



Briefrapport 601711002/2009

P.L.A. van Vlaardingen | J.A. de Knecht | M.H.M.M. Montforts

Risicobeoordeling van diergeneesmiddelen in grondwater bij registratie

RIVM Briefrapport 601711002/2009

Risicobeoordeling van diergeneesmiddelen in grondwater bij registratie

P.L.A. van Vlaardingen, J.A. de Knecht en M.H.M.M. Montforts

Contact:
peter.van.vlaardingen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van VROM-DGM, Directie Duurzaam Producteren, in het kader van het project Beleidsadviesing (dier)geneesmiddelen. Deze rapportage is een corrigendum op rapport 601711001. In overleg met het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Ministerie van LNV, en het Ministerie van VWS is de beschrijving van de bestuurlijke context van de voorgestelde methodologie verduidelijkt. De methodologische aspecten zijn onveranderd.

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Methodiek voor risicobeoordeling van diergeneesmiddelen in grondwater bij registratie

Het RIVM stelt een methode voor om de risico's van diergeneesmiddelen in grondwater te beoordelen als de middelen worden geregistreerd. Het gaat hierbij om grondwater als grondstof voor drinkwater en als leefgebied voor organismen.

Diergeneesmiddelen worden volgens een wettelijk systeem geregistreerd. De Europese regelgeving voor de registratie van diergeneesmiddelen stelt eisen aan de veiligheid van het middel, zowel voor de gebruiker als voor het milieu. Diergeneesmiddelen worden voornamelijk via mest uitgescheiden. Via het land, waar de mest op wordt uitgestrooid, kunnen restanten in het grondwater terechtkomen.

Trefwoorden: diergeneesmiddelen, registratieprocedure, risicobeoordeling, drinkwater, grondwater

Abstract

Risk assessment of veterinary medicinal products in groundwater at registration

The RIVM proposes a methodology to assess the risks of veterinary medicines in groundwater when they are registered. Groundwater as the source for drinking water and groundwater as the habitat for organisms are both considered.

Veterinary medicines are registered in a legal framework. The European regulations for the registration of medicines consider the safety of the product, for man and the environment. Veterinary medicines are excreted predominantly with manure. Residues then may reach groundwater after manuring of land.

Key words: veterinary medicinal products, registration procedure, risk assessment, drinking water, groundwater

Inhoud

1	Inleiding en probleemschets	9
1.1	Afstemming met milieubeleid in Nederland	9
2	Methodiek	11
2.1	Kwantificering van risico voor het grondwater: milieuaspect	11
2.1.1	Risicoquotiënt	11
2.1.2	Methodiek	11
2.2	Kwantificering van risico voor het grondwater: humaan-toxicologisch aspect	12
2.2.1	Methodiek	12
2.2.2	Beschermingsniveau	13
3	Uitvoering	15
3.1	Voorstel tot gebruik van de methode	15
3.2	Communiceren van de risico-informatie	15
	Afkortingen	17
	Referenties	18

1 Inleiding en probleemschets

De registratieprocedure voor geneesmiddelen op zowel Europees als nationaal niveau vindt plaats binnen het wettelijke kader van de Geneesmiddelenrichtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd door Richtlijn 2004/27/EG (EG, 2001b; EG, 2004a). De registratieprocedure bevat een onderdeel 'ecotoxiciteit', waarin de beoordeling plaatsvindt van de milieurisico's die de toepassing van het betreffende geneesmiddel met zich meebrengt (hierna wordt dit de milieurisicobeoordeling genoemd). In de milieurisicobeoordeling wordt een risicobeoordeling voor het grondwater uitgevoerd. Het technische richtsnoer van de CHMP (Committee for Human Medicinal Products) geeft de methodiek voor de beoordeling op alle milieuaspecten: water- en bodemleven, gewervelde dieren en grondwater (EMEA, 2006). De berekende concentraties van een geneesmiddel worden getoetst aan een ecotoxicologische risicogrenswaarde. Na beoordeling van het volledige dossier dat ingediend wordt in de registratieprocedure, vindt een afweging plaats van voordelen en risico's volgende uit het gebruik van het beschouwde geneesmiddel, maar risico voor het milieu wordt daarin niet gewogen (EG, 2004a).

De registratieprocedure voor diergeneesmiddelen op zowel Europees als nationaal niveau vindt plaats binnen het wettelijke kader van de Diergeneesmiddelenrichtlijn 2001/82/EG, zoals gewijzigd door Richtlijn 2004/28/EG (EG, 2001a; EG, 2004b). De registratieprocedure bevat een onderdeel 'ecotoxiciteit', waarin de milieurisicobeoordeling plaatsvindt. In de milieurisicobeoordeling wordt een beoordeling voor het grondwater uitgevoerd. Het technische richtsnoer van de CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) geeft de methodiek voor de beoordeling op de milieuaspecten: water- en bodemleven, gewervelde dieren en grondwater (EMEA, 2008). De methodiek geeft een grondwaterconcentratie van $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ als grenswaarde. De berekende concentraties van een diergeneesmiddel, of metabolieten daarvan, worden getoetst aan deze grenswaarde. Het richtsnoer stelt dat bij overschrijding van de grenswaarde nader overwogen dient te worden wat de betekenis van de berekende concentratie(s) is, in relatie tot het gebruik van het product. Het is aan de registratiehouder (of aanvrager tot registratie) om verdere gegevens en argumentatie te geven waarom het overschrijden van de grenswaarde niet tot een onacceptabel risico zal leiden. Na beoordeling van het volledige dossier dat ingediend wordt in de registratieprocedure, vindt een afweging plaats van baten en risico's volgende uit het gebruik van het beschouwde diergeneesmiddel.

1.1 Afstemming met milieubeleid in Nederland

Het ministerie van VROM, het ministerie van VenW, het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, en het Bureau Diergeneesmiddelen hebben in onderling overleg dd. 7 mei 2008 overwogen, dat de registratieautoriteit voor diergeneesmiddelen het *risico* voor grondwater kan beoordelen. Daarbij wordt uitdrukkelijk geen koppeling gemaakt tussen de registratie en de verplichtingen vanuit de Grondwaterrichtlijn. De registratieregelgeving voorziet immers niet in de mogelijkheid van expliciete toetsing aan waterkwaliteitseisen (Montforts *et al.*, 2006). Het aCBG blijft daarmee zijn taken onafhankelijk uitvoeren.

Het werd door de aanwezigen wenselijk geacht om een wetenschappelijke methodiek te ontwikkelen voor diergeneesmiddelen om van een berekende verontreiniging van grondwater te kunnen schatten of deze een *risico* met zich meebrengt. De methodiek gaat dan verder dan alleen het berekenen van een concentratie. Immers, de Diergeneesmiddelenrichtlijn voorziet in een *risico*-baten afweging, en daarnaast stelt de Grondwaterrichtlijn 80/86/EEG (EEG, 1980) dat een *verontreiniging* van het

grondwater voorkomen moet worden (Artikel 3b). De Grondwaterrichtlijn definieert in Artikel 2d het begrip verontreiniging in termen van in gevaar brengen, schaden, en hinderen:

‘verontreiniging: het direct of indirect door de mens lozen van stoffen of energie in het grondwater, ten gevolge waarvan de gezondheid van de mens of de watervoorziening *in gevaar* wordt gebracht, het leven en de ecosystemen in het water worden *geschaad* of andere vormen van rechtmatig gebruik van het water worden gehinderd.’

Het gaat bij verontreiniging niet alleen om de aanwezigheid (ten gevolge van de “lozing”), maar ook om een relatie met een effect (gevaar, schade, hinder). Blootstelling en effect zijn de onderdelen van risico.

Een voorstel voor de methodiek die ingaat op de risico's van een verontreiniging met residuen van diergeneesmiddelen is beschreven in hoofdstuk 2.

2 Methodiek

2.1 Kwantificering van risico voor het grondwater: milieuaspect

2.1.1 Risicoquotiënt

Het concept van de milieurisicobeoordeling is gebaseerd op een risicoquotiënt, ook wel RQ (risk quotient) of RCR (risk characterisation ratio) genoemd. De RQ is de ratio van de (meestal geschatte) blootstellingsconcentratie (PEC) en een toxiciteitsdrempel (PNEC). PEC staat voor ‘predicted environmental concentration’, PNEC staat voor ‘predicted no effect concentration’. In het blootstellingsmodel bereiken diergeneesmiddelen het grondwater via de bodem. Voor het grondwater wordt een PEC berekend met een evenwichtspartitiemodel (1^e stap) en indien nodig verfijnd (2^e stap) met een uitspoelingsmodel (PEARL). Een PNEC wordt afgeleid uit toxiciteitstesten met de betreffende stof en organismen, die als vertegenwoordiger voor een milieucompartiment gelden.

$$RQ_{\text{grondwater, eco}} = \frac{PEC_{\text{grondwater}}}{PNEC_{\text{grondwater}}}$$

waarin:

Parameter	Omschrijving	Eenheid
PEC _{grondwater}	predicted environmental concentration in groundwater (voorspelde milieuconcentratie in grondwater)	[µg.L ⁻¹]
PNEC _{grondwater}	predicted no effect concentration in groundwater (voorspelde geen-effectconcentratie in grondwater)	[µg.L ⁻¹]
RQ _{grondwater, eco}	risk quotient for groundwater risicoquotiënt voor het grondwater	[-]

2.1.2 Afleiding van de voorspelde geen-effectconcentratie in grondwater

In het ondiepe en diepe grondwater komen organismen voor, zoals bacteriën en protozoën, maar ook hogere organismen, bijvoorbeeld kreeftachtigen. Er bestaan geen gestandaardiseerde toxiciteitstesten met deze grondwaterorganismen omdat zij moeilijk kweekbaar zijn. In de registratieprocedure wordt in het milieudossier standaard een toxiciteitstest met de watervlo *Daphnia magna* (zoetwater kreeftachtige) geleverd. De voorgestelde methodiek gebruikt het organisme *D. magna*, en daarmee het toxiciteitsresultaat uit de studie met *D. magna*, om de grondwaterbewonende organismen, respectievelijk hun gevoeligheid, ten aanzien van de onderzochte stof te representeren (Notenboom *et al.* 1999). In de registratie van geneesmiddelen (EMEA, 2006) is voor dezelfde benadering gekozen.

De afleiding van de PNEC_{grondwater} op basis van de aanwezige studie met *D. magna* gebeurt conform de PNEC afleiding voor *Daphnia* voor oppervlaktewater (‘primaire consumenten’), zoals uitgewerkt in VICH fase II richtsnoer (EMEA, 2005). Voor diergeneesmiddelen wordt het volgende in acht genomen:

- Is de risicobeoordeling gevorderd tot fase II - tier A, dan wordt gebruik gemaakt van het resultaat (LC50) van een acute toxiciteitsstudie met *D. magna*.
- Is de risicobeoordeling gevorderd tot fase II - tier B, dan wordt gebruik gemaakt van het resultaat (NOEC of EC10) van een chronische toxiciteitsstudie met *D. magna*.

2.2 Kwantificering van risico voor het grondwater: humaan-toxicologisch aspect

2.2.1 Methodiek

Voor het afleiden van een humaan-toxicologische risicogrens van diergeneesmiddelen is een methodiek beschikbaar die door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is opgesteld (WHO, 2006).

$$MTC_{\text{drinkwater}} = \frac{TDI \times BW \times P}{C}$$

waarin:

Parameter	Omschrijving	Eenheid	Standaard-waarde
BW	body weight	[kg _{bw}]	60
C	dagelijkse drinkwaterconsumptie	[L.d ⁻¹]	2
MTC _{drinkwater}	maximum tolerable concentration in drinking water (maximaal toelaatbare concentratie in drinkwater)	[µg.L ⁻¹]	–
P	fractie van de TDI die door drinkwaterinname opgevuld mag worden	[-]	0.1
TDI	tolerable daily intake	[µg.kg _{bw} ⁻¹ .d ⁻¹]	–

Deze methodiek houdt rekening met de mogelijkheid dat stoffen zeer goed wateroplosbaar zijn en slecht worden verwijderd in conventionele drinkwaterzuivering. De methodiek wordt ook gebruikt in andere kaders:

- het afleiden van een risicogrens voor drinkwater door het Centrum voor Inspectie-, Milieu- en Gezondheidsadviezen (RIVM/IMG), die bijvoorbeeld nodig kan zijn vanwege de uitvoering van het Waterleidingbesluit;
- het afleiden van milieurisicogrenzen voor oppervlaktewater dat gebruikt wordt als drinkwater onder de Kaderrichtlijn Water (Lepper, 2005).

In de twee methodieken wordt een verschillende waarde voor lichaamsgewicht gehanteerd: 60 kg in de WHO methodiek (Waterleidingbesluit) en 70 kg in de KRW methodiek. Voorgesteld wordt om de waarde van 60 kg voor het lichaamsgewicht te gebruiken zoals die in de WHO richtlijn staat, omdat deze waarde ook gehanteerd wordt bij afleiden van een risicogrens voor toepassing onder het Waterleidingbesluit. Daarnaast levert het gebruik van 60 kg een iets conservatievere schatting op.

De CVMP stelt reeds voor actieve ingrediënten van diergeneesmiddelen ADI (acceptable daily intake) waarden vast, die via de website van het Europese bureau voor geneesmiddelenbeoordeling (EMA) bekend worden gemaakt. Een ADI is een humaan-toxicologische risicogrens die identiek is aan de TDI in bovenstaande formule. Beide geven een toxicologisch veilige waarde voor de mens weer, gebaseerd op langdurige blootstelling.

Toetsen van de afgeleide risicogrens aan de PEC_{grondwater} gebeurt als volgt:

$$RQ_{\text{grondwater, mens}} = \frac{PEC_{\text{grondwater}}}{MTC_{\text{drinkwater}}}$$

2.2.2 Beschermingsniveau

De factor P in de formule uit paragraaf 2.2.1 is gesteld op 0,1. Dit is identiek aan de waarde zoals in WHO- en KRW-kader wordt gehanteerd bij de afleiding van risicogrenzen voor drinkwater. Deze factor bepaalt feitelijk het beschermingsniveau van de afgeleide norm. Immers: moet bijvoorbeeld worden besloten dat de ADI voor slechts 1% door drinkwaterinname wordt opgevuld ($P = 0,01$), dan resulteert dit in een 10x strengere risicogrens in drinkwater (in vergelijking met $P = 0,1$).

Bij diergeneesmiddelen moet rekening worden gehouden met ‘opvulling’ van de ADI door inname van het diergeneesmiddel via andere voedselbronnen. Hiervoor wordt, binnen de diergeneesmiddelenregistratie, de MRL (maximale residu limiet) afgeleid. In het voedselpakket dat gehanteerd wordt bij de afleiding van de MRL, wordt nu geen rekening gehouden met een (mogelijke) bijdrage via consumptie van drinkwater. Wanneer de ADI voor een groot gedeelte (>90%) door de MRL wordt opgevuld, is de gekozen fractie van 10% voor drinkwater feitelijk te hoog, in die gevallen dat de norm ook daadwerkelijk benaderd wordt.

Om een dergelijke situatie te voorkomen zou eerst onderzocht kunnen worden welke fractie van de ADI nog niet door de MRL is opgevuld. Op basis hiervan kan worden bepaald welke concentratie in het drinkwater geen risico vormt.

Casus: opvulling van ADI

In een recente verwijzingsprocedure van de CVMP werd vastgesteld dat de ADI van de betreffende stof voor 93% door de MRL werd opgevuld en de inname via drinkwater niet meer dan 2% bedroeg. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat de verontreiniging van grondwater geen risico vormt. Het wetenschappelijke advies van de CVMP waarin bovenstaande is opgenomen, is op 26 september 2008 omgezet in een Besluit van de Europese Commissie.

Daarom wordt voorzien in een extra toetsstap in de methodiek voor diergeneesmiddelen:

- Wanneer de voorspelde concentratie in grondwater ($PEC_{\text{grondwater}}$) een factor twee of minder onder de berekende $MTC_{\text{drinkwater}}$ ligt (dus als $RQ_{\text{grondwater, mens}} \geq 0,5$) moet onderzