een rol. Om zowel over vrachten als over persistentie, kans op uitspoeling en ecotoxiciteit zoveel mogelijk informatie te verkrijgen, heeft de dataverzameling zicht gericht op de volgende onderdelen:

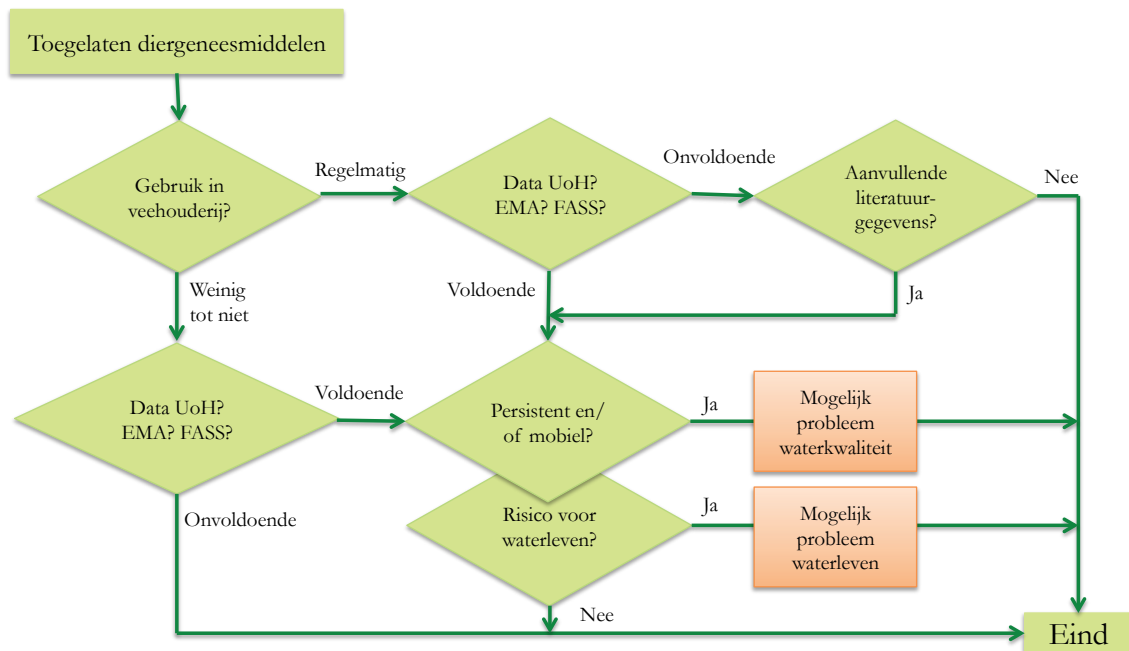
- 1 Aankoop van de database Diergeneesmiddelen van de University of Hertfordshire (UoH). Deze database bevat beperkte informatie over een aantal stoffen.
- 2 Voor 34 middelen die zijn toegelaten via een Centrale Europese procedure hebben we een verzoek ingediend bij EMA. 17 middelen betrof een toelating voor niet-voedselproducerende

dieren, 2 middelen betroffen vaccins en van 2 middelen was om andere redenen geen informatie beschikbaar. Van 13 andere middelen is informatie beschikbaar gekomen. Zeven middelen hiervan hebben een volledig fase I en fase II doorlopen (zie bijlage 3). Deze middelen worden maar beperkt toegepast in Nederland. In ieder geval zijn halofuginone en monepantel gebruikt door de twee dierenartsenpraktijken waar we informatie van beschikbaar hebben. Van de overige 6 middelen is aangegeven waarom de toetsing na fase I is gestaakt: waar bekend is de  $PEC_{Soil}$  gegeven.

- 3 De Zweedse medicijnindustrie publiceert van een deel van de humane geneesmiddelen de eindpunten op de website [www.fass.se](http://www.fass.se). Voor enkele veelgebruikte stoffen die zowel een humane als een veterinaire toepassing hebben, hebben we hier (een deel van de) eindpunten kunnen vinden. (Beperkte) informatie is beschikbaar voor 17 middelen, waarvan er enkele veel gebruikt worden in de Nederlandse veehouderij.
- 4 Een aantal stoffen die als diergeneesmiddelen zijn toegelaten hebben ook een toelating (gehad) als gewasbeschermingsmiddel. In ieder geval vijf van deze middelen worden ook gebruikt in de veehouderij. Van deze insecticiden zijn de eindpunten openbaar via het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb).
- 5 Voor 17 middelen die veel gebruikt worden in de veehouderij – en waar via bovenstaande routes geen info beschikbaar van was – hebben we via het ministerie van Economische Zaken een verzoek ingediend bij Bureau Diergeneesmiddelen. Juristen van het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) hebben aangegeven dat er mogelijkheden zijn het vrijgeven van de eindpunten te ondersteunen. BD zal in opdracht van het Ministerie van EZ bij nieuwe aanvragen de eindpunten in het public assessment report opnemen. Jaarlijks worden afspraken gemaakt tussen EZ en BD over de uit te voeren opdrachten. Het aanleveren van de eindpunten van al beoordeelde middelen past niet in de huidige opdracht zoals deze aan BD is verstrekt door EZ. Dit zou vereisen dat BD een aanvullende opdracht krijgt. Op het moment van afronden van dit rapport is door EZ nog geen besluit genomen over een mogelijke extra opdracht hiertoe.
- 6 Voor de belangrijkste werkzame stoffen waar informatie ontbreekt, hebben we gezocht in Pubchem (open chemistry database van the National Centre for Biotechnology Information). Zie: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 7 Individuele studies naar mobiliteit, persistentie en ecotoxiciteit van bepaalde middelen. In de 'bronnen' staat een totaal overzicht van alle literatuur die is geraadpleegd om met name informatie over gedrag in de bodem te verkrijgen van de meest gebruikte middelen waar deze informatie niet beschikbaar bleek via een van de bovengenoemde bronnen.

In figuur 2 staan de stappen die we binnen het project hebben gezet schematisch samengevat.

FIGUUR 2 FLOW CHART VAN STAPPEN DIE ZIJN GEZET BINNEN HET PROJECT. UOH = DATABASE VAN UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, EMA = DATA VAN EUROPEAN MEDICINES AGENCY, FASS = DATA VAN DE ZWEEDESE MEDICIJNINDUSTRIE



# 4

## OMVANG VAN HET GEBRUIK VAN DIERGENEESMIDDELEN

In dit hoofdstuk geven een inschatting van de omvang van het diergeneesmiddelengebruik in Nederland. In de volgende paragrafen bespreken we de resultaten apart voor antibiotica (paragraaf 4.2.), antiparasitaire middelen (paragraaf 4.3.) en 'overige middelen' (paragraaf 4.4.). Binnen iedere paragraaf komende de verschillende diersectoren aan bod. Paragraaf 4.5. gaat apart in op diergeneesmiddelen die vrij verkrijgbaar zijn. Tenslotte vergelijken we in paragraaf 4.6. dit gebruik met het gebruik van deze werkzame stoffen voor andere doeleinden, zoals gewasbescherming en als humaan geneesmiddel.

### 4.1 BESCHRIJVING VAN DE DATASET

De twee dierenartsenpraktijken (met meerdere dierenartsen) die medewerking verleenden, begeleiden vooral melkveebedrijven. Enkele dierenartsen in de twee praktijken zijn ook varkens- en paardendierenarts. Een klein deel van de aangeleverde gegevens betreft dan ook de varkens- en paardenhouderij. Helaas ontbreekt informatie over het gebruik in de pluimvee- en vleeskalverhouderij. De twee dierenartsenpraktijken hebben in de periode 2012 t/m 2015 gezamenlijk ruim 46.000 maal een medicijn voorgeschreven. Dit betreft deels voorschriften voor één behandeling van één dier, maar het bevat ook voorschriften van grotere verpakkingen voor meerdere dieren en/of meerdere behandelingen. Een van de dierenartsenpraktijken bevindt zich in het midden van het land, begeleidt melkveebedrijven met in totaal circa 9.000 melkkoeien en heeft totaal 32.000 maal een product voorgeschreven (grotendeels voor rundvee, maar deels ook voor andere diersoorten). De andere dierenartsenpraktijk bevindt zich in het noorden van het land, begeleidt 7.500 melkkoeien en heeft ruim 14.000 maal een product voorgeschreven. Uitgesplitst naar werkzame stoffen betrof dit:

- Melkveehouderij: 105 verschillende werkzame stoffen
- Varkenshouderij: 33 verschillende werkzame stoffen
- Schapen: 63 verschillende werkzame stoffen
- Geiten: 33 werkzame stoffen
- Paarden: 20 verschillende werkzame stoffen.

In totaal zijn door zeven verschillende dierenartsen van de twee dierenartsenpraktijken 115 verschillende werkzame stoffen voorgeschreven. Deze dierenartsen kwamen op melkveebedrijven met in totaal circa 16.500 melkkoeien. Daarnaast behandelden enkele dierenartsen ook paarden en schapen en begeleiden zij ook enkele varkensbedrijven. Omdat het slechts twee dierenartsenpraktijken betreft, vormen de gegevens niet meer dan een eerste indicatie. Het is niet uit te sluiten dat het voorschrijfgedrag van dierenartsen verschilt tussen individuele dierenartsen (individuele voorkeuren voor bepaalde middelen kunnen hier bijvoorbeeld een rol spelen), en/of tussen regio's. Zo kan bijvoorbeeld het gebruik van antiparasitaire

middelen verschillen tussen regio's, vanwege de situatie in die specifieke regio. De gegevens van de twee dierenartsenpraktijken laten onderlinge verschillen zien. In deze studie gaan we niet in op deze verschillen (omdat het niet duidelijk is wat de oorzaak is van deze verschillen), maar behandelen we de dataset als één grote dataset.

In Bijlage 1 staan de berekeningen toegelicht om een inschatting te maken van het gebruik op landelijke schaal. De resultaten van deze berekeningen worden in de volgende paragrafen besproken. Hierbij worden niet de absolute waarden vermeld, omdat de onzekerheidsmarge hieromheen groot is.

#### 4.2 ANTIBIOTICAGEBRUIK IN DE VEEHOUDERIJ

Tabel 1 geeft het totaalbeeld van het gebruik van antibiotica in kg werkzame stof volgens gegevens van de SDA. Daarnaast geeft ook het aantal dierdagdoseringen (Defined Daily Dose Animal, DDDA) een beeld van het gebruik<sup>5</sup>. In 2015 werd in:

- de varkenshouderij gemiddeld 9,05 DDDA/dierjaar antibiotica gebruikt;
- in de kalverhouderij 22,05;
- de rundveehouderij 2,38; en
- de vleeskuikenhouderij 14,59 DDDA/dierjaar (SDA, 2016).

Een stof waarbij een relatief lage hoeveelheid nodig is om effectief te zijn, kan bij het totaalverbruik niet opvallen, terwijl op basis van het aantal dierdagdoseringen kan blijken dat dit een product is dat veel wordt gebruikt. In de tabel staat per diersector een waarde vet afgedrukt. Dit is de farmacotherapeutische groep met het hoogste aantal dierdagdoseringen. Deze middelen zijn dus frequent toegepast. Opvallend is dat binnen de rundveehouderij de penicillines het hoogste aantal dierdagdoseringen heeft, maar dat de tetracyclines in totaal in kg werkzame stof hoger uitkomen. Dit komt doordat de dagdosering tetracycline hoger is dan de dagdosering penicilline. Ook voor de trimethoprim/sulfonamides geldt dat de dagdoseringen hoog zijn. Met deze stoffen zijn minder behandelingen uitgevoerd dan met penicilline (MARAN, 2015). Maar door de hoge doseringen ligt het totaal aan gebruikte hoeveelheid werkzame stof op eenzelfde niveau.

5 Definitie DDDA = De som van de behandelbare kilogrammen in een diersector over een jaar, gedeeld door het gemiddeld aantal kilogrammen dier in een diersector aanwezig. 'Behandelbare kilogrammen' is hierbij gedefinieerd als het aantal kilogrammen van een bepaalde diersoort die per massaeenheid antibiotica kan worden behandeld op basis van de in de bijsluiters vermelde informatie (SDA, 2016).



**TABEL 1** VERDELING ANTIBIOTICUMGEBRUIK IN KG WERKZAME STOF OVER DIERSECTOREN VOOR VERSCHILLENDE FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEPEN (VERBRUIKSCIJFERS OP BASIS VAN LEVERREGELS) EN VERKOOPCIJFERS IN 2015. VET GEDRUKTE CIJFERS ZIJN DE STOFFEN MET HET HOOGSTE AANTAL DDDA PER DIERSOORT (BRON: SDA, 2016).

Groep	Varkens	Kalveren	Rundvee*	Vleeskuikens	Kalkoen	Totaal	Verkoopcijfers
Amfenicolen	974	2.557	1.263	0	0	4.794	4.564
Aminoglycosiden	39	214	193	73	26	544	1.210
Cefalosporines 1e en 2e g.	0	0	18	0	0	18	508
Cefalosporines 3e en 4e g.	0	0	1	0	0	1	11
Chinolonen	270	1.644	180	1.404	5	3.502	3.818
Combinaties van antibiotica	755	17	938	269	0	1.979	2.923
Fluorochinolonen	0	14	15	33	62	125	388
Macroliden/lincosamiden	6.542	14.256	2.972	1.090	686	25.546	22.265
Overig	0	0	0	0	0	0	475
Penicillines	15.868	7.996	<b>5.104</b>	<b>7.344</b>	1.345	37.657	42.967
Pleuromutilines	604	0	0	0	11	615	775
Polymyxines	1.197	136	39	10	12	1.395	1.935
Tetracyclines	<b>33.842</b>	<b>27.963</b>	6.858	1.416	<b>1.330</b>	71.410	81.896
Trimethoprim/sulfonamiden	17.572	8.822	6.001	2.247	300	34.941	41.930
<b>Totaal</b>	<b>77.664</b>	<b>63.616</b>	<b>23.582</b>	<b>13.886</b>	<b>3.778</b>	<b>182.525</b>	<b>205.665</b>

\* Rundvee = melkvee, opfok, zoogkoeien, vleesstieren

Om inzicht te hebben in de mogelijke gevolgen voor de waterkwaliteit, is een verdere uitsplitsing naar de verschillende werkzame stoffen per farmacotherapeutische groep noodzakelijk. MARAN (2015) zegt hierover het volgende:

- 41% van de verkopen van de tetracyclines voor veterinair gebruik (voor alle diersoorten) in 2014 betreft doxycycline.
- Amoxicilline vertegenwoordigt 40% van de penicillines. Andere belangrijke penicillines zijn ampicilline en benzylpenicilline. Gedrieën vormen zij 90% van de penicillines.

Op basis van de gegevens van twee dierenartsenpraktijken komen we tot het overzicht in tabel 2 van belangrijkste werkzame stoffen in antibiotica per diergroep. De gebruiksgegevens van 2012 t/m 2015 zijn op basis van het aantal melkkoeien binnen de betrokken dierenartsenpraktijken omgerekend naar een schatting van het totaal gebruik van alle melkkoeien in Nederland gemiddeld per jaar (zie bijlage 1). De onzekerheid rondom deze schatting is groot, omdat het gebaseerd is op data van slechts twee dierenartsenpraktijken die in totaal 16.500 melkkoeien behandelen. Om die reden geven we hier alleen de rangschikking van meest gebruikte middelen in de melkveehouderij. De meest gebruikte middelen staan bovenaan. Uit zowel de gegevens van SDA (2016) als uit de gegevens van de twee dierenartsenpraktijken komt naar voren dat penicillines en tetracyclines de belangrijke antibiotica in de rundveehouderij zijn.

TABEL 2

DE 25 MEEST GEBRUIKTE ANTIBIOTICA (IN KG WERKZAME STOF) IN MELKVEE- (MELKKOEIEN EN JONGVEE), VARKENS- EN SCHAPENHOUDERIJ, GERANGSCHIKT VAN MEEST GEBRUIKTE FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEPEN BINNEN DE MELKVEEHOUDERIJ VAN 2012 T/M 2015. OOK BINNEN EEN GROEP STAAT DE BIJ MELKVEE MEEST GEBRUIKTE BOVENAAN. (GEGEVENS VAN MELKVEE- EN VARKENSHOUDERIJ GEBASEERD OP DATASET VAN TWEE DIERENARTSENPRAKTIJKEN. GEGEVENS SCHAPENHOUDERIJ GEBASEERD OP VERKAIK ET AL., 2015).

Werkzame stof	Melkvee	Varkens	Schapen
<b>Penicillines</b>			
Procaïnebenzylpenicilline	X	X	
Ampiciline	X	X	X
Penethamaat hydrojodide	X		
Amoxicilline	X	X	
Benzylpenicillinekalium	X		
<b>Tetracyclines</b>			
Oxytetracycline	X	X	X
Tetracycline	X		
Doxycycline	X		
Chloortetracycline(hydrochloride)	X	X	X
Oxytetracyclinehydrochloride		X	
<b>Trimethoprim/sulfonamides</b>			
Sulfadoxine	X	X	
Sulfadiazine*	X		
Trimethoprim	X	X	
Sulfamethoxazol		X	
<b>Combinatie</b>			
Cloxacilline	X		
Dihydrostreptomycine	X	X	
<b>Amfenicolen</b>			
Florfenicol	X		
<b>Aminoglycosiden</b>			
Neomycine	X	X	X
Kanamycine	X	X	
<b>Monensin</b>			
Monensin	X		
<b>Macroliden/lincosamiden</b>			
Tylosine	X	X	
lincomycine	X		X
Tilmicosine	X		
<b>Cefalosporines 1e en 2e generatie</b>			
Cefalexine	X	X	
<b>Pleuromutilines</b>			
Tiamuline		X	

\* sulfadiazine werkt ook antiparasitair

Verkaik et al. (2015) geven een overzicht van het gebruik van diergeneesmiddelen in de schapenhouderij. Hieruit blijkt dat het antibioticagebruik in deze sector laag is. De gemiddelde dierdagdosering voor antibioticagebruik in de schapenhouderij bedroeg in 2013 0,87 DDDA/dierjaar. Meest gebruikte antibiotica in de schapenhouderij zijn oxytetracycline, chloortetracyclinehydrochloride, neomycine, benzylpenicilline, lincomycine, spectinomycine of ampicilline.

Ook in de paardenhouderij is het antibioticagebruik laag en wordt alleen curatief en per individueel paard voorgeschreven, zo blijkt uit de voorgeschreven middelen voor paarden. Dit beeld is mondeling bevestigd door een paardendierenarts.

Sommige middelen worden relatief vaak voorgeschreven maar bevatten lage hoeveelheden werkzame stof en komen daardoor niet voor in bovenstaande overzichten. We hebben voor de 20 meest uitgeschreven middelen in de melkveehouderij gekeken welke werkzame stoffen hierin voorkomen (zie tabel in bijlage 2). Hieruit kwam geen antibioticum naar voren dat nog niet is vermeld in tabel 2.

De milieuaspecten van de 25 antibiotica in tabel 2 bekijken we nader in hoofdstuk 6.

### 4.3 GEBRUIK VAN ANTIPARASITAIRE MIDDELEN IN DE VEEHOUDERIJ

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de antiparasitaire middelen die als belangrijkste werkzame stof naar voren zijn gekomen uit de gegevens van de twee meewerkende dierenartsenpraktijken voor de melkveehouderij, de varkenshouderij en de paardenhouderij. De gegevens over de schapenhouderij zijn ook uit deze dataset afkomstig en aangevuld met informatie van Verkaik e.a. (2015). In bijlage 1 staan de berekeningen op basis waarvan deze tabel is opgesteld. Een ruwe schatting is dat triclabendazol het meest voorgeschreven antiparasitaire middel in de melkveehouderij is, en dat hiervan enkele honderden kilogrammen werkzame stof per jaar worden gebruikt in de totale Nederlandse melkveehouderij.

De meest gebruikte middelen zijn (tabel 3):

- Triclabendazol is een middel ter bestrijding van leverbot
- Oxyclozanide is ook een middel tegen leverbot
- Oxfendazol is een ontwormingsmiddel (maag-, darm- long- en lintwormen)
- Amitraz is een middel tegen schurft en luis bij runderen en varkens.
- Ivermectine, doramectine en *eprinomectine* behoren tot de groep van de avermectines. Dit is een groep middelen tegen parasitaire wormen.
- Clorsulon wordt ingezet tegen de volwassen vormen van parasitaire platwormen in vee.
- Enilconazol is een diergeneesmiddel ter bestrijding en behandeling van huidziekten, schimmels en ringworm.
- Deltamethrin is een insecticide met een breed toepassingsgebied.

Een veel gebruikt antiparasitair middel is sulfadiazine. Dit middel staat genoemd onder antibiotica, omdat het zowel een antibioticum is als een antiparasitaire werking heeft. In deze tabel staat het daarom niet meer aangegeven.

TABEL 3

SCHATTING VAN HET GEBRUIK VAN ANTIPARASITAIRE MIDDELEN IN NEDERLAND, GERANGSCHIKT OP BASIS VAN HOEVEELHEID TOEGEPASTE WERKZAME STOF IN DE MELKVEEHOUDERIJ IN 2012 T/M 2015. (GEGEVENS MELKVEE-, VARKENS- EN PAARDENHOUDERIJ ZIJN GEBASEERD OP DE DATASET VAN TWEE DIERENARTSENPRAKTIJKEN. GEGEVENS OVER DE SCHAPENHOUDERIJ IDEM, AANGEVULD MET GEGEVENS VAN VERKAIK ET AL., 2015).

Werkzame stof	Melkvee	Varkens	Paarden	Schapen
Triclabendazol	X			X
Oxyclozanide	X			
Oxfendazol	X			X
Amitraz	X			
Ivermectine	X	X	X	
Clorsulon	X	X		
Eprinomectine	X			
Enilconazol	X			
Deltamethrin	X			
Dimpylaat	X			X
Moxidectine	X		X	X
Mebendazol	X			X
Doramectine	X	X		X
Levamisol	X	X		
Fenbendazol	X	X		
Diclazuril	X			X
Pyrantelembonaat			X	
Praziquantel			X	
Flubendazol		X		

Verkaik et al. (2015) geven inzicht in het gebruik van antiparasitaire middelen in de schapenhouderij. Hieruit blijkt een gemiddeld gebruik in 2013 van 2,53 DDDA van middelen tegen inwendige parasieten. Dit wil zeggen dat elke schaapeenheid (elke 75 kg schaaap) gemiddeld 2,53 keer werd behandeld in 2013, omdat alle middelen enkelvoudige doseringen betreft (1 dag behandelen). Dertien procent van de schapenhouders hebben de schapen in 2013 geen antiparasitair middel gegeven. De 87% schapenhouders die de dieren wel behandelde, deed dit gemiddeld 2,76 keer. De schapenhouder die zijn schapen het vaakst behandelde, gaf 9,93 dierdagdoseringen per jaar. De meest gebruikte middelen zijn:

- Moxidectine (middel: Cydectin).
- Diclazuril (middel: Vecoxan, een middel tegen coccidiose)
- Doramectine (middel ECTOMAX)
- Oxfendazol (middel: Bovex).

Ook in de paardenhouderij wordt veel gebruik gemaakt van ontwormingsmiddelen. Uit de gegevens van een van de twee dierenartsenpraktijken waarvan gegevens beschikbaar zijn gemaakt voor dit project, blijkt dat het vooral gaat om ivermectine, en daarnaast ook moxidectine, pyrantelembonaat en praziquantel. Dit is vermeld in tabel 3. In hoofdstuk 6 gaan we nader in op de milieueffecten van de in de tabel genoemde middelen.

#### 4.4 GEBRUIK VAN OVERIGE DIERGENEESMIDDELEN IN DE VEEHOUDERIJ

Tabel 4 geeft aan welke werkzame stoffen van 'overige diergeneesmiddelen' door de twee dierenartsenpraktijken zijn voorgeschreven in de periode 2012 t/m 2015 op melkvee- of varkensbedrijven. Het meest gebruikte middel (in kg werkzame stof) in de melkveehouderij staat bovenaan in de tabel. In bijlage 1 staan de berekeningen op basis waarvan deze tabel is opgesteld. Helaas is geen informatie beschikbaar over het gebruik van 'overige middelen' bij paarden en schapen.

TABEL 4

GEBRUIKTE 'OVERIGE DIERGENEESMIDDELEN' IN NEDERLAND OVER DE PERIODE 2012 T/M 2015 (DE IN DE MELKVEEHOUDERIJ MEEST GEBRUIKTE MIDDELEN, IN KG WERKZAME STOF, STAAN BOVENAAN) IN DE MELKVEE- EN VARKENSHOUDERIJ OP BASIS VAN GEGEVENS VAN TWEE DIERENARTSENPRAKTIJKEN.

Werkzame stof	Melkvee	Varkens
Bismuth subnitraat	X	
Natirumsalicylaat	X	
Metamizol-natrium	X	
Pentobarbital	X	X
Meloxicam	X	X
Toltrazuril	X	X
Ketoprofen	X	X
Carprofen	X	
Butafosfan	X	
Flunixin	X	
Procainehydrochloride	X	
Lidocaine	X	

De belangrijkste 'overige diergeneesmiddelen' zijn:

- Bismuth subnitraat, een droogzetter in de melkveehouderij. Het wordt in de speen gebracht om het tepelkanaal af te sluiten, om te voorkomen dat een bacteriële infectie kan optreden. Deze 'teatsealer' zorgt dankzij een taaie pasta voor een interne plug die pas uitgemolken wordt bij de eerste melkbeurt na afkalven.
- Natriumsalicylaat, een ontstekingsremmer
- Metamizol-natrium, meloxicam, carprofen, flunixin en ketoprofen zijn pijnstillers
- Butafosfan: middel om fosfaattekort bij dieren aan te vullen als dieren last hebben van ketose (slepde melkziekte; een negatieve energiebalans, voornamelijk optredend aan het begin van de lactatie)
- Pentobarbital is een barbituraat, d.w.z. een slaapmiddel, kalmeringsmiddel of middel om een dier te euthanaseren.
- Procainehydrochloride is een anestheticum.
- Toltrazuril is een middel tegen coccidiose bij kalveren.
- Lidocaine is een lokaal verdovend middel.

Kijken we welke 20 middelen het vaakst zijn voorgeschreven door de twee dierenartsenpraktijken in de melkveehouderij in de periode 2012 t/m 2015 (zie de tabel in bijlage 2), dan komen nog enkele werkzame stoffen naar voren die niet in voorgaande overzichten (op basis van hoeveelheid werkzame stof) zijn genoemd. Deze middelen worden dus in relatief lage doseringen toegepast. Dit zijn:

- Oxytocine (NB. Dit wordt niet in gewichtseenheid weergegeven, maar in de Internationale Eenheid (I.E.). Dit is een maateenheid gebaseerd op gemeten biologische activiteit). Dit is een hormoon dat o.a. wordt gebruikt als bij melkvee de nageboorte niet vanzelf los komt na het afkalven of als er sprake is van een beginnende mastitis (uierontsteking). Het hormoon stimuleert het samentrekken van de baarmoeder en het laten schieten van de melk.
- Brotizolam (werkzame stof in Mederantil) is een middel om de eetlust op te wekken.
- Xylazine (werkzame stof in Sedamun) is een anestheticum dat o.a. wordt gebruikt bij het onthoornen van kalveren en koeien.
- Dexamethason (werkzame stof in Rapidexon): behandeling van primaire ketose (acetone-mie of slepde melkziekte) en inleiding van het afkalven.
- Cloprostenol (werkzame stof in Estrumate). Dit is een hormoon dat wordt gebruikt voor oestrussynchronisatie, partusinductie of bij baarmoederontsteking.

In hoofdstuk 6 bespreken we de milieueffecten van deze middelen.

#### 4.5 MIDDELEN DIE WORDEN VERKREGEN BUITEN DE DIERENARTS OM

Zoals we in paragraaf 2.1. hebben toegelicht, is een deel van de diergeneesmiddelen vrij verkrijgbaar, dus zonder tussenkomst van een dierenarts. Het is moeilijk de omvang van het gebruik van deze middelen in beeld te brengen, omdat dit via verschillende kanalen kan worden ingekocht en niet wordt geregistreerd. Daarnaast is een deel van de middelen, zoals bepaalde ontwormingsmiddelen, geregistreerd als URA-middel. Deze middelen mogen door andere bedrijven dan de dierenarts worden geleverd. Hiervoor is wel een recept van een dierenarts nodig, maar doordat middelen vervolgens via andere kanalen worden aangevoerd, wordt dit mogelijk niet volledig ingevoerd in VetCIS.

Om toch enig beeld te krijgen van dit gebruik, hebben we een adviseur melkveehouderij en een adviseur varkenshouderij van DLV Advies gevraagd een (kwalitatief) overzicht te maken van gebruikte middelen. Dit overzicht staat weergegeven in tabel 5. Hierbij kijken we ook 'over de grens' van de diergeneesmiddelen, zoals reinigings- en desinfectiemiddelen. In de volgende hoofdstukken, waarin we naar de mogelijke gevolgen voor waterleven kijken, laten we deze middelen buiten beschouwing.

Kijken we naar de middelen die worden gebruikt voor vliegen- en ongediertebestrijding en dierhuidmiddelen, dan zien we deels dezelfde middelen die ook door dierenartsen worden voorgeschreven (zoals ivermectine en deltamethrin), deels zien we ook andere middelen, zoals als biociden geregistreerde middelen (waaronder bijvoorbeeld bromadiolon).

Alle vruchtbaarheidshormonen hebben de status UDD of UDA en zijn dus alleen met tussenkomst van de dierenarts te verkrijgen. Deze zijn dan ook niet opgenomen in tabel 5. De zeer specifieke effecten van hormonen op waterkwaliteit en waterleven, zijn in deze studie buiten beschouwing gelaten.

**TABEL 5** WERKZAME STOFFEN DIE WORDEN GEBRUIKT IN DE MELKVEEHOUDERIJ EN DE VARKENSHOUDERIJ EN DIE DEELS VRIJ VERKRIJGBAAR ZIJN, DEELS URA-MIDDELEN BETREFFEN EN DEELS GEREGEREERD STAAN ALS BIOCIDEN (BRON: PERS. MED. DLV).

Toepassing	Melkveehouderij	Varkenshouderij
Reiniging	chloor, zuren, waterstofperoxide	Zuren
Desinfectie	Glutaaraldehyde	o.a. formaline, chloor
Ongediertebestrijding		o.a. bromadiolon, difethialon
Vliegenbestrijding	Deltamethrin, azamethiphos, pyrethrinen, piperonylbutoxide, permethrin en alfa-cypermethrin	Cyromazine
Klauwverzorging	formaline, kopersulfaat (bij uitzondering), glutaaraldehyde, Alkyldimethylbenzylammoniumchloride, chloortetracycline	n.v.t.
Speendesinfectie	jodium, chloorhexidine	
Dierhuidmiddelen	ivermectine, deltamethrin, thymol, benzocaine, zinkoxide, permethrin	

#### 4.6 GEBRUIK VAN WERKZAME STOFFEN OP ANDERE TERREINEN

De werkzame stoffen in diergeneesmiddelen die in voorgaande paragrafen zijn behandeld, worden (deels) ook gebruikt op andere terreinen, zoals voor de behandeling van kleine huisdieren, in de humane geneeskunde en/of als gewasbeschermingsmiddel in de akker- en/of

tuinbouw. In deze paragraaf geven we een beeld hoe dit gebruik als diergeneesmiddel in de veehouderij zich verhoudt tot het gebruik op deze andere terreinen.

#### 4.6.1 VERGELIJKING MET GEBRUIK VAN HUMANE GENEESMIDDELEN

Humane geneesmiddelen worden via het effluent van rioolafvalwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) op het oppervlaktewater geloosd. Dit is voor het overgrote deel afkomstig uit woonwijken.

Daarnaast komt jaarlijks tenminste 100 ton geneesmiddelen via de grote rivieren Nederland in en spoelt vervolgens uit naar de Noordzee (STOWA/KWR, 2013). Tabel 6 en figuur 4 geven het totale gebruik van antibiotica in de humane en veterinaire sector weer voor de verschillende farmacotherapeutische groepen. Amoxicilline is een belangrijke penicilline in de humane sector (SFK, 2015). Uit de tabel blijkt dat het totale gebruik van antibiotica door de Nederlandse veehouderij circa 4 maal zo groot is als het totale humane gebruik. Welke gevolgen dit heeft voor de waterkwaliteit, en hoe groot het belang van het humane gebruik is ten opzichte van het veterinair gebruik is echter hieruit niet af te leiden. Humane geneesmiddelen komen via een compleet andere emissieroute in het water terecht dan diergeneesmiddelen. Veel is nog onbekend over de emissieroute van diergeneesmiddelen, waardoor onduidelijk is welk deel van de middelen uiteindelijk in het grond- en/of oppervlaktewater terecht komt.

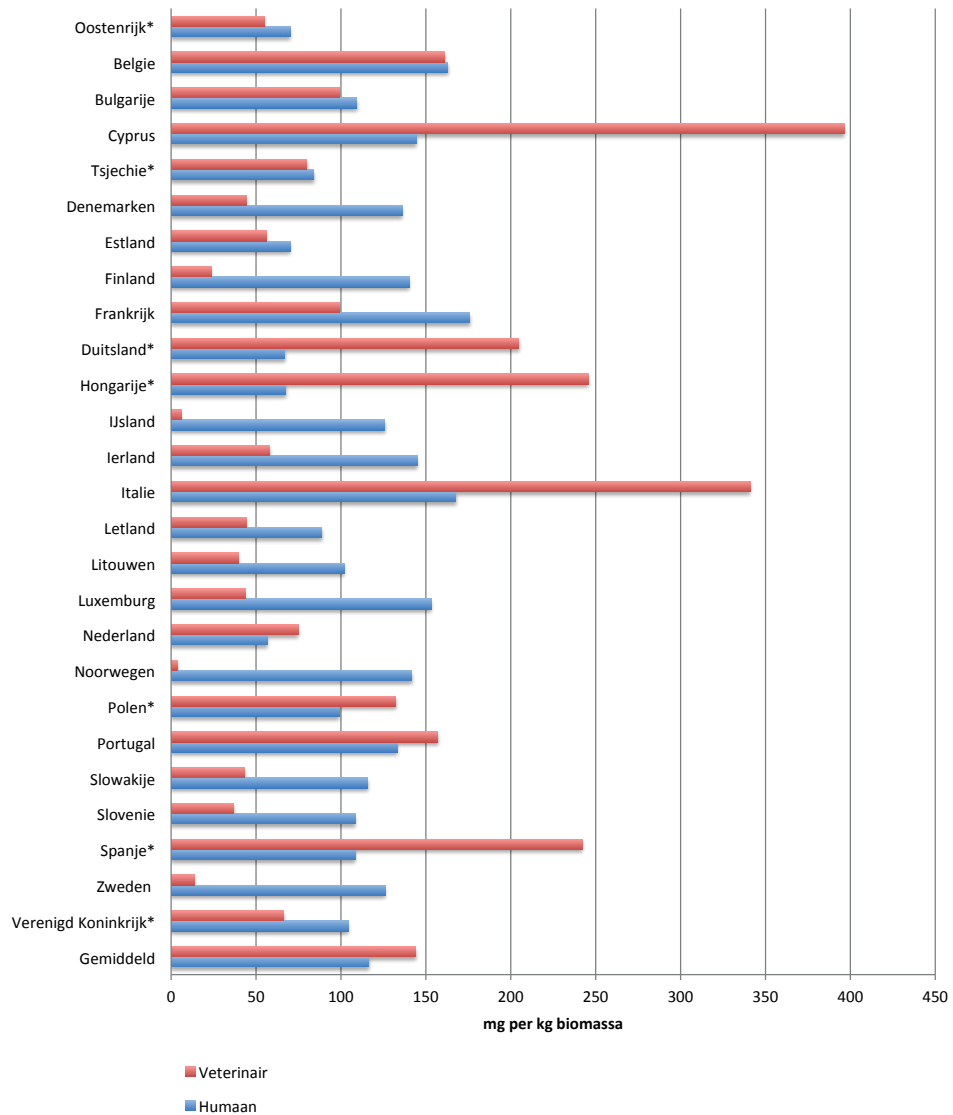
Kader 2 gaat nader in op het gebruik van antibiotica Europabreed.

#### KADER 2

##### HUMAAN EN VETERINAIR GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN EUROPA

In een studie van ECDC/EFSA/EMEA (2015) wordt zowel het humaan gebruik als veterinair gebruik in verschillende Europese landen in 2012 weergegeven (zie figuur 3). Daaruit blijkt dat het humaan gebruik van antibiotica per kg lichaamsgewicht in Nederland het laagst is van alle EU-landen; 56,7 mg/kg lichaamsgewicht in Nederland, terwijl dit EU-breed 116,4 mg/kg is. Ook het veterinair gebruik lag in 2012 in Nederland (veel) lager dan gemiddeld (74,9 mg/kg levend gewicht tegenover 144,0 mg/kg EU-breed).

FIGUUR 3 GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA (IN MG/KG BIOMASSA) HUMAAN EN VETERINAIR IN 26 EU-LANDEN IN 2012 (BRON: ECDC/EFSA/ EMEA, 2015). (\*: GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN HUMANE SECTOR ALLEEN GEBASEERD OP GEBRUIK IN EERSTELIJNS ZORG. GEGEVENS OVER GEBRUIK IN ZIEKENHUIZEN ONTBREKEN HIER)



Uit cijfers van de SDA (2016) blijkt dat tussen 2012 en 2015 het veterinair gebruik in Nederland verder is afgenomen (met circa 17%). Gezien de grote veedichtheid van Nederland blijft dit echter wel een belangrijke bron. Binnen de veehouderij vormen antibiotica qua gebruikte hoeveelheden de grootste groep. In de humane sector is dit niet het geval. Uit de GIP databank ([www.GIPdatabank.nl](http://www.GIPdatabank.nl)) blijkt dat het humaan gebruik van antibiotica <1% van het totaal humaan geneesmiddelengebruik is (uitgedrukt in DDD, defined Daily Dose).

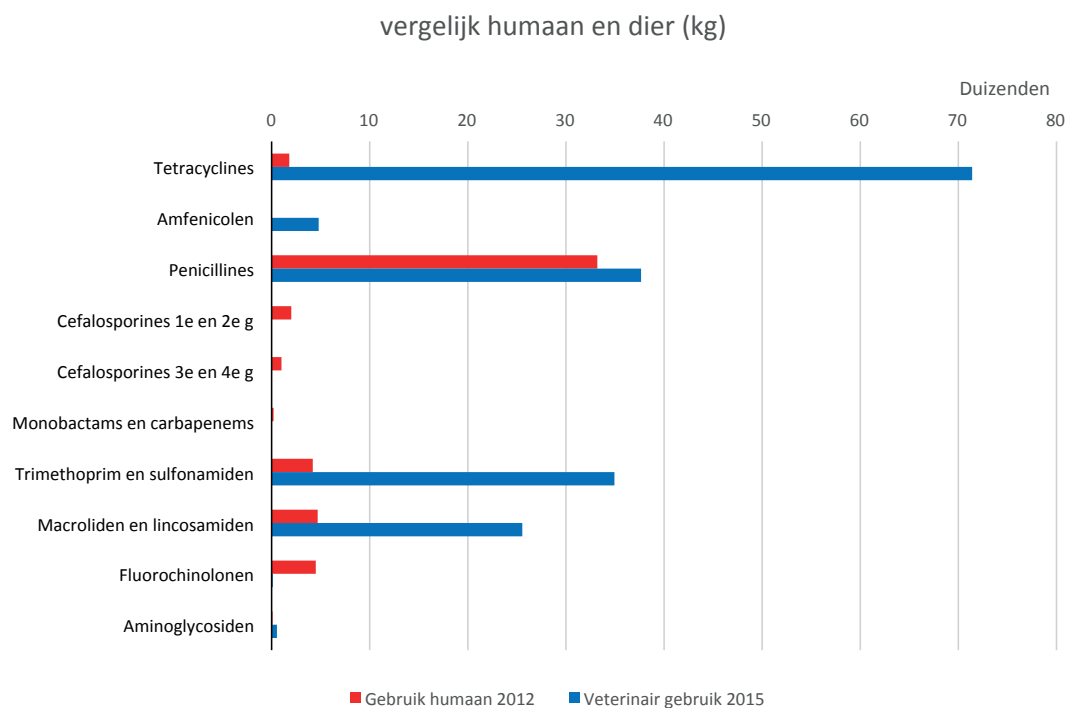
Zowel voor humaan gebruik als voor veterinair gebruik geldt dat de verschillen tussen landen groot zijn. Het humaan gebruik verschilt gemiddeld tussen landen van 56,7 mg/kg lichaamsgewicht (in Nederland) tot 175,8 mg/kg in Frankrijk. Veterinair varieert dit van 3,8 mg/kg in Noorwegen tot 396,5 mg/kg levend gewicht op Cyprus.



**TABEL 6** GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN KG IN DE HUMANE EN VETERINAIRE SECTOR IN NEDERLAND ALS GEHEEL. BRON: ECDC/EFSA/EMEA (2015) VOOR HUMAAN GEBRUIK EN SDA (2016) VOOR VETERINAIR GEBRUIK.

Groep	Gebruik humaan in 2012	Veterinair gebruik (zie ook tabel 1) in 2015
Tetracyclines	1.800	71.410
Amfenicolen	0	4.794
Penicillines	33.200	37.657
Cefalosporines 1e en 2e g	2.000	18
Cefalosporines 3e en 4e g	1.000	1
Monobactams en carbapenems	200	
Trimethoprim	1.100	34.941 (totaal incl. sulfonamiden)
Sulfonamiden	3.100	
Macroliden	3.400	25.546 (totaal incl. lincosamiden)
Lincosamiden	1.300	
Fluorochinolonen	4.500	125
Aminoglycosiden	100	544
<b>TOTAAL</b>	<b>54.500</b>	<b>182.525</b>
Verkoopcijfers FIDIN		205.665

**FIGUUR 4** GEBRUIK ANTIBIOTICA HUMAAN EN VETERINAIR IN 1.000 KG (WAARDEN IDEM TABEL 6).



In de cijfers voor veterinair gebruik is het gebruik van rundvee (incl. vleeskalveren), varkens en pluimvee opgenomen. Andere diersoorten (schapen, geiten, paarden, kleine huisdieren) ontbreken. Via andere onderzoeken is hier wel informatie over beschikbaar. Ook de verkoopcijfers geven hier inzicht in (zie laatste rij tabel 6). De totale verkoop van antibiotica voor veterinaire doeleinden (ruim 207.000 kg) ligt circa 10% hoger dan de som van het verbruik in de genoemde sectoren (ruim 190.000 kg). Dit kan worden verklaard door het antibiotica-gebruik door de diersoorten die hier ontbreken, zoals schapen, geiten, paarden en kleine huisdieren.

Kijken we naar ontwikkeling van het gebruik van humane geneesmiddelen in de tijd dan zien we jaarlijks als gevolg van de vergrijzing en de bevolkingsgroei een lichte stijging in het totale

gebruik (inclusief antibiotica en alle andere middelen) van humane geneesmiddelen (SFK, 2015). In de veehouderij neemt het antibioticagebruik sinds 2007 af (SDA, 2015).

Humane geneesmiddelen komen grotendeels via de riolering bij de RWZI's terecht. Derksen (2015) beschrijft o.a. welke stoffen bij RWZI's worden aangetroffen. Dit zijn o.a. de volgende stoffen die ook veel als diergeneesmiddel worden toegepast: lidocaine, trimethoprim, en sulfamethoxazol.

#### 4.6.2 VERGELIJKING MET GEBRUIK VAN GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN

Enkele van de werkzame stoffen in diergeneesmiddelen zijn ook toegelaten als gewasbeschermingsmiddel. Voor de Nederlandse situatie zijn dit abamectine, cypermethrin, deltamethrin, fipronil, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, spinosad, amitraz en permethrin. Een deel van deze producten worden in de veehouderij gebruikt als vliegenbestrijding (cypermethrin, deltamethrin en permethrin, zie tabel 5), imidacloprid wordt verwerkt in vlooiensbanden voor kleine huisdieren (zie ook paragraaf 4.6.3.), en amitraz wordt in de veehouderij gebruikt tegen schurftmijten en luizen (zie tabel 3).

Het CBS maakt om de vier jaar een inschatting van het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen op basis van enquêtes. In tabel 7 staan deze schattingen weergegeven van het gebruik van deze werkzame stoffen als bestrijdingsmiddel. In praktijk blijkt dat deze cijfers een onderschatting vormen van het daadwerkelijk gebruik in de gewasbescherming. Dit blijkt uit de laatste kolom van tabel 7, waarin de daadwerkelijke verkochte hoeveelheden in 2012 zijn weergegeven. Het totale gebruik van gewasbeschermingsmiddelen bedraagt volgens CBS Statline 5,8 mln kg werkzame stof, terwijl uit de verkoopcijfers van de Nefyto blijkt dat in 2012 10,4 mln kg werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen is verkocht.

In bijlage 1 geven we een ruwe schatting van het gebruik van deze middelen in de veehouderij. Hieruit blijkt dat de omvang van het gebruik in de veehouderij van deltamethrin waarschijnlijk lager is dan het gebruik als gewasbeschermingsmiddel. Kijken we naar amitraz dan zien we dat dit middel de laatste jaren niet meer wordt gebruikt als gewasbeschermingsmiddel, omdat het niet meer is toegelaten. Als diergeneesmiddel is het nog wel toegelaten.

TABEL 7 GEBRUIK VAN WERKZAME STOFFEN ALS GEWASBESCHERMINGSMIDDEL DIE OOK ZIJN TOEGELATEN ALS DIERGENEESMIDDEL IN NEDERLAND IN KG WERKZAME STOF PER JAAR (BRON: CBS STATLINE EN NEFYTO).

Werkzame stoffen	Gebruik als gewasbeschermingsmiddel in jaar:				
	2000	2004	2008	2012	Afzet Nefyto 2012
Abamectine	491	409	445	481	682
Amitraz	2.137	1.487	-	-	-
Deltamethrin	1.660	1.554	1.392	1.296	2.050
Imidacloprid	5.473	6.332	6.027	2.986	7.884
Indoxacarb	-	1.448	1.104	1.230	1.065
Lufenuron	-	-	283	318	455
Permethrin	100	-	-	-	150
Spinosad	-	1.240	1.590	1.976	5.547

#### 4.6.3 VERGELIJKING MET GEBRUIK VOOR KLEINE HUISDIEREN

Wat betreft de emissieroutes van diergeneesmiddelen bij huisdieren verwachten we dat een deel (o.a. via de poep en via biologische kattenbakvulling) uiteindelijk bij het groenafval belandt, een deel bij het grijze afval (zoals vlooiensbanden) een deel in het riool terecht komt,

en daarnaast een deel direct op de bodem komt en zo kan uitspoelen naar het grondwater of afspoelen naar het oppervlaktewater. Ook kunnen middelen mogelijk direct afspoelen naar het oppervlaktewater, bijvoorbeeld als een hond met nieuwe vlooienband in het water springt. Kwantitatieve informatie hierover is niet beschikbaar, omdat het diergeneesmiddelengebruik bij huisdieren niet wordt gemonitord en daarnaast een deel van de diergeneesmiddelen de status 'VRIJ' heeft. Er is daarom ook geen verkoopinformatie beschikbaar. Daarnaast geldt dat voor toelating van geneesmiddelen voor niet-voedselproducerende dieren geen milieugevolgen in beeld hoeven te worden gebracht.

Om toch een globaal beeld te krijgen van de omvang van het gebruik van diergeneesmiddelen voor huisdieren hebben we geprobeerd een inschatting van het gebruik van vlooienbanden, en de bijbehorende hoeveelheid werkzame stof, te maken (zie kader 3).

**KADER 3****GEBRUIK VLOOIENBANDEN VOOR HONDEN EN KATTEN IN NEDERLAND**

Nederland kent 1,5 miljoen honden en 2,6 miljoen katten (bron: Feiten & Cijfers Gezelschapdierensector 2015). Vlooienbanden zijn veelal werkzaam voor circa 6 maanden. Vlooienbanden bevatten als werkzame stof o.a. diazinon, flumethrine of imidacloprid. De hoeveelheid werkzame stof per halsband voor katten varieert van circa 2 g diazinon (Beaphar vlooienband kat) of 1,25 g imidacloprid en 0,56 g flumethrine (Seresto halsband voor katten). Als 25% van alle katten jaarlijks een vlooienband krijgt (waarvan de helft een Beaphar band en de helft een Seresto band), betekent dit een gebruik van 650 kg diazinon, 400 kg imidacloprid en 180 kg flumethrine.

Vlooienbanden voor honden bevatten ongeveer dezelfde hoeveelheid werkzame stof als een band voor katten, als het een band voor kleine honden betreft. Daarnaast zijn er grotere banden voor grote honden met bijv. 4,50 g imidacloprid en 2,03 g flumethrine. Uitgaande van dezelfde aannames over het gebruik en de aanname dat de helft van de honden 'groot' is, komen we uit op een gebruik van iets grotere hoeveelheden werkzame stof voor honden dan voor katten.

Uit het kader blijkt dat het reëel lijkt te veronderstellen dat enkele honderden kilogrammen werkzame stof worden toegepast ter bestrijding van vlooien bij huisdieren. Als we dit vergelijken met de ruwe schatting van het gebruik in de melkveehouderij, dan zit het gebruik van antiparasitica in de melkveehouderij in dezelfde orde grootte als bij huisdieren. Kijken we naar tabel 7, dan zien we dat het gebruik van een stof als imidacloprid als gewasbeschermingsmiddelen (veel) groter is. Omdat we geen goed kwantitatief beeld hebben van de af te leggen emissieroutes van de werkzame stoffen afkomstig uit de melkveehouderij (zie ook hoofdstuk 5), vanuit huisdieren en vanuit de gewasbescherming kunnen we hieruit echter geen conclusies trekken over het belang van de verschillende routes voor de waterkwaliteit.

# 5

## EMISSIEROUTES DIERGENEESMIDDELEN

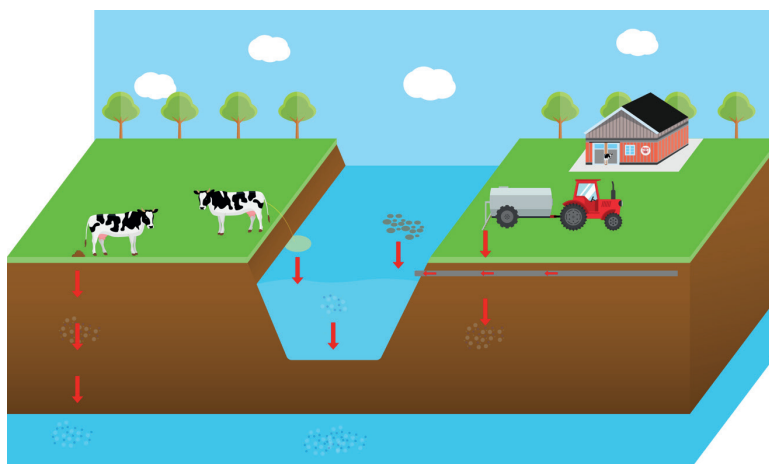
Diergeneesmiddelen kunnen via verschillende emissieroutes in het grond- en oppervlaktewater terechtkomen. Dit wordt in dit hoofdstuk verder toegelicht.

### 5.1 EMISSIEROUTES NAAR HET WATER

Stoffen uit diergeneesmiddelen die door het dier worden opgenomen, kunnen voor een deel via de mest en/of urine in het water terechtkomen. Kumar et al. (2005) geven een overzicht welk deel van oraal toegepaste antibiotica uiteindelijk in de mest of de urine terecht komen; bij tetracyclines is dit bijvoorbeeld 80% en bij lincomycine 60%. Dit betreft middelen die aan de dieren worden gevoerd. Andere toedieningswijzen (intraveneus, intramusculair) hebben mogelijk andere percentages die uiteindelijk in de mest of urine terechtkomen, mede doordat de mate van afbraak in het dier verschilt tussen stoffen. Daarnaast worden sommige antiparasitica bijvoorbeeld direct op de huid toegepast. Dit brengt het risico met zich mee dat het middel (deels) direct van het dier afspoelt en zo in de bodem terechtkomt.

De belangrijkste emissieroutes staan in de figuren 5 en 6 weergegeven. Via de mest of via afspoeling van het dier komen stoffen op het land (figuur 5), waarna ze kunnen uitspoelen naar het grondwater, en via die weg kan het uiteindelijk in het oppervlaktewater terecht komen. Als drainage wordt toegepast, kunnen de stoffen via de drainagebuizen relatief snel in het oppervlaktewater terechtkomen. Het is ook mogelijk dat de mest direct afspoelt naar het oppervlaktewater. Daarnaast zijn er andere emissieroutes denkbaar, zoals erfafspoeling, die we hier niet in detail bespreken. In deze studie richten we ons op het totaal gebruik van diergeneesmiddelen in de veehouderij. Welk deel via welke emissieroute uiteindelijk in het grond- op oppervlaktewater terecht komt, is onduidelijk. Er is in het verleden veel onderzoek verricht naar de emissieroutes van stikstof en fosfaat vanuit mest. Een deel van deze kennis is bruikbaar voor het onderzoek naar de emissieroutes van diergeneesmiddelen.

FIGUUR 5 EMISSIEROUTES VAN DIERGENEESMIDDELEN VIA MEST EN/OF URINE OP HET LANDBOUWBEDRIJF.



Veehouders met eigen grond, zullen deze bemesten met mest van hun dieren. Blijft er dan mest over, dan zullen ze deze afzetten naar akkerbouwers en/of moeten verwerken. Dit staat in figuur 6 weergegeven. De mest wordt opgehaald van het veebedrijf. Vervolgens kan het (onbewerkt) worden uitgereden op percelen van een ander bedrijf (rechterdeel van figuur 6), of het kan worden be- of verwerkt en/of geëxporteerd (linkerdeel van figuur 6).

FIGUUR 6 EMISSIEROUTES VAN DIERGENEESMIDDELEN VIA MEST EN/OF URINE DIE WORDT AFGEVOERD VAN HET LANDBOUWBEDRIJF.



## 5.2 VERSCHILLEN TUSSEN VEEHOUDERIJSECTOREN

De verschillen die er zijn in de opzet van de verschillende veehouderijsectoren in Nederland, maakt ook dat (het belang van de verschillende) emissieroutes van diergeneesmiddelen kunnen verschillen tussen sectoren. Omdat een meerderheid van alle pluimveemest in Nederland wordt verbrand, is deze mestsoort voor emissies naar water amper relevant.

Bij de kalverhouderij is de situatie weer anders. Kalvergier is een zeer natte soort mest (met minder dan 2% droge stof), zodat de logistieke opgave van opslag tot het bemestingsseizoen, en transport, zeer groot is. Om deze reden zijn op de Veluwe enkele rioolwaterzuiveringsachtige verwerkingsinstallaties aanwezig, die de organische stof en stikstof uit de mest grotendeels afbreken en fosfaat afscheiden in, als meststof in te zetten, zuiveringsslib. Het aldus geproduceerde afvalwater wordt op rioolwaterzuiveringsinstallaties nagezuiverd. Het is wettelijk niet toegestaan om zuiveringsslib uit RWZI's af te zetten op landbouwgrond. Het meeste zuiveringsslib van RWZI's wordt verbrand.

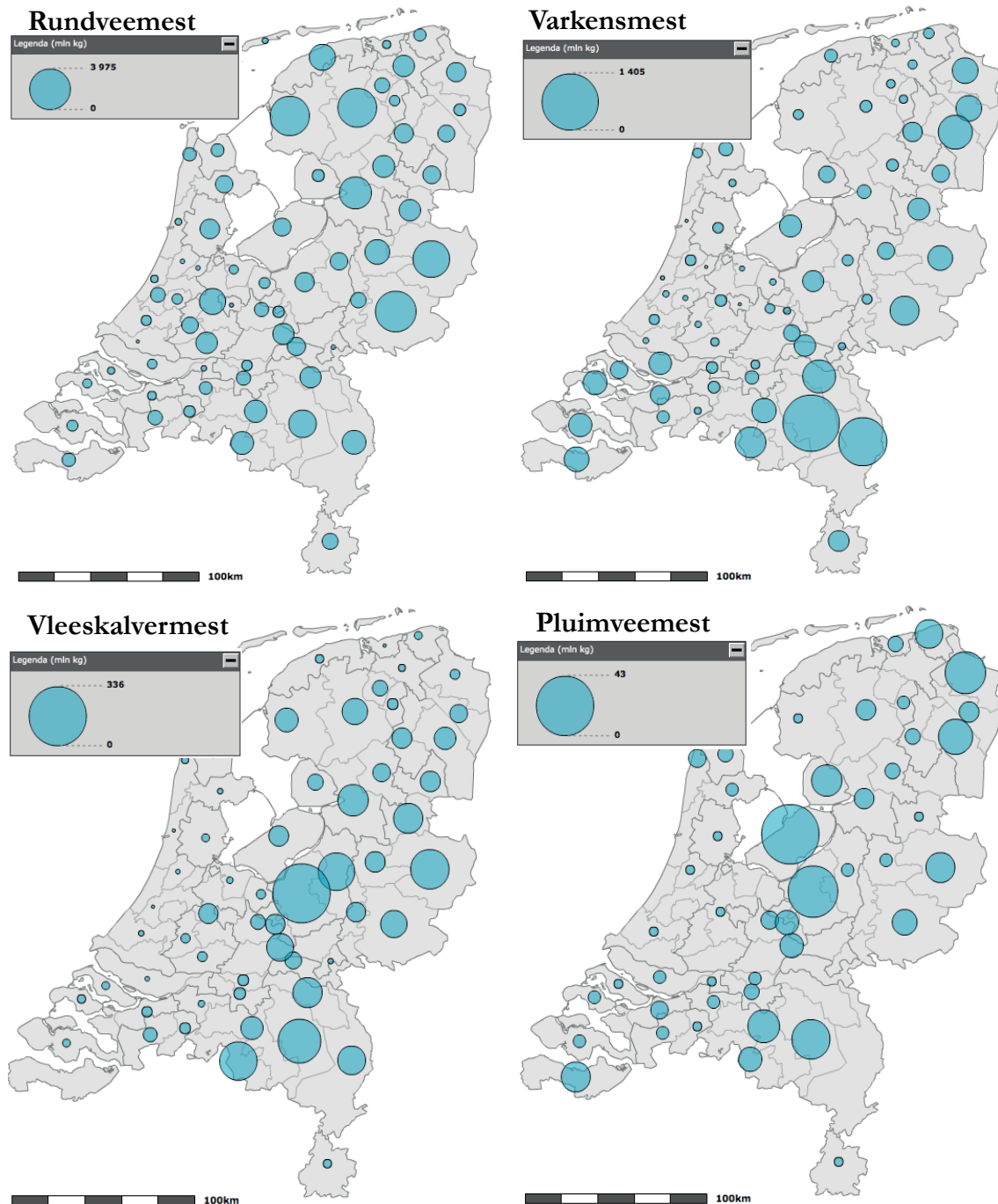
Diergeneesmiddelen worden bij deze verwerkingslijn deels afgebroken of afgescheiden, maar een kleiner deel kan met het effluent van de RWZI in oppervlaktewater terecht komen.

Het gebruik per werkzame stof verschilt per diersoort en ook de emissies verschillen per diersoort. Dit maakt dat het relevant is welke mest wordt aangewend in welke regio's. Aanwending van rundveemest betekent immers andere risico's t.a.v. diergeneesmiddelen dan aanwending van varkensmest. CBS Statline geeft informatie over het aantal dieren dat in de verschillende regio's wordt gehouden en geeft informatie over de hoeveelheid gebruikte mest en mestsoorten. De hoeveelheid gebruikte mest op het landbouwbedrijf wordt berekend als de 'Mestproductie op het landbouwbedrijf' plus de 'aangevoerde mest' minus de 'afgevoerde mest'.

Figuur 7 geeft per landbouwgebied weer hoeveel rundveemest, varkensmest, vleeskalvermest en pluimveemest totaal wordt toegepast in het betreffende gebied in 2014. In Bijlage 5 staat per landbouwgebied weergegeven hoeveel ton mest per hectare bemestbare cultuurgrond wordt gebruikt. Hieruit blijkt dat rundmest in alle gebieden vrij veel wordt aangewend. Het gebruik per hectare is het laagst in Zeeland. Varkensmest wordt vooral aangewend in de

Veenkoloniën en in Noord-Brabant. Het hoogste gebruik van vleeskalvermest is op de Veluwe. Pluimveemest wordt maar zeer beperkt aangewend op het agrarisch bedrijf. Het merendeel van de pluimveemest wordt verbrand en/of verwerkt/geëxporteerd. Uit de cijfers komt ook naar voren hoe belangrijk de verschillende emissieroutes zijn, omdat een deel van de mest uiteindelijk niet op een landbouwbedrijf wordt aangewend. Tabel 8 geeft weer welk deel van de mest uit de verschillende sectoren via de emissieroute in figuur 5 op het land komt. Het resterende deel wordt afgevoerd via routes zoals verbeeld in figuur 6.

FIGUUR 7 MESTAANWENDING (IN KG MEST) VAN VERSCHILLENDE MESTSOORTEN OVER DE VERSCHILLENDE LANDBOUWGEBIEDEN IN 2014. HOEVEELHEDEN IN MLN KG MEST. (BRON: CBS STATLINE).



TABEL 8

MESTPRODUCTIE EN AANDEEL GEBRUIK OP AGRARISCH BEDRIJF IN PROCENTEN IN NEDERLAND IN 2014 (BRON: CBS STATLINE).

Mestsoort	Totale NL-productie (mln kg)	% gebruik op agrarisch bedrijf
Rundveemest	54.632	97,7%
Varkensmest	11.424	85,4%
Vleeskalvermest	3.182	72,5%
Pluimveemest	1.500	18,3%

Ook de tijd tussen het moment van toedienen van het diergeneesmiddel en het moment van uitrijden is van invloed op de concentratie van geneesmiddel in de mest en daarmee in de bodem. Als een melkkoe wordt behandeld en op dat moment ook weidegang krijgt, is de tijd tussen toediening en het moment dat de mest op het land komt, minimaal. Dit in tegenstelling tot de situatie waarbij bijvoorbeeld varkens worden gehouden, de mest een half jaar in opslag blijft en daarna wordt uitgereden.

Al deze onzekerheden maken dat de informatie die in deze studie wordt verzameld over het gebruik en de milieueffecten daarvan, slechts een eerste indicatie kunnen vormen welke middelen nader aandacht vragen.

We hebben er voor gekozen het diergeneesmiddelen gebruik binnen de visteelt buiten beschouwing te laten. In Nederland wordt vis gekweekt op het land in gesloten systemen. Het water uit de visteelt wordt na behandeling met een biologisch filtersysteem, continu gerecirculeerd en komt daarmee naar verwachting niet in het grond- of oppervlaktewater terecht (Derksen et al., 2015). Bij teelten in open water worden geen geneesmiddelen gebruikt. Mogelijk vormt de siervissenteelt wel een bron van diergeneesmiddelengebruik, waarbij deze middelen vervolgens met het afvalwater op het riool worden geloosd. Hier is echter nauwelijks informatie over bekend.

### 5.3 EFFECTEN VAN MESTVERWERKING

In dit rapport gaan we niet apart in op de emissieroute van diergeneesmiddelen in mest die wordt verwerkt. Het is onduidelijk of de emissie van diergeneesmiddelen naar het milieu verandert bij mestverwerking of bij (co)vergisting. Mogelijk blijft bij (co)vergisting een deel van de diergeneesmiddelen over in het residu dat als mest wordt aangewend. Waar bemesting met deze meststoffen onbewerkte dierlijke mest vervangt, kan dit een daling van de toegevoerde vracht geneesmiddelen per hectare geven. Alleen met mestverwerkingstechnieken zoals verbranden of vergassen blijven geen meststoffen meer over. Aanwezige geneesmiddelen worden bij een dergelijke wijze van verwerking ook vernietigd.

Doordat we in deze studie naar het totaal gebruik van diergeneesmiddelen in de veehouderij kijken, wordt de totale vracht aan diergeneesmiddelen die via deze route op het land komt, ook meegenomen. Mogelijk verandert echter wel de vracht die op een bepaald moment op een bepaalde plaats terecht komt. Derksen et al. (2015) geven een overzicht van de effecten op de omvang van de vracht van diergeneesmiddelen die uiteindelijk in het milieu komt bij verschillende vormen van mestverwerking.

# 6

## DIERGEENEESMIDDELEN EN WATERKWALITEIT

In dit hoofdstuk wordt een beeld geschetst van de mogelijke effecten van de meest gebruikte diergeneesmiddelen op de waterkwaliteit. Daarnaast kijken we naar het totaal aan toegelaten werkzame stoffen in Nederlandse diergeneesmiddelen; welke kunnen in potentie vormen voor de waterkwaliteit? We gaan eerst in op het gedrag van diergeneesmiddelen in mest en urine. Vervolgens bespreken we de kenmerken van werkzame stoffen die relevant zijn voor waterkwaliteit. Tenslotte komen we tot een overzicht van mogelijk negatieve gevolgen voor waterkwaliteit van de belangrijkste werkzame stoffen zoals deze in hoofdstuk 4 zijn benoemd en van de werkzame stoffen die potentieel een probleem kunnen vormen vanwege hun hoge toxiciteit in water.

### 6.1 GEDRAG VAN DIERGENEESMIDDELEN IN URINE EN MEST

Om een uitspraak te kunnen doen over de mogelijke effecten van diergeneesmiddelen op waterkwaliteit, is het als eerste stap van belang inzicht te hebben welk deel van de stoffen uiteindelijk in de urine en/of mest terecht komt. In paragraaf 5.1. is al besproken dat veelal een groot deel van het product (en metabolieten) in mest en/of urine terecht komt. Vervolgens is de afbraaksnelheid van deze producten in de mest relevant, en de vraag welke afbraakproducten ontstaan. De afbraaksnelheid in mest wordt weergegeven als  $DT50_{\text{mest}}$  (zie hiervoor paragraaf 6.2.). Deze afbraaksnelheid van diergeneesmiddel kan variëren door verschillen in temperatuur, zuurgraad, en gehalte aan zuurstof, vocht en voedingssystemen. Hoe dit de omzetsnelheid beïnvloedt is onbekend (Montforts, 2005). Daarnaast varieert de tijd tussen toediening van het diergeneesmiddel en de aanwending van de dierlijke mest op het land door het jaar heen en tussen bedrijven. Voor antiparasitaire middelen die op de huid worden toegepast geldt dat deze kunnen afspoelen van de huid en vervolgens in de mest terechtkomen (bij staldieren) of rechtstreeks op de bodem terechtkomen (bij weidegang).

### 6.2 MILIEUASPECTEN VAN DIERGENEESMIDDELEN IN BODEM EN WATER

Om waterbeheerders inzicht te geven in de mogelijke negatieve effecten van stoffen, is het van belang een aantal eigenschappen van de stoffen te kennen. Vanuit de toetsing van verontreinigende stoffen worden een aantal eigenschappen gebruikt om gedrag en effecten van stoffen te beoordelen:

#### GEDRAG IN DE BODEM

Deze eigenschap wordt meestal beschreven op basis van stoffeigenschappen, zoals persistentie en mobiliteit:

- **Persistentie** wordt uitgedrukt in:  $DT50_{\text{bodem}}$ : De halfwaardetijd (in dagen) van een stof in de bodem: dit geeft aan hoeveel tijd er nodig is om 50% van de stof uit het systeem te verwijderen door alle mogelijke oorzaken (afbraak, binding aan bodem (sorptie), vervluchtiging, etc.)<sup>6</sup>.

6 Een alternatief is de DegT50, de degradatietijd 50%. Dit is de tijd die nodig is om 50% van een stof uit een systeem te verwijderen uitsluitend via afbraak. Omdat het gebruik van deze indicator pas recent wordt gepropageerd, zijn nog weinig gegevens beschikbaar. Daarom richten we ons in deze studie op  $DT50$ .



- **Mobiliteit.**  $K_{om}$  is een maat voor de mate van mobiliteit van een stof. Binding van het middel aan organisch materiaal in bodemdeeltjes of sediment. Dit is een maat voor de mobiliteit in de bodem: een middel met een lage binding ( $K_{om}$ ) is mobiel in de bodem en spoelt makkelijk uit. Samen met persistentie geeft dit een goed beeld van de kans op uitspoeling naar het grondwater. Een vergelijkbare indicator is  $K_{oc}$ : binding van het middel aan organische koolstof. Bij toelating wordt  $K_{oc}$  gerapporteerd. Het verband tussen beide indicatoren is:  $K_{oc} = K_{om} \times 1,724$ .

### GEDRAG IN WATER

Hierbij worden de volgende stoffeigenschappen gehanteerd:

- $DT50_{water}$ : De halfwaardetijd (in dagen) van een stof in water: dit geeft aan hoe snel de stof afbreekt in dit milieu.
- Wateroplosbaarheid.

*Risico voor waterorganismen:*

De volgende toxiciteitsgegevens worden vaak gebruikt om het risico voor waterorganismen te beoordelen. De mate van giftigheid wordt dan afgezet tegenover de verwachte concentratie van de te beoordelen stof in het water. Als testorganismen zijn watervlooien, vissen en algen gangbaar:

- LC50: Lethal Concentration 50 = concentratie van de werkzame stof waarbij 50% van de proeforganismen sterft (acute toxiciteit).
- EC50: Effect Concentration 50 = concentratie van de werkzame stof waarbij 50% van de proeforganismen een negatieve reactie vertoont.
- NOEC: No Observed Effect Concentration = De concentratie waarbij geen nadelig effect is geconstateerd op een waterorganisme bij chronische blootstelling.

*Risico voor bodemorganismen:*

De volgende toxiciteitsgegevens worden vaak gebruikt om het risico voor bodemorganismen te beoordelen. De mate van giftigheid wordt afgezet tegenover de verwachte concentratie van de te beoordelen stof in de bodem. Als testorganismen zijn regenwormen gangbaar en vaak wordt ook nitrificatie<sup>7</sup> als maat voor effect op micro-organismen gebruikt. Beiden zijn voor sommige stoffen relatief ongevoelig. Steeds vaker worden meerdere bodemorganismen getest, o.a. springstaarten:

- LC50 proeforganisme = concentratie van het middel waarbij 50% van de proeforganismen sterft.
- NOEC: No Observed Effect Concentration = De concentratie waarbij geen nadelig effect is geconstateerd op het proeforganisme bij chronische blootstelling.

**Bioaccumulatie** geeft aan in welke mate een product zich opstapelt in de voedselketen. Dit aspect laten we in deze studie buiten beschouwing.

### 6.3 NEGATIEVE GEVOLGEN VOOR WATERKWALITEIT

Om te komen tot een lijst van middelen die mogelijk relevant zijn voor waterkwaliteit in Nederland, zijn de volgende stappen gezet:

*Stap 1: Inzicht in de persistentie en de mobiliteit in de bodem*

De  $DT50_{bodem}$  en de  $K_{om}$  geven inzicht in het risico dat de betreffende stof daadwerkelijk via

<sup>7</sup> Er blijkt weinig informatie beschikbaar over nitrificatie. Ook in de database van de University of Hertfordshire is hierover geen informatie opgenomen. We laten de nitrificatie in deze studie daarom verder buiten beschouwing.

de mest in het water terecht kan komen. Voor de meest gebruikte middelen is (waar nodig) in de literatuur gezocht naar aanvullende informatie over  $DT50_{\text{bodem}}$  en  $K_{\text{om}}$ , voor zover niet beschikbaar uit de bronnen 1 t/m 6 zoals vermeld in paragraaf 4.2. We hebben een literatuurscan uitgevoerd naar  $DT50_{\text{bodem}}$  en/of  $K_{\text{om}}$  van ruim 40 middelen. Voor een deel van deze middelen geldt dat ook in de literatuur deze gegevens niet eenvoudig zijn te vinden, en/of dat in verschillende bronnen wordt aangegeven dat deze data niet beschikbaar, dan wel vertrouwelijk zijn. Een overzicht van de gebruikte literatuur staat weergegeven in bij 'Bronnen'.

*Stap 2: Selectie van diergeneesmiddelen met potentieel uitspoelingsrisico*

Een hoge  $DT50_{\text{bodem}}$  (d.w.z. het duurt lang voor de stof is afgebroken in de bodem) in combinatie met een lage  $K_{\text{om}}$  (d.w.z. weinig binding aan bodemdeeltjes) vormt een risico dat de stof uitspoelt naar het grond- en/of oppervlaktewater. De verzamelde informatie is gebruikt om te komen tot een selectie van stoffen waar we nader naar willen kijken. Dit overzicht is gemaakt voor de belangrijkste middelen zoals naar voren zijn gekomen in hoofdstuk 4 en daarnaast voor alle middelen die zijn toegelaten als diergeneesmiddel in Nederland EN waarvan een  $DT50$  en  $K_{\text{om}}$  worden genoemd in de database van de University of Hertfordshire. Het feit dat de database niet volledig is, maakt dat we hierdoor mogelijk stoffen over het hoofd zien. De selectie van stoffen is dus niet uitputtend, maar geeft een eerste beeld. De database is gescreend op werkzame stoffen die in een diergeneesmiddel worden toegepast dat in Nederland is toegestaan en dat een  $DT50_{\text{bodem}}$  van  $> 60$  dagen (d.w.z. persistent) heeft en een  $K_{\text{om}} < 5.800$  l/kg (mobiel). Deze grenzen ten aanzien van persistentie en mobiliteit sluiten op hoofdlijnen aan bij de indeling van persistentie en mobiliteit van diergeneesmiddelen volgens REACH (Registratie Evaluatie en Autorisatie van Chemische stoffen).

Het is ook mogelijk dat een stof snel afbreekt in de bodem (een lage  $DT50_{\text{bodem}}$  heeft), maar dat hierbij persistente metabolieten worden gevormd met mogelijk ecotoxicologische risico's. In hoeverre dit geldt voor de werkzame stoffen die we in deze rapportage bespreken, is niet bekend. Dit verdient nader studie.

In de volgende paragrafen geven we een samenvattend overzicht van  $DT50_{\text{bodem}}$  en  $K_{\text{om}}$  van de meest gebruikte werkzame stoffen.

*Stap 3: Inzicht in risico's voor waterorganismen*

Voor alle werkzame stoffen die veel worden toegepast in de veehouderij (zie hoofdstuk 4) gaan we na of er stoffen tussen zitten met hoge risico's voor waterorganismen. Dit kunnen we bepalen door te kijken of er lage waarden zijn voor  $EC50$  (concentratie waarbij 50% van de organismen een negatieve reactie vertoont) of  $LC50$  (50% van de organismen sterft) voor algen, kreeftachtigen, vissen of waterplanten en de  $NOEC$  voor deze groepen van organismen. Voor een deel van de werkzame stoffen is dit niet bekend. Als de betreffende werkzame stof een hoge  $DT50_{\text{bodem}}$  en een lage  $K_{\text{om}}$  heeft (en dus een relatief grote kans op uitspoeling naar het grondwater) is naar aanvullende literatuur over risico's voor waterorganismen gezocht.

Zo komen we tot een selectie van veel gebruikte middelen die mogelijk een risico vormen voor waterkwaliteit en/of waterorganismen en een lijst met middelen die niet veel worden gebruikt, maar vanwege hun eigenschappen mogelijk wel zeer relevant zijn voor de waterkwaliteit.

### 6.3.1 MOGELIJKE EFFECTEN VAN ANTIBIOTICA OP DE WATERKWALITEIT

In tabel 9 staat het gedrag in de bodem (de persistentie en mobiliteit) en effecten op waterorganismen weergegeven van de veel gebruikte antibiotica (zoals geselecteerd in tabel 2) en van

twee antibiotica die in Nederland toegelaten zijn (of waren; oxolinezuur is uit de handel) en een hoge DT50 combineren met een lage  $K_{om}$ .  $DT50_{bodem}$ -waarden groter dan 60 dagen zijn rood gekleurd. Deze stoffen breken relatief langzaam af. DT50-waarden van 5 tot 60 dagen zijn geel gekleurd, en minder dan 5 is groen; deze stoffen breken snel af in de bodem. Voor de  $K_{om}$  geldt: < 5.800 l/kg is rood, 5.800 tot 10.000 l/kg is geel,  $K_{om} > 10.000$  l/kg is groen. Deze classificering sluit aan bij REACH, die een  $K_{oc} < 10.000$  definiëren als mobiel. Dit komt overeen met een  $K_{om} < 5.800$  l/kg. Als een product zowel een hoge  $DT50_{bodem}$  als een lage  $K_{om}$  heeft, vormt het een direct risico voor uitspoeling naar het water.

**TABEL 9** PERSISTENTIE ( $DT50_{BODEM}$ ) EN MOBILITEIT ( $K_{OM}$ ) IN DE BODEM EN RISICO VOOR WATERORGANISMEN VAN VEEL GEBRUIKTE ANTIBIOTICA (ZIE TABEL 2) IN DE VEEHOUDERIJ. (DATA AFKOMSTIG UIT DATABASE VAN UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS VERMELD. GROEN = KLEIN RISICO, GEEL = BEPERKT RISICO, ROOD-BRUIJN = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM		RISICO VOOR WATERORGANISMEN						
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox water-planten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
Procainebenzylpenicilline	zeer laag (a)	244 (b)							
Ampicilline	hoge persistentie ©	medium mobiliteit (c)	1.000	1.000					
Penethamaat hydrojodide									
Amoxicilline	0,2	502,3	0,037	250			300		1.000
Benzylpenicillinekalium									
Oxytetracycline	18,0	30670,0	0,342	0,183			116		
Tetracycline	30,0	23201,9	2,2						1
Doxycycline	27, 31 (d)		0,088 tot 0,175 (d)				91 tot 130 (d)		
Chloortetracycline- hydrochloride	30,0		3,1				0,89		1,62
Oxytetracycline- hydrochloride	Zie oxytetra- cycline								
Sulfadoxine	hoge persis- tentie (e)	medium mobiliteit (e)							
Sulfadiazine	6 tot 32 (f)	47,0	7,8	1					0,135
Trimethoprim	110,0	1644,4	80,3	25,5	141 (g)		100		1
Sulfamethoxazol	2 tot 52 (h)	9 tot 43 (i)							
Cloxacilline			23,4						
Dihydrostreptomycine		6 (j)							
Florfenicol	15,5	22,0	2,9				780		
Neomycine									
Kanamycine									
Monensin	7,4	73 tot 3660 (k)					9		
Tylosine	96,0	2171,7	1,38						45
Lincomycine	18,4 (l)	34,2					980		
Tilmicosine	64,0	1624,1	0,35		57,3 (m)		851		
Cefalexine									
Tiamulin fumarate	79,0		0,165				5,2		

## Bronnen

(a) Boxall et al., 2002; (b) Boxall et al., 2005 (c) <http://datasheets.scbt.com/sc-210812.pdf> (d) [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/398389/ATI310.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/398389/ATI310.pdf) (e) <http://datasheets.scbt.com/sc-212973.pdf> (f) Förster et al., 2009 (g) [http://www.pfizer.com/system/files/products/material\\_safety\\_data/PZ00261.pdf](http://www.pfizer.com/system/files/products/material_safety_data/PZ00261.pdf) (h) Liu et al., 2010; (i) Srinivasan et al., 2010 (j) Holmes et al., 2007 (k) Sassman en Lee (2007) (l) Kuchta (2008) (m) <https://www.elanco.com.au/pdfs/msds/micotil-300-5-msds.pdf>

Uit tabel 9 komt naar voren dat van de veel gebruikte antibiotica trimethoprim, tylosine en tilmicosine mogelijk een risico vormen voor de waterkwaliteit, vanwege een hoge persistentie in combinatie met een hoge mobiliteit. Kijken we naar de risico's voor waterorganismen van deze werkzame stoffen, dan blijkt dat tilmicosine van deze drie stoffen de laagste EC50 waarde heeft (voor algen). Van alle antibiotica in tabel 9 hebben amoxicilline en doxycycline de laagste waarden t.a.v. risico's voor waterleven. Deze waarden zijn echter nog duidelijk hoger dan de concentraties van stoffen die worden aangetroffen bij metingen in grond- of oppervlaktewateren (zie hiervoor bijvoorbeeld Vissers en Van Gelderen, 2016).

Van sommige andere antibiotica ontbreekt veel informatie. Voor ampicilline en sulphadoxine zijn geen absolute waarden gevonden in de literatuur over gedrag in de bodem. Wel wordt voor beide stoffen vermeld dat de persistentie hoog is en de mobiliteit medium.

Tabel 9 beperkt zich tot antibiotica die in hoofdstuk 4 naar voren zijn gekomen als veel gebruikt in de Nederlandse veehouderij. Kijken we in de dataset van de University of Hertfordshire ook naar andere antibiotica (wel toegelaten in Nederland, maar minder vaak toegepast), dan komen nog oxolinezuur en flumequine als risicovol naar boven, gezien een hoge  $DT50_{\text{bodem}}$  en een lage  $K_{\text{om}}$ . Flumequine is o.a. beschikbaar voor pluimvee, varkens, kalveren. Oxolinezuur is een tweede keus middel voor varkens. Dit houdt in dat het middel niet mag worden toegepast, tenzij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Achtergrond hiervan is het voorkomen van het ontstaan en het verspreiden van resistente bacteriën en resistentiegenen.

Tabel 10 geeft de persistentie, mobiliteit en toxiciteitsinformatie van deze middelen zoals deze staat vermeld in de database van de University of Hertfordshire.

**TABEL 10** RISICO'S VOOR WATERORGANISMEN VAN ANTIBIOTICA MET HOGE PERSISTENTIE EN MOBILITEIT EN NIET GESELECTEERD IN H4 ALS 'MEEST GEBRUIKT (IN KG OF TOEPASSINGSFREQUENTIE) IN DE VEEHOUDERIJ'. (DATA AFKOMSTIG UIT DATABASE VAN UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS VERMELD. ROOD-BRUIJN = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM		RISICO VOOR WATERORGANISMEN						
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox water-planten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
flumequine	150,0	104,4	5		>10 (a)			10	2,4
oxolinezuur	550,0	1310,9	16				10		

(a) bron: Whitacre (2012)

### 6.3.2 ANTIPARASITICA IN HET MILIEU

In tabel 11 staan persistentie en mobiliteit in de bodem en ecotoxiciteitsgegevens van veel gebruikte antiparasitica in de veehouderij (zoals vermeld in tabel 3). Informatie is maar zeer beperkt beschikbaar in de database van de University of Hertfordshire en is daarom aangevuld met andere literatuur. De stoffen flubendazol, oxfendazol, enilconazol en eprinomectine komen hieruit naar voren als persistent en mobiel, waardoor uitspoeling naar het grondwater en oppervlaktewater kansrijk is. Ook hier geldt dat het mogelijk is dat een werkzame stof snel afbreekt en dat hierbij een metaboliet ontstaat die een risico vormt voor de waterkwaliteit. Dit is niet van alle stoffen bekend.

TABEL 11 PERSISTENTIE ( $DT_{50}$ <sub>BODEM</sub>) EN MOBILITEIT ( $K_{DN}$ ) IN DE BODEM EN RISICO VOOR WATERORGANISMEN VAN VEEL GEBRUIKTE ANTIPARASITICA (ZIE TABEL 3) IN DE VEEHOUDERIJ. (GEBASEERD OP DATABASE VAN DE UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS AANGEGEVEN. GROEN = KLEIN RISICO, GEEL = BEPERKT RISICO, ROOD-BRUIJN = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM		RISICO VOOR WATERORGANISMEN						
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox water-planten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
Triclabendazol	15 (a)							0,14	
Oxyclozanide		5168 (b)							
Oxfendazol	382,7 (c)	316 tot 911 (d)			1,168 (e)		2,7		
Amitraz	1,0	580,0	12		4,7		0,74		
Ivermectine	112,0	8207,7		0,001	0,000025 (f)		3; 0,017-0,003 (f)		
Clorsulon									
Eprinomectine	64,0	500 tot 4000 (g)		7			1,2	0,37	
Enilconazol	97 (h)	448 (h)					1,48 (i)		
Deltamethrin	21,0	5939675,2	9,1		0,000		0,000	0,000	
Dimpylaat									
Moxidectine	62,0	17111,4	0,087				0,000	0,000	
Mebendazol									
Doramectine	70,0	20823,7					0,005		
Levamisol	<103 dagen (j)	5018,6					1.750		
Fenbendazol	54 (k)	26,7					0,04		
Diclazuril	205,0	hoge Kom (l)	1				0,58		
Pyrantel									
Praziquantel		86 (m)					12,2		
Flubendazol	174 (n)	651 (o)	>1 (p)		0,0665 (q)		>0,3 (p)		>1(q)

## Bronnen

(a) Scientific paper. Product name: Fasinox 240 (b) Ineris (2014) (c) Environmental Assessment Safe-guard for chicken (2015); (d) environmental assessment NADA 140-854 (1990); (e) Oh et al. (2006) (f) Liebig et al. (2010) (g) Pope (2009) (h) Steurbaut (2006); (i) [http://www.baltivet.com/files/4514/1171/7488/ClinafarmSmoke\\_2014\\_MSDS.pdf](http://www.baltivet.com/files/4514/1171/7488/ClinafarmSmoke_2014_MSDS.pdf) (j) Boxall et al. (2006) (k) Kreuzig et al. (2007) (l) Cunningham et al. (2010) (m) Horvat et al. (2011) (n) Kreuzig et al. (2007); (o) Horvat et al. (2011); (p) Wagil et al. (2015); (q) Oh et al. (2006)

Uit tabel 11 komt naar voren dat met name deltamethrin en moxidectine al bij zeer lage concentraties giftig zijn voor vissen en deltamethrin ook voor kreeftachtigen. Ook ivermectine is zeer toxisch voor kreeftachtigen. Volgens Liebig et al. (2010) heeft ivermectine een LC50 voor vissen van 3 tot 17 µg/l, terwijl de database van University of Hertfordshire een waarde van 3 milligram aangeeft. Voor de volledigheid zijn beide waarden in tabel 11 genoemd.

Oh et al. (2006) evalueren het ecologisch risico van een groep anthelmintica en registreren voor flubendazol een 48-h EC50 voor *D. magna* (een watervlooiensoort) van 66,5 µg/l. Voor oxfendazol is dit 1168 µg/l. Een datasheet van Jurox<sup>8</sup>, een Australische firma, meldt dat oxfendazol zeer toxisch is voor het aquatisch milieu.

Lahr et al. (2015) hebben op enkele bedrijven waar jarenlang ontwormingsmiddelen zijn gebruikt onderzoek gedaan naar ivermectine en moxidectine in mest, bodem, grondwater, sediment uit sloten en slootwater. In geen van de monsters, behalve mest, werd ivermectine boven de analytische kwantificatielimiet vastgesteld.

8 Zie: [http://www.jurox.com.au/downloads/product-material/OXAZOLE\\_CONCENTRATED\\_WORMING\\_DRENCH\\_FOR\\_CATTLE\\_AND\\_HORSES\\_AUST.pdf](http://www.jurox.com.au/downloads/product-material/OXAZOLE_CONCENTRATED_WORMING_DRENCH_FOR_CATTLE_AND_HORSES_AUST.pdf)

Lahr et al. (2015) melden ook dat er aanwijzingen in de literatuur zijn dat er bij zeer lage concentraties van ontwormingsmiddelen al effecten voor grond- en oppervlaktewater kunnen optreden. Lahr et al. (2015) verwijzen naar Garric et al. (2007) die chronische effecten hebben waargenomen op groei en reproductie van waterdieren bij zeer lage concentraties ivermectine. De 21-daagse 'Lowest Effect Concentration' (LOEC) bedroeg maar liefst 0,001 ng/liter. Liebig et al. (2010) hebben op basis van dit onderzoek een 'Predicted No Effect Concentration' (PNEC) vastgesteld van 0,00003 ng/l. De huidige analysemethoden zijn ontoereikend om dergelijke lage concentraties te meten.

Voor enkele van de genoemde middelen is een MTR (Maximaal Toelaatbaar Risico) vastgesteld. Zo geldt voor amitraz een MTR voor oppervlaktewater van 0,035 µg/l, voor ivermectine geldt een MTR van 0,000025 µg/l en voor deltamethrin gelden meerdere normen, waaronder een maximaal aanvaardbare concentratie in oppervlaktewater (als onderdeel van de Kaderrichtlijn Water) van 0,31 ng/liter (bron: rivm.nl/rvs/)

Kijkend naar het totaal aan toegelaten antiparasitica en hoe deze 'scoren' t.a.v. afbraaksnelheid en mobiliteit in de bodem dan komt ook het wormmiddel monepantel boven als een potentieel probleem voor de waterkwaliteit. Van monepantel zijn gegevens van EMA op ons verzoek beschikbaar gesteld. Zie tabel 12. Hieruit blijkt dat monepantel pas bij vrij hoge concentraties een risico vormt voor waterorganismen. Daarnaast komt het anti-vliegenmiddel permethrin naar boven vanwege de relatief hoge risico's voor waterorganismen. Dit middel is vrij verkrijgbaar (zie tabel 5). Dit maakt dat het mogelijk frequent wordt gebruikt, ondanks dat het niet uit de analyse van de gegevens van de dierenartspraktijken naar boven is gekomen. Permethrin vormt al bij lage concentraties een risico voor het waterleven.

**TABEL 12** RISICO'S VOOR WATERORGANISMEN VAN ANTIPARASITICA MET HOGE PERSISTENTIE EN MOBILITEIT EN IN H4 NIET GESELECTEERD ALS 'MEEST GEBRUIKT (IN KG OF TOEPASSINGSFREQUENTIE) IN DE VEEHOUDERIJ'. (DATA AFKOMSTIG UIT DATABASE UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS VERMELD. GROEN = KLEIN RISICO, GEEL = BEPERKT RISICO, ROOD-BRUIJN = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM				RISICO VOOR WATERORGANISMEN				
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox waterplanten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
monepantel	92,0	4339,3	>100 (a)		EC50>100 (a)		>100 (a)		EC 50>100 (a)
permethrin	42,0	58004,6	0,013	0,001	0,000		0,013	0,000	

(a) gegevens opgevraagd bij EMA

### 6.3.3 OVERIGE MIDDELEN IN HET MILIEU

Tabel 13 geeft de persistentie en mobiliteit in de bodem van veel gebruikte 'overige middelen' (zie tabel 4). Hier ontbreekt veel informatie. We constateren dat hier onvoldoende informatie beschikbaar is om op dit moment uitspraken te doen over de ecologische risico's van deze stoffen voor het oppervlaktewater.

Kijken we daarnaast naar alle toegelaten 'overige middelen', dus ook de middelen die minder frequent worden toegepast, dan komt ook medetomidine naar boven als een mogelijk probleem voor de waterkwaliteit. Medetomidine breekt niet snel af in de bodem en is relatief mobiel (zie tabel 14). Medetomidine is bedoeld voor sedatie en wordt vooral toegepast bij honden en katten.

**TABEL 13** PERSISTENTIE ( $DT50_{\text{BODEM}}$ ) EN MOBILITEIT ( $K_{\text{OM}}$ ) IN DE BODEM EN ECOTOXICITEITSGEGEVENS VAN VEEL GEBRUIKTE 'OVERIGE MIDDELEN' (ZIE TABEL 4) IN DE VEEHOUDERIJ. (GEBASEERD OP UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS AANGEGEVEN. GROEN = KLEIN RISICO, GEEL = BEPERKT RISICO, ROOD = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM		RISICO VOOR WATERORGANISMEN						
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox water-planten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
Bismuth subnitraat									
Natrium salicylaat									
Metamizol-natrium									
Pentobarbital		16 (a)							
Meloxicam		986,1							
Toltrazuril	7,5 (metaboliert is persistent) (b)								
Ketoprofen	4,6 - 27,6 (c)	lage Kom (c)							
Carprofen									
Butafosfan									
Flunixin									
Procainehydrochloride									
Lidocainehydrochloride		243 (d)					106		
Oxytocine									
Brotizolam									
Xylazine									
Dexamethason		139,2							
Cloprostenol									

## Bronnen

(a) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

(b) EMEA (2008)

(c) Xu et al. (2009)

(d) <http://dentistry.ouhsc.edu/Portals/0/MSDS/Dentsply-%20raqix.pdf>

**TABEL 14** RISICO'S VOOR WATERORGANISMEN VAN 'OVERIGE DIERGENEESMIDDELEN' MET HOGE PERSISTENTIE EN MOBILITEIT EN IN H4 NIET GESELECTEERD ALS 'MEEST GEBRUIKT (IN KG OF TOEPASSINGSFREQUENTIE) IN DE VEEHOUDERIJ'. (DATA AFKOMSTIG UIT DATABASE VAN UNIVERSITY OF HERTFORDSHIRE, TENZIJ ANDERS VERMELD. GROEN = KLEIN RISICO, GEEL = BEPERKT RISICO, ROOD = RISICO)

Werkzame stof	GEDRAG IN DE BODEM		RISICO VOOR WATERORGANISMEN						
	DT50 (dagen)	Kom (l/kg)	Tox algen		Tox kreeftachtigen		Tox vissen		Tox waterplanten
			EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	LC50 (mg/l)
medetomidine	100,0	1426,9	0,34		0,005		30		

#### 6.4 SAMENVATTEND OVERZICHT BESCHIKBARE INFORMATIE

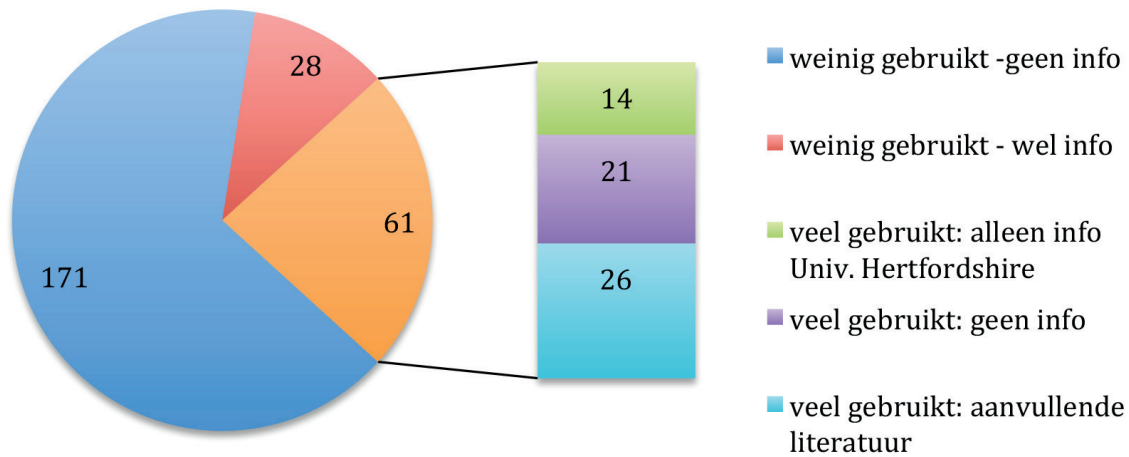
Op basis van een overzicht van toegelaten diergeneesmiddelen van FIDIN komen we tot de schatting dat in Nederland in totaal 260 verschillende werkzame stoffen zijn toegelaten in diergeneesmiddelen. Ongeveer de helft van deze werkzame stoffen is opgenomen in de database van de University of Hertfordshire. Maar deze database is verre van volledig. Van slechts 22 werkzame stoffen is zowel een  $DT50_{\text{bodem}}$  als een  $K_{\text{om}}$  beschikbaar. Twaalf van deze werkzame stoffen vallen binnen de groep van 61 stoffen die in dit hoofdstuk zijn geselecteerd als 'meest gebruikt'. Voor 28 middelen is slechts een van deze twee kenmerken opgenomen in de database. Elf hiervan vallen binnen de groep van 61 geselecteerde werkzame stoffen.

Verschillende bronnen uit de literatuur zijn gebruikt om deze informatie aan te vullen voor de meest gebruikte diergeneesmiddelen.

Ook de ecotoxiciteitsgegevens zijn niet volledig beschikbaar in de database. Voor stoffen met een hoge  $DT50_{\text{bodem}}$  is naar aanvullende literatuurgegevens over ecotoxiciteit gezocht. In totaal is voor 26 middelen aanvullende informatie over  $DT50_{\text{bodem}}$  en/of  $K_{\text{om}}$  en/of ecotoxiciteitsgegevens gevonden. Figuur 8 laat zien van welk deel van de toegelaten werkzame stoffen in Nederland in deze studie informatie is verzameld.

FIGUUR 8 OVERZICHT VAN AANTAL WERKZAME STOFFEN IN DIERGENEESMIDDELEN DIE ZIJN TOEGELATEN IN NEDERLAND, EN GLOBAAL BEELD VAN HOEVEELHEID VERZAMELDE INFORMATIE PER WERKZAME STOF IN DEZE STUDIE.

## Toegelaten werkzame stoffen in Nederland



In tabel 15 is de verkregen kennis over het verbruik (hoofdstuk 4) en over de risico's voor waterkwaliteit (dit hoofdstuk) samengevat. De informatie heeft betrekking op de groep van 61 geselecteerde (veel gebruikte) werkzame stoffen (de rijen 'frequent' in de tabel) en daarnaast minder frequent toegepaste stoffen ('weinig'), maar die persistent en mobiel zijn. Zoals aangegeven ontbreekt voor een deel van de middelen de benodigde informatie om een uitspraak te doen over het risico op uitspoeling en de ecotoxiciteit in het water. Deze middelen staan dan ook niet genoemd in tabel 15.



TABEL 15 DIERGENEESMIDDELEN DIE NADER AANDACHT VERDIENEN T.A.V. WATERKWALITEIT EN/OF RISICO VOOR WATERORGANISMEN (STOFFEN WAARVAN BEKEND IS DAT DEZE AL BIJ LAGE CONCENTRATIES EEN RISICO VORMEN VOOR WATERORGANISMEN, ZIJN ONDERSTREEPT).

Gebruik	Gedrag in bodem		Antibiotica	Antiparasitica	Overige middelen
Frequent	Mobiel		trimethoprim	Flubendazol	
			tilmicosine	Oxfendazol	
			tylosine	eprinomectine	
	Persistent	Minder mobiel of onbekend	tiamuline	<u>ivermectine</u>	
				<u>moxidectine</u>	
				<u>doramectine</u>	
			<u>Diclazuril</u>		
	Minder persistent	Minder mobiel		<u>deltamethrin</u>	
Incidenteel	Persistent	Mobiel	flumequine oxolinezuur	Monepantel	medetomidine
Vrij verkrijgbaar	Minder persistent	Minder mobiel		<u>Permethrin</u>	

Kijken we specifiek naar de ecotoxiciteit van deze stoffen, dan zien we dat met name de antiparasitica lage LC50-waarden laten zien, c.q. dat ze zijn toxischer voor het waterleven dan antibiotica. Met name moxidectine en deltamethrin hebben zeer lage LC50 voor vissen. Daarnaast valt opdat dat de beschikbare toxiciteitsdata met name acute effecten betreft. Voor chronische effecten zijn veel minder data beschikbaar.

## 7

## CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

## 7.1 CONCLUSIES

*Het bleek moeilijk binnen het onderzoek betrouwbare gebruiksgegevens van diergeneesmiddelen in de veehouderij te verkrijgen. Onderstaande conclusies zijn beschreven op basis van deze beperkte databeschikbaarheid.*

We concluderen het volgende t.a.v. het gebruik van diergeneesmiddelen in Nederland:

- In totaal bevatten de in Nederland toegelaten diergeneesmiddelen circa 260 verschillende werkzame stoffen.
- Het gebruik van antibiotica in de veehouderij wordt door de sector jaarlijks gemonitord op het niveau van farmacotherapeutische groepen. Het gebruik van andere diergeneesmiddelen wordt niet landelijk in beeld gebracht. Wel wordt door dierenartsen geregistreerd welke middelen zij voorschrijven op varkens-, melkvee-, pluimvee- en vleeskalverbedrijven.
- In deze studie hebben we kwantitatieve schattingen gemaakt van het gebruik van de verschillende werkzame stoffen, onderverdeeld naar antibiotica (tabel 3), antiparasitica (tabel 4) en overige diergeneesmiddelen (tabel 5), in de melkveehouderij. Deze schattingen kennen een grote onzekerheid, omdat ze zijn gebaseerd op data van slechts twee dierenartsenpraktijken over de jaren 2012 t/m 2015. Voor de varkenshouderij is alleen in beeld gebracht welke middelen worden toegepast door deze twee dierenartsenpraktijken.
- Helaas hebben we geen informatie over het gebruik in de pluimveehouderij en de vleeskalverhouderij, behalve de gegevens van de SDA over antibioticagebruik op het niveau van farmacotherapeutische groepen. Uit deze SDA-gegevens blijkt dat het antibioticagebruik in de vleeskalverhouderij vrij hoog is (uitgedrukt in dierdagdoseringen, maar ook in totale kilogrammen werkzame stof, ondanks dat de sector relatief klein is).
- Uitgedrukt in kg werkzame stof bestaat het grootste deel van alle voorgeschreven diergeneesmiddelen uit antibiotica. Het gebruik van antibiotica in de veehouderij is in totaal circa 4 maal zo groot als het totale humane antibioticagebruik in Nederland. Wat dit betekent voor de omvang van de emissie van deze stoffen naar grond- of oppervlaktewater is niet duidelijk, omdat emissieroutes geheel verschillen en niet helder in kaart zijn gebracht.
- De door een dierenarts voorgeschreven hoeveelheden werkzame stof van antiparasitica zijn (veel) lager dan de hoeveelheden voorgeschreven antibiotica. Een deel van de werkzame stoffen binnen de antiparasitica heeft echter de status VRIJ of de status URA, of zijn toegelaten als biocide en zijn dus mogelijk buiten de dierenarts om verkregen. Daarnaast is voor de bepaling van het risico voor waterleven niet alleen de hoeveelheid maar ook de toxiciteit van belang (zie onder 'conclusies t.a.v. het risico voor waterleven').
- Het gebruik van (vruchtbaarheids)hormonen en wat dit betekent voor de waterkwaliteit, is buiten de scope van dit onderzoek gebleven. Dit behoeft nadere analyse.
- Een beter kwantitatief inzicht in het gebruik van diergeneesmiddelen in de varkenshouderij en de vleeskalverhouderij is nodig om mogelijke risico's voor de waterkwaliteit van-

uit deze sectoren in beeld te kunnen brengen. Informatie over het gebruik in de pluimveehouderij is voor de waterkwaliteit waarschijnlijk minder relevant, omdat pluimveemest grotendeels wordt verbrand en/of verwerkt en/of geëxporteerd.

- De vertegenwoordigers van de verschillende veehouderijsectoren en de farmaceutische industrie zijn zeer terughoudend in het verstrekken van gebruiks- en verkoopcijfers van diergeneesmiddelen. Men geeft aan dat dit privacygevoelige of bedrijfsvertrouwelijke informatie is. Daarnaast is men van mening dat er snel foute conclusies zullen worden getrokken, vanwege de complexiteit van het geheel.
- Er is al veel aandacht voor het reduceren van het antibioticagebruik in de veehouderij. Hier zijn sinds 2007 flinke stappen gezet. Op het vlak van de antiparasitaire middelen lijkt nog wel sturing richting minder gebruik mogelijk. Gegevens uit de literatuur laten zien dat er bijvoorbeeld grote verschillen in gebruik zijn tussen individuele schapenhouders.

#### **CONCLUSIES T.A.V. HET RISICO VOOR DE WATERKWALITEIT:**

- Diergeneesmiddelen die gebruikt worden in de veehouderij komen voor een groot deel terecht in de mest en urine. Daarnaast kunnen antiparasitica die op de huid worden toegepast via afspoeling in de mest of op de bodem terechtkomen. Bij aanwending van deze mest, kan dit uitspoelen naar het grond- of oppervlaktewater. Daar kunnen de middelen een probleem vormen voor de drinkwaterwinning, of voor het waterleven wanneer stoffen giftig zijn voor het waterleven.
- Hoe groot het risico is dat diergeneesmiddelen daadwerkelijk in het water terechtkomen, is afhankelijk van de omvang van het gebruik, maar daarnaast ook van de mate van afbraak in het dier, de periode tussen gebruik van het diergeneesmiddel en het aanwenden van de mest, de persistentie van het middel in de bodem (uitgedrukt in de  $DT50_{\text{bodem}}$ ) en de binding van het middel aan bodemdeeltjes (de  $K_{\text{om}}$ ).
- De informatie die beschikbaar is over persistentie, mobiliteit en ecotoxiciteit van werkzame stoffen in diergeneesmiddelen is beperkt. De informatie over ecotoxiciteit betreft het risico op acute effecten. Voor chronische effecten zijn slechts zeer beperkt data beschikbaar. Het feit dat milieubeoordelingen van diergeneesmiddelen veelal niet openbaar worden gemaakt, vormt een belangrijke drempel om tot goede informatie te komen. Ten aanzien van gewasbeschermingsmiddelen zijn dossiers met eindpunten al 30 jaar openbaar. Volgens het Verdrag van Aarhus zouden deze gegevens ook van diergeneesmiddelen openbaar moeten zijn. Het ministerie van EZ heeft toegezegd vanaf nu de dossiers met eindpunten openbaar te maken.
- De mogelijke gevolgen van diergeneesmiddelen voor de waterkwaliteit zijn in deze studie globaal in beeld gebracht. Doordat de beschikbare informatie beperkt is, zijn slechts indicaties te geven. Tabel 16 geeft een overzicht van werkzame stoffen die uit deze studie naar voren komen als mogelijk relevant betreffende de waterkwaliteit, omdat deze stoffen persistent zijn in de bodem en/of relatief vaak worden toegepast en/of sterk toxisch zijn voor waterleven. Het risico op bioaccumulatie is niet meegenomen.

TABEL 16 DIERGENEESMIDDELEN DIE NADER AANDACHT VERDIENEN T.A.V. WATERKWALITEIT EN/OF RISICO VOOR WATERORGANISMEN (STOFFEN WAARVAN BEKEND IS DAT DEZE AL BIJ LAGE CONCENTRATIES EEN RISICO VORMEN VOOR WATERORGANISMEN, ZIJN ONDERSTREEPT).

Gebruik	Gedrag in bodem		Antibiotica	Antiparasitica	Overige middelen
Frequent	Persistent	Mobiel	trimethoprim tilmicosine tylosine	flubendazol oxfendazol eprinomectine enilconazol	
		Minder mobiel of onbekend	tiamuline	<u>ivermectine</u> <u>moxidectine</u> <u>doramectine</u> <u>diclazuril</u>	
	Minder persistent	Minder mobiel		<u>deltamethrin</u>	
Incidenteel	Persistent	Mobiel	flumequine oxolinezuur	monepantel	medetomidine
Vrij verkrijgbaar	Minder persistent	Minder mobiel		<u>permethrin</u>	

- Van de meest gebruikte antibiotica in de melkvee- en varkenshouderij lijken de gevolgen voor waterleven beperkt. De ecotoxiciteitsgegevens van deze stoffen laten vrij hoge LC50-waarden zien. Dit betekent dat de stoffen niet erg acuut toxisch zijn voor het waterleven. De laagste waarde is de EC50alg voor tilmicosine (te weten 0,35 mg/l). Metingen van tilmicosine in oppervlaktewater zijn niet bekend, maar ook deze waarde is vele malen hoger dan de aangetoonde concentratieranges van werkzame stoffen die wel in het oppervlaktewater worden gemeten.
- Veel antiparasitica, waaronder ivermectine, moxidectine en deltamethrin, vormen daarentegen al bij relatief lage concentraties een risico voor waterorganismen.
- In deze studie is niet gekeken naar metabolieten van de verschillende werkzame stoffen. Mogelijk ontstaan bij afbraak van diergeneesmiddelen metabolieten die alsnog een risico vormen voor de waterkwaliteit. Dit vereist nader onderzoek.

## 7.2 AANBEVELINGEN

Om beter inzicht te krijgen in de effecten van diergeneesmiddelen op de waterkwaliteit zijn stappen nodig ten aanzien van het gebruik, de emissieroutes, monitoring en de ecotoxicologische effecten. We bevelen aan deze stappen als volgt uit te voeren: .

*Ten aanzien van inzicht in gebruik van diergeneesmiddelen:*

- Een beter kwantitatief beeld van het gebruik van diergeneesmiddelen (zowel sectoraal als landelijk) kan alleen worden verkregen als de 'data-eigenaren' (de verschillende veehouderijsectoren en de FIDIN) hieraan meewerken. Verkoopdata van de FIDIN vormen een 'snelle' route om een 'totaalbeeld' te krijgen van het diergeneesmiddelengebruik in Nederland. Gebruiksdata uit de databases van de verschillende veehouderijsectoren geven een specifiek beeld van het gebruik per sector. We bevelen aan als 'vragende partij' in gesprek met de 'data-eigenaren', om zo gezamenlijk te komen tot beschikbaarheid van de gebruiksgegevens. Het is belangrijk dat in zo'n proces de belangen van de partijen helder worden, en pragmatische afspraken tot stand komen waarbij de benodigde informatie over gebruik beschikbaar komt.
- We adviseren het gebruik buiten de dierenarts om nader te kwantificeren door gesprekken met veehouders en adviseurs.
- Antiparasitica worden niet alleen gebruikt in de vier grote veehouderijsectoren, maar ook o.a. bij schapen en paarden en andere gezelschapsdieren. Het is wenselijk ook hiervan gebruiksoverzichten te hebben.

*Ten aanzien van inzicht in emissieroutes:*

- We bevelen aan de omvang van de verschillende emissieroutes op hoofdlijnen modelmatig in te schatten (inclusief directe aanwending van verschillende mestsoorten, mestverwerking, regionale verschillen, verschillen tussen seizoenen, stroomgebieden, etc.) om zo het belang van de emissieroutes te ranken. Veel kennis over emissieroutes kan ontleend worden aan kennis van emissieroutes van stikstof, fosfaat en gewasbeschermingsmiddelen. Deze inzichten kunnen vervolgens worden gebruikt om een effectief meetnet voor waterkwaliteit op te kunnen zetten (in plaats en tijd).

*Ten aanzien van het meten van diergeneesmiddelen in water:*

- We adviseren te inventariseren welke meetgegevens al beschikbaar zijn (bij provincies, RWS, waterschappen, etc.) voor diergeneesmiddelen in grond- en oppervlaktewater, al dan niet in combinatie met meetgegevens van humane geneesmiddelen. Op welke meetpunten wordt op welke moment welke stof aangetroffen? Hoewel het moeilijk is deze metingen te koppelen aan de exacte bron (humaan, veterinair, gewasbescherming), zijn 'echte' data een goede aanvulling voor de analyse en duiding van de problematiek. We bevelen aan een inventariserend onderzoek naar de aanwezigheid van diergeneesmiddelen in grond- en oppervlaktewater specifiek te richten op de stoffen die veel worden gebruikt, die een risico vormen voor uitspoeling en/of die een groot risico vormen voor het waterleven. Op basis van het huidige onderzoek komen in ieder geval de werkzame stoffen hiervoor in aanmerking die in tabel 16 worden genoemd. Omdat een deel van zowel de gebruiksinformatie als ook van de milieutechnische informatie niet bekend is, is deze lijst niet compleet. Pas op het moment dat een redelijk beeld is ontstaan over welke stoffen (in effectconcentraties overschrijdende mate) in oppervlaktewater voor komen, heeft het inrichten van toestand en trend monitoring voor die stoffen zin.
- Dit inventariserend onderzoek kan worden gebruikt om het monitoren van diergeneesmiddelen in water te integreren in bestaande meetnetten. Goede afstemming en samenwerking bij de monitoring en bij het samenstellen van een meetpakket is hierbij van belang. Richt de monitoring zo in dat de resultaten gebruikt kunnen worden om meer inzicht te krijgen in de verschillende emissieroutes.

*Ten aanzien van milieubeoordelingen adviseren we:*

- Werk toe naar een systeem waarbij milieubeoordelingen openbaar worden gemaakt en waarbij de informatie over eindpunten relatief eenvoudig te vinden is in de dossiers. Een monografiesysteem per werkzame stof, zoals dit o.a. bij gewasbeschermingsmiddelen wordt gebruikt, is hiervoor geschikt. Punt van aandacht hierbij is dat de toelating van diergeneesmiddelen op het product gebaseerd is, en dus niet per werkzame stof. Dit maakt dat eenzelfde werkzame stof in verschillende dossiers (van verschillende eindproducten en verschillende producenten) kan zijn opgenomen, met verschillende eindpunten.
- Zoek in de literatuur naar aanvullende informatie over de risico's voor het waterleven van de veel gebruikte middelen. Gezien het grote risico voor antiparasitica voor waterleven verdienen deze stoffen hierbij extra aandacht. Wanneer onvoldoende informatie beschikbaar komt, is het voor de hand liggend een aantal ecotoxiciteitstesten uit te voeren.
- Het onderzoek is gericht op de analyse van de problematiek en niet gericht op het formuleren van maatregelen. We concluderen dat de problematiek veel overeenkomsten heeft met de problematiek van de humane geneesmiddelen en de gewasbeschermingsmiddelen. Voor al deze stoffen is een integraal stoffenbeleid op landelijk en Europees niveau van belang. Dat is vooral van belang bij de afstemming tussen de regelgeving voor toelating van middelen en de regelgeving met het oog op waterkwaliteit. Dezelfde werkzame stof

fen spelen een rol binnen verschillende beleidsdossiers. Zo staan er bijvoorbeeld op de KRW-lijst (Kaderrichtlijn Water) prioritare stoffen die een groot risico vormen voor het watermilieu. Lidstaten van de EU hebben de plicht maatregelen te nemen die zijn gericht op het verminderen van emissies van deze stoffen. Bij de toelating van diergeneesmiddelen wordt echter geen rekening gehouden met deze prioritare stoffenlijst.

# BRONNEN

Derksen, Anja (2015) Hotspotanalyse geneesmiddelen. Methodiek voor waterbeheerders om RWZI's te prioriteren. STOWA rapport 2015-32.

Derksen, J.G.M., C.T.A. Moermond, C.W.M. Bodar (2015) Recycling of waste streams containing human and veterinary pharmaceuticals. An overview of technological developments and possible consequences of pharmaceutical releases into the environment. RIVM letter report 2015-0174.

ECDC/EFSA/EMA (2015) First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. 30 January 2015.

EMA. 2008. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL 6 and GL 38. London, United Kingdom: European Medicines Agency, Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP). Report nr EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1

Grontmij (2011) Zuivering geneesmiddelen uit afvalwater. Eindrapportage.

Kumar, Kuldip, Satish C. Gupta, Yogesh Chander, Ashok K. Singh (2005) Antibiotic Use in Agriculture and its Impact on the Terrestrial Environment. *Advances in Agronomy*, vol. 87.

STOWA/KWR (2013) Humane geneesmiddelen in de waterketen. KWR-projectnummer 2013-006. STOWA 2013-06.

Lahr, Joost, Thomas ter Laak, Anja Derksen (2015) Screening van hotspots van nieuwe verontreinigingen. Een pilot studie in bodem, grondwater en oppervlaktewater. Alterra Wageningen UR.

MARAN (2015) Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotics usage in animals in the Netherlands in 2014.

Montforts, M.H.M.M. (2005) Validation of the EU Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicines. Thesis, Leiden University.

Montforts, M.H.M.M. & A. Keessen (2007) Openbaarheid van milieu-informatie bij registratie van (dier)geneesmiddelen RIVM Briefrapport 601500006/2007, bijlage bij SEC-070715 MMO/wvdz

SDA (2016) Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2015. Trends, benchmark bedrijven en dierenartsen, en aanpassing benchmarkwaardensystematiek.

SFK (2015) Data en feiten 2015. Het jaar 2014 in cijfers. Stichting Farmaceutische kengetallen.

Verkaik, Jan, Adriaan Antonis, Harm Ploeger, Piet Vellema en Martien Bokma (2015) Een verdiepend onderzoek naar het medicijngebruik in de Nederlandse schapenhouderij. Aanknopingspunten voor verdere optimalisatie. WUR, FD, GD.

Versteegh, J.F.M., N.G.F.M. van der Aa, E. Dijkman (2007) Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM rapport 703719016/2007.

Vissers, Marc, Janco van Gelderen (2016) Nieuw inzicht in geneesmiddelen en nieuwe stoffen in het grondwater van de provincie Utrecht. H2O-Online / 24 februari 2016.

**Geraadpleegde bronnen voor informatie over  $K_{om}$  en DT50 van verschillende werkzame stoffen of over ecotoxiciteit:**

Boxall, A.B.A., P. Johnson, E.J. Smith, C.J. Sinclair, E. Stutt, L.S. Levy (2006) Uptake of Veterinary medicines from soils into plants. J. Agric. Food Chem. 54(6): 2288-97.

Boxall, Alistair B.A., Lindsay A. Fogg, Donald J. Baird, Chris Lewis, Trevor C. Telfer, Dana Kolpin, Anthony Gravell, Emma Pemberton, Tatiana Boucard (2005) Targeted monitoring study for veterinary medicines in the environment. Environment Agency, Science Report: SC030183/SR. ([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/290533/scho0806blhh-e-e.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290533/scho0806blhh-e-e.pdf))

Boxall, A.B.A., L. Fogg, P.A. Blackwell, P. Kay, E.J. Pemberton (2002) Review of veterinary medicines in the environment. R&D Technical Report P6-012/8/TR. ([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/290328/sp6-012-8-tr-e-e.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290328/sp6-012-8-tr-e-e.pdf))

Cunningham, Fiona, Jonathan Elliot, Peter Lees (eds) (2010) Comparative and Veterinary Pharmacology

EFSA (2007) Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the commission related to safety and efficacy of 'Clinacox 0.5 %' based on diclazuril for rabbits for fattening and breeding. The EFSA Journal 506, 1-32. ([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/feedap\\_op\\_ej506\\_clinacox\\_rabbit\\_en,3.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/feedap_op_ej506_clinacox_rabbit_en,3.pdf))

EMA (2008) Bijlage II. Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008092649693/anx\\_49693\\_nl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008092649693/anx_49693_nl.pdf)

Environmental Assessment NADA 140-854 (1990)  
(<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/EnvironmentalAssessments/UCM072245.pdf>)

Environmental Assessment Safe-guard Aquasol for chicken (20% dazole suspension) (2015)  
(<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/EnvironmentalAssessments/UCM471296.pdf>)



Förster, M., V. Laabs, M. Lamshöft, J. Groeneweg, S. Zühlke, M. Spitteller, M. Krauss, M. Kaupenjohann and W. Amelung (2009) Sequestration of manure-applied sulfadiazine residues in soils. *Environ. Sci. Technol.*, 43(6) pp 1824-1830.  
(<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es8026538>)

Garric, J., B. Vولات, K. Duis, A. Péry, T. Junker, M. Ramil, G. Fink & T.A. Ternes. 2007. Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran *Daphnia magna* and the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere* 69: 903-910.

Hansch C., A. Leo, D. Hoekman (1995) Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. ACS Prof Ref Book. Heller SR, consult. ed., Washington, DC: Amer Chem Soc p. 91 (1995). (via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Holmes, P., A. Boxall, P. Johnson, K. James, L. Assem, L.S. Levy (2007) Evaluation of the potential risks to consumers from indirect exposure to veterinary medicines. Final Report. Institute of Environment and Health, Cranfield University.  
([randd.defra.gov.uk/Document.aspx?Document=VM02130\\_4772\\_FRA.doc](http://randd.defra.gov.uk/Document.aspx?Document=VM02130_4772_FRA.doc))

Horvat, A.J.M., M. Petrović, S. Babić, D.M. Pavlović, D. Ašperger, S. Pelko, A.D. Mance, M. Kaštelan-Macan (2011) Analysis, occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment, *Trends in Analytical Chemistry*. (<http://www.complementarium.si/wp-content/uploads/2011/11/Anthelmintics-TRAC-in-press-2011.pdf>)

Ineris (2014) Factsheet oxyclozanide ([www.ineris.fr/substances/fr/substance/pdf/143](http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/pdf/143))

Kreuzig, Robert, Katharina Blümlein, Sibylla Höltge (2007) Fate of the benzimidazole antiparasitics flubendazole and fenbendazole in manure and manured soils. *Clean* 35(5) 488-494.  
(<http://thirdworld.nl/fate-of-the-benzimidazole-antiparasitics-flubendazole-and-fenbendazole-in-manure-and-manured-soils>)

Kuchta, Sandra Louise (2008) Lincomycin and spectinomycin: persistence in liquid swine manure and their transport from manure-amended soil. Thesis University of Saskatchewan Saskatoon, Canada. (<http://www.collectionscanada.gc.ca/obj/s4/f2/dsk3/SSU/TC-SSU-02292008125535.pdf>)

Liebig Markus, Álvaro Alonso Fernandez, Elke Blübaum-Gronau, Alistair Boxall, Marvin Brinke, Gregoria Carbonell, Philipp Egeler, Kathrin Fenner, Carlos Fernandez, Guido Fink, Jeanne Garric, Bent Halling-Sørensen, Thomas Knacker, Kristine A Krogh, Anette Küster, Dirk Löffler, Miguel Ángel Porcel Cots, Louise Pope, Carsten Prasse, Jörg Römbke, Ines Rönnefahrt, Manuel K. Schneider, Natascha Schweitzer, José V Tarazona, Thomas A Ternes, Walter Traunspurger, Anne Wehrhan en Karen Duis (2010) Environmental Risk Assessment of Ivermectin: A case study. *Environmental Assessment and Management – vol 6., supplement 1*, pp. 567-587.

Liu, Feng, Guang-Guo Ying, Ji-Feng Yang, Li-Jun Zhou, Ran Tao, Li Wang, Li-Juan Zhang and Ping-An Peng (2010) Dissipation of sulfamethoxazole, trimethoprim and tylosin in a soil under aerobic and anoxic conditions. *Environ. Chem.* 7, 370-376.

Oh, S.J., Park J., Lee M.J., Park S.Y., Lee J.H., Choi K. (2006) Ecological hazard assessment of major veterinary benzimidazoles: acute and chronic toxicities to aquatic microbes and invertebrates. *Environ Toxicol Chem* 25:2221-2226.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916042>

Pope, Louise Jay (2009) Fate and effects of parasiticides in the pasture environment. The University of York, Environment. PhD. <https://core.ac.uk/download/files/139/1146089.pdf>

Sassman, S.A., L.S. Lee (2007) Sorption and degradation in soils of veterinary ionophore antibiotics: monensin and lasalocid. *Environ, Toxicol. Chem.*: 26(8): 1614-21. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702333>)

Scientific paper. Product name: Fasinex 240, oral suspension for cattle. ([www.vmd.defra.gov.uk/.../UKPAR.../UKPAR\\_279995.doc](http://www.vmd.defra.gov.uk/.../UKPAR.../UKPAR_279995.doc))

Srinivasan, Prakash, Ajit K. Sarmah, Merilyn Manley-Harris, Alistair L. Wilkins (2010) Sorption of sulfamethoxazole, sulfachloropyridazine and sulfamethazine onto New Zealand dairy farm soils. 19<sup>th</sup> World Congress of Soil Science, August 2010, Brisbane, Australia (<http://iuss.org/19th%20WCSS/Symposium/pdf/2228.pdf>)

Steurbaut, Walter (2006) Belgische methodologie van de indicatoren van het gebruik en de risico van de pesticiden. *Compendium Pribel*. UGent. ([http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@prpb/documents/ie2divers/11068443\\_fr.pdf](http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@prpb/documents/ie2divers/11068443_fr.pdf))

Wagil, Marta, A. Bialk-Bielinska, A. Puckowski, K. Wychodnik, J. Maszkowska, E. Mulkiwicz, J. Kumirska, P. Stepnowski, S. Stolte (2015) Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research*. Vol. 22, issue 4, pp 2566-2573.  
(<http://link.springer.com/article/10.1007/s11356-014-3497-0>)

Whitacre, David M. (ed) (2012) *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer. E-ISBN 978-1-4614-3137-4.

Xu, J., L. Wu, W. chen, A.C. Chang (2009) Adsorption and degradation of ketoprofen in soils. *J. Environ. Qual.* 38(3): 1177-82. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398515>)

#### **WEBSITES (GERAADPLEEGD APRIL/MEI 2016):**

<http://dentistry.ouhsc.edu/Portals/0/MSDS/Dentsply-%20Oraqix.pdf>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

<http://datasheets.scbt.com/sc-212973.pdf>

<http://datasheets.scbt.com/sc-210812.pdf>

[https://sds.edqm.eu/pdf/pdfs/EDQM\\_Y0000225\\_5.0\\_SDS\\_NL.pdf](https://sds.edqm.eu/pdf/pdfs/EDQM_Y0000225_5.0_SDS_NL.pdf)

[http://www.jurox.com.au/downloads/product-material/OXAZOLE\\_CONCENTRATED\\_WORMING\\_DRENCH\\_FOR\\_CATTLE\\_AND\\_HORSES\\_AUST.pdf](http://www.jurox.com.au/downloads/product-material/OXAZOLE_CONCENTRATED_WORMING_DRENCH_FOR_CATTLE_AND_HORSES_AUST.pdf)

<https://www.boden.uni-bonn.de/for-566-en/projekte/a3/sequestration-of-veterinary-medicines-in-soils-en>

<https://www.elanco.com.au/pdfs/msds/micotil-300-5-msds.pdf>

[http://www.pfizer.com/system/files/products/material\\_safety\\_data/PZ00261.pdf](http://www.pfizer.com/system/files/products/material_safety_data/PZ00261.pdf)

[http://www.baltivet.com/files/4514/1171/7488/ClinafarmSmoke\\_2014\\_MSDS.pdf](http://www.baltivet.com/files/4514/1171/7488/ClinafarmSmoke_2014_MSDS.pdf)

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/398389/ATI310.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/398389/ATI310.pdf)

## BIJLAGE 1

# INSCHATTING GEBRUIK MELKVEEHOUDERIJ OP LANDELIJKE SCHAAL

De gegevens van de twee dierenartsenpraktijken zijn gebruikt om een inschatting te maken van het landelijk gebruik van de verschillende werkzame stoffen als diergeneesmiddel in de melkveehouderij. In deze bijlage lichten we toe hoe deze inschatting is berekend en we geven de resultaten. Deze resultaten zijn niet meer dan een grove indicatie, omdat het gebaseerd is op resultaten van slechts twee dierenartsenpraktijken. In de hoofdtekst van het rapport zijn in de betreffende tabellen 3, 4 en 5 alleen het gebruik gescoord en geprioriteerd.

**BEREKENING:**

*Stap 1. Omrekening naar gemiddeld gebruik door de DAPs per jaar:*

Hoeveelheid werkzame stof voorgeschreven aan rundvee door de twee dierenartsenpraktijken gezamenlijk in totaal in de periode 2012 tot en met 2015 / 4 jaar = gemiddelde hoeveelheid gebruikt per jaar.

*Stap 2. Omrekening naar gemiddeld gebruik per melkkoe per jaar:*

Gemiddelde hoeveelheid gebruikt per jaar / Totaal aantal melkkoeien onder behandeling bij beide DAPs = gemiddelde hoeveelheid gebruikt per melkkoe per jaar.

*Stap 3. Omrekening naar inschatting totale melkveehouderij:*

Gemiddelde hoeveelheid gebruikt per melkkoe per jaar \* totaal aantal melkkoeien in Nederland (volgens CBS Statline)

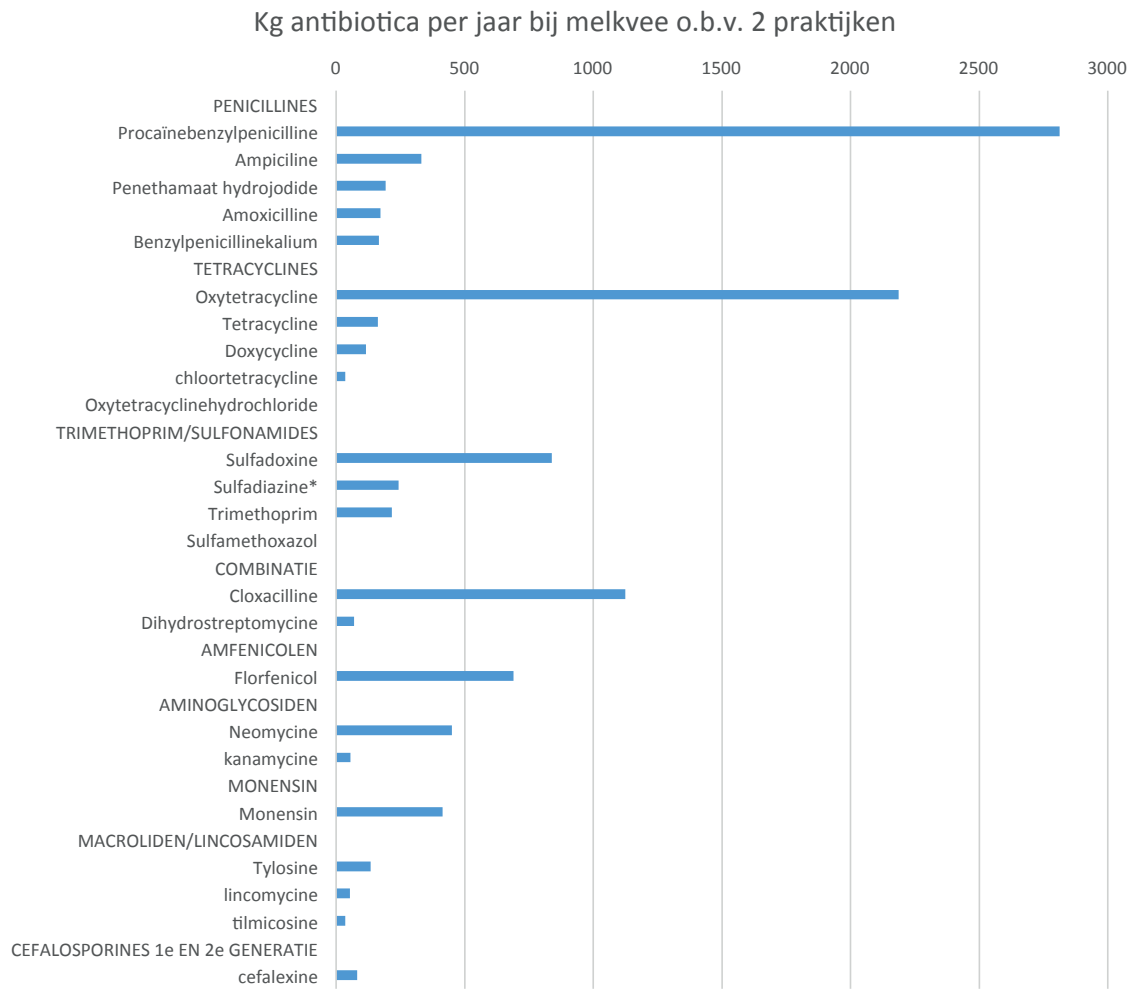
De resultaten van de berekeningen staan in de tabellen B2.1., B2.2. en B2.3. voor respectievelijk antibiotica, antiparasitica en overige diergeneesmiddelen.

TABEL B.1.1

SCHATTING VAN HET GEBRUIK VAN DE 25 MEEST GEBRUIKTE ANTIBIOTICA IN DE NEDERLANDSE MELKVEEHOUDERIJ GEMIDDELD IN DE PERIODE 2012 T/M 2015, UITGEDRUKT IN KG WERKZAME STOF DOOR DE GEHELE MELKVEEHOUDERIJ PER JAAR.

Werkzame stof	Melkvee
<b>Penicillines</b>	
Procaïnebenzylpenicilline	2.813
Ampiciline	331
Penethamaat hydrojodide	193
Amoxicilline	173
Benzylpenicillinekalium	167
<b>Tetracyclines</b>	
Oxytetracycline	2.186
Tetracycline	162
Doxycycline	117
Chloortetracycline(hydrochloride)	36
Oxytetracyclinehydrochloride	
<b>Trimethoprim/sulfonamides</b>	
Sulfadoxine	839
Sulfadiazine*	243
Trimethoprim	216
Sulfamethoxazol	
<b>Combinatie</b>	
Cloxacilline	1.124
Dihydrostreptomycine	69
<b>Amfenicolen</b>	
Florfenicol	689
<b>Aminoglycosiden</b>	
Neomycine	450
Kanamycine	55
<b>Monensin</b>	
Monensin	413
<b>Macroliden/lincosamiden</b>	
Tylosine	135
lincomycine	54
Tilmicosine	35
<b>Cefalosporines 1e en 2e generatie</b>	
Cefalexine	82

FIGUUR B.1.1 ZELFDE CIJFERS ALS TABEL B.1.1.



**TABEL B.1.2**      **SCHATTING VAN HET GEBRUIK ANTIPARASITAIRE MIDDELEN IN NEDERLAND IN KG WERKZAME STOF PER JAAR DOOR DE GEHELE MELKVEEHOUDERIJ GEMIDDELD IN DE PERIODE 2012 T/M 2015.**

<b>Werkzame stof</b>	<b>Melkvee</b>
Triclabendazol	320
Oxyclozanide	96
Oxfendazol	33
Amitraz	31
Ivermectine	26
Clorsulon	26
Eprinomectine	19
Enilconazol	18
Deltamethrin	10
Dimpylaat	7
Moxidectine	7
Mebendazol	6
Doramectine	4
Levamisol	3
Fenbendazol	2
Diclazuril	2

**TABEL B.1.3**      **SCHATTING VAN HET GEBRUIK VAN 'OVERIGE DIERGENEESMIDDELEN' IN NEDERLAND IN DE MELKVEEHOUDERIJ IN KG WERKZAME STOF PER JAAR GEMIDDELD OVER DE PERIODE 2012 T/M 2015.**

<b>Werkzame stof</b>	<b>Melkvee</b>
Bismuth subnitraat	2.833
Natirumsalicylaat	419
Metamizol-natrium	320
Pentobarbital	113
Meloxicam	80
Toltrazuril	75
Ketoprofen	67
Carprofen	53
Butafosfan	44
Flunixin	40
Procainehydrochloride	28
Lidocaine	2

## BIJLAGE 2

# MEEST GEBRUIKTE PRODUCTEN IN DE MELKVEEHOUDERIJ

**TABEL B2.1** OVERZICHT VAN 20 MEEST GEBRUIKTE PRODUCTEN IN DE MELKVEEHOUDERIJ, DE TOEDIENINGSWIJZE BIJ RUNDEREN (I.M. = INTRA-MUSCULAIR, I.V. = INTRAVENEUS, S.C. = SUBCUTAAN) EN DE WERKZAME STOFFEN DIE DEZE PRODUCTEN BEVATTEN. DE 5 OMKADERDE WERKZAME STOFFEN, ZIJN DE WERKZAME STOFFEN WAARVAN DE HOEVEELHEID WERKZAME STOF PER BEHANDELING RELATIEF LAAG IS. HIERDOOR ZIJN DEZE STOFFEN NIET GESIGNALEERD BIJ DE RANGORDERING OP BASIS VAN HOEVEELHEID WERKZAME STOF.

Product	Toediening	Werkzame stof 1	Werkzame stof 2
avuloxil	mammair	Amoxicilline	clavulaanzuur
depocilline	mammair	Procainebenzylpenicilline	
dofatrim	i.m., s.c. of i.v.	Sulfadoxine	trimethoprim
mederantil	i.v.	Brotizolam	
neopen	i.m.	Neomycine	procainebenzylpenicilline
Novem	s.c.	Meloxicam	
Novacam	s.c.	Meloxicam	
Oxymax	i.m.	oxytetracycline	
oxytocine	i.v.	Oxytocine	
procamidor	s.c.	procainehydrochloride	
rapidexon	i.m., i.v.	dexamethason	
Rimadyl	s.c.	Carprofen	
Sedamun	i.v.	Xylazine	
Ubrolexin	mammair	kanamycine	
ampicillan		Ampicilline	
curaclox	mammair	cloxacilline	ampicilline
Diatrim	i.m.	sulfadiazine	trimethoprim
engemycine	i.m.	oxytetracycline	
estrumate	i.m.	cloprostenol	
nageboorte capsule	Intra-uterien	tetracycline	



## BIJLAGE 3

# DATA VAN EMA

Onderstaand overzicht geeft weer welke informatie de EMA heeft verstrekt naar aanleiding van ons verzoek om milieubeoordelingen beschikbaar te stellen van 34 middelen die zijn toegelaten via een Centrale Europese procedure.

Fase II informatie is beschikbaar voor de volgende producten (met tussen haakjes de werkzame stof. Ook is vermeld welke gegevens zijn gebruikt in de rapportage):

- Aivlosin (tylvalosin)
- Dicural (difloxacin)
- DRAXXIN 100 mg/ml (tulathromycin)
- Econor (valnemulin)
- Halocur (halofuginone)
- Pirsue (Pirlimycin)
- Zolvix (monepantel) (NB. Gegevens zijn vermeld in tabel 12)

Fase II was niet nodig voor de volgende producten:

- Equioxx (firocoxib)
- Kexxtone (monensin) (NB. EMA-data geven geen aanvullende informatie naast de informatie over monensin in tabel 9)
- NAXCEL 200 mg/ml (ceftiofur)
- Panacur AquaSol (fenbendazol) (NB. EMA-data geven geen aanvullende informatie naast de informatie over fenbendazol in tabel 11)
- Zactran 150 mg/ml (gamithromycine)
- Zuprevo 180 mg/ml (tildipirosin)


Voor de volgende stoffen is de procedure gestopt, omdat het middel wordt gebruikt in niet-voedselproducerende dieren:

- Apoquel 16 mg (oclacitinib)
- Dexdomitor Mite (dexmedetomidine)
- Posatex oordruppels (orbifloxacin, mometasonfuroaat monohydraat en posaconazol)
- Trifexis (spinosad en milbemycine oxime)
- Bravecto 1400 mg (fruralaner)
- Easotic (hydrocortisonaceponaat, gentamycinesulfaat en miconazolnitraat)
- PRAC-TIC (butylhydroxytolueen)
- UpCard (torsemide)
- Broadline (firponil, (S)-methopreen, eprinomectine, praziquantel)
- INCURIN 1 mg tablet (oestriol)
- Sileo (dexmedetomidine hydrochloride)
- Improvac (gonadotrofine)
- Cardalis (benazeprilhydrochloride, spironolactone)
- Osrurnia (terbinafine, florfenicol, betamethasonacetaat)
- STRONGHOLD 120 MG/ML spot-on oplossing (selamectine)
- NOBILIS OR INAC (anthemis nobilis)

- Cortavance (hydrocortisonaceponaat)
- Pexion 400 mg (imepitoinen)
- Suprelorin (desloreline)
- QUADRISOL 100 mg/ml (vedaprofen)
- Rheumocam 330 (meloxicam)

## BIJLAGE 4

## REACTIE FIDIN



vereniging van Fabrikanten en Importeurs  
van Diergeneesmiddelen In Nederland  
Secretariaat  
Postbus 80523, 2508 GM Den Haag  
Tel. +31 (0) 70 750 31 16, Fax +31 (0) 70 354 46 31  
E-mail: fidin@fidin.nl, www.fidin.nl

**CLM Onderzoek en Advies**  
T.a.v. mevrouw J. van Vliet  
Postbus 62  
4100 AB Culemborg

Referentie : FS/BE 20160303/02  
Datum : 3 maart 2016  
Onderwerp : verzoek levering FIDIN verkoopcijfers

Geachte mevrouw Van Vliet,


Naar aanleiding van uw verzoek tot levering FIDIN verkoopcijfers van 19 januari jl., vraag ik uw aandacht voor het volgende.

De FIDIN onderschrijft de doelstelling dat er alles aan gedaan dient te worden om potentiële negatieve gevolgen van het gebruik van diergeneesmiddelen op de gezondheid van mens en dier voor het milieu zoveel mogelijk te beperken. Wat betreft de mogelijke negatieve gevolgen van diergeneesmiddelen voor het milieu, vraag ik uw aandacht voor de volgende aspecten:

- Bij het afgeven van de toelating van een diergeneesmiddel wordt een risicobeoordeling gemaakt waarin wordt bepaald of en bij welke concentraties van de werkzame stoffen er nadelige milieu- en gezondheidseffecten kunnen optreden. Aangezien diergeneesmiddelen voor meerdere soorten dieren kunnen zijn toegelaten, zijn de milieueffecten per diersoort verschillend; de werkzame stoffen worden per diersoort in verschillende concentraties en op mogelijk verschillende wijzen toegediend en verschillend in het dierlijk lichaam afgebroken en uitgescheiden.
- De werkzame stoffen die in diergeneesmiddelen zijn toegelaten, zijn veelal ook op de markt als humaan geneesmiddel, biocide of gewasbeschermingsproduct. De meeste diergeneesmiddelen worden toegelaten voor een toepassing waarbij de werkzame stof zo volledig mogelijk in het lichaam van het dier moet worden opgenomen. Daarbij dient de werkzame stof zo volledig mogelijk op de plek in het dier te komen waar het zijn effecten moet sorteren. Uiteindelijk wordt de werkzame stof geheel of gedeeltelijk in een afgebroken vorm (metaboliet) uitgescheiden via de mest of urine.
- Bij landbouwhuisdieren wordt de dierlijke mest over het algemeen opgeslagen in mestkelders, waar een verdere afbraak van residuen en metabolieten door bacteriën zal plaatsvinden. Voor verschillende diersoorten wordt de mest vervolgens verwerkt.

Banknummer: 48.72.91.107, K.v.K.: 40532100, BTW-nummer: NL.05574031B01

FIDIN is member of:



Representing the European  
Animal Health Industry



Pluimveemest wordt in veel gevallen verbrand, varkensdrijfmest gescheiden.

Bovenstaande maakt duidelijk dat voor een goede waardering van mogelijke milieueffecten van verkochte hoeveelheden diergeneesmiddelen, van belang is te kunnen inschatten bij welk dier het betrokken diergeneesmiddel is toegediend. Over deze gegevens beschikt de FIDIN niet; de meeste diergeneesmiddelen zijn geregistreerd voor meerdere diersoorten. Bij de verkoop aan de groothandel is onbekend voor welke diersoort het middel zal worden voorgeschreven. In de tweede plaats kunnen verkoopprijzen op werkzame stof niveau niet worden geopenbaard vanwege de bedrijfsvertrouwelijkheid daarvan.

Mede op basis van de bovenstaande aspecten waarbij vraagtekens worden geplaatst bij de meerwaarde van generieke verkoopprijzen van hoeveelheden werkzame stoffen voor een goede inventarisatie van milieueffecten daarvan, ziet de FIDIN onvoldoende belang mee te werken uw verzoek om de FIDIN verkoopprijzen ter beschikking te stellen.

Bij vragen of een nadere toelichting zijn wij beschikbaar.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Björn Eussen".

Björn Eussen

## BIJLAGE 5

# MESTAANWENDING PER HA BEMESTBARE GROND

**TABEL B5.1** GEMIDDELTE HOEVEELHEID GEBRUIKTE MEST (IN 1000 KG) PER HECTARE BEMESTBARE CULTUURGROND PER LANDBOUWGEBIED IN 2014 (BRON: CBS STATLINE).

Regio	Gemiddeld gebruik (in 1000 kg per ha):			
	runder-mest	vleeskal-vermest	pluim-veemest	varkens-mest
De Marne (LB)	15	0	0	3
Centraal Weidegebied in Groningen (LB)	37	0	0	1
Oostelijke Bouwstreek in Groningen (LB)	18	0	0	6
Westerwolde en Gron. Veenkoloniën (LB)	12	1	0	10
Groninger zuidelijk Westerkwartier (LB)	39	2	0	2
Oostelijk Hogeland (LB)	17	0	0	2
Noordelijk Friesland (LB)	31	0	0	1
Weidestreek in Friesland (LB)	48	1	0	1
De Wouden (LB)	45	1	0	1
Eilanden (LB)	31	0	0	0
Weidegebied van het Noorderveld (LB)	31	1	0	3
Smilde en Centr. Zandgebied in Dr. (LB)	25	1	0	5
Zuidw. Weidegebied in Drenthe (LB)	43	1	0	2
Zuidelijk Zandgebied in Drenthe (LB)	33	2	0	6
Drentse Veenkoloniën en Hondsrug (LB)	14	1	0	10
Weidegebied in Overijssel (LB)	46	2	0	1
Noordoost-Overijssel (LB)	36	3	0	7
Twente (LB)	44	2	0	4
Salland (LB)	45	1	0	4
Noordoostelijke Polder (LB)	10	1	0	3
Zuidelijke IJsselmeerpolders (LB)	15	1	1	4
Oostelijke Veluwe (LB)	34	7	0	3
IJsselstreek (LB)	42	3	0	3
Zuidelijk Gelderland (LB)	32	1	0	8
Oostelijke Betuwe en Nijmegen (LB)	15	1	0	7
Veluwezoom en Betuwe (LB)	29	2	0	3
Bommelerwaard (LB)	37	2	0	5
Westelijke Veluwe (LB)	33	13	1	7
Achterhoek (LB)	44	1	0	4
Kromme Rijn-streek en Heuvelrug (LB)	39	2	0	4
Westelijk Weidegebied in Utrecht (LB)	46	1	0	2
Centraal Tuinbouwgebied in Utrecht (LB)	25	0	0	2
Eemland (LB)	44	1	0	3
Zandgebied in Utrecht (LB)	45	5	1	3
Wieringen en Wieringermeer (LB)	15	0	0	3
Haarlemmermeer (LB)	6	0	0	7
Amstelland en Aalsmeer (LB)	25	0	0	3

Regio	Gemiddeld gebruik (in 1000 kg per ha):			
	runder-mest	vleeskal-vermest	pluim-veemest	varkens-mest
Texel en Land van Zijpe (LB)	19	0	0	2
West-Friesland en omgeving (LB)	28	0	0	1
Waterland en NH'se Droogmakerijen (LB)	31	0	0	2
't Gein en Gooiland (LB)	37	1	0	2
Kennemerland (LB)	29	0	0	1
Voorne-Putten en Hoeksche Waard (LB)	8	0	0	8
Rotterdam en omgeving (LB)	10	0	0	6
Goeree-Overflakkee (LB)	8	0	0	9
Westelijk Rijnland (LB)	40	0	0	1
Boskoop en Rijnveld (LB)	39	0	0	2
Krimpenerwaard en Oostel. Rijnland (LB)	47	1	0	1
Ablasserwaard en Vijfherenlanden (LB)	48	0	0	1
Bollenstreek (LB)	27	0	0	1
Westland en ZH'se Droogmakerijen (LB)	26	0	0	5
Noordelijk Zeeland (LB)	7	0	0	9
Walcheren en Zuid-Beveland (LB)	8	0	0	7
Zeeuwsch-Vlaanderen (LB)	8	0	0	5
Noordwesthoek (LB)	9	1	0	8
Westelijke Langstraat (LB)	31	0	0	5
Biesbosch (LB)	15	0	0	12
Oostelijke Langstraat (LB)	34	1	0	6
Westelijke Zandgronden (LB)	24	1	0	3
Land van Breda (LB)	30	1	0	2
De Kempen (LB)	38	4	0	13
Midden-Noord-Brabant (LB)	37	2	0	8
Maaskant en Land van Cuijk (LB)	35	3	0	15
Westelijk Peelgebied (LB)	34	3	0	26
Noord-Limburg (LB)	21	1	0	16
Zuid-Limburg (LB)	23	0	0	7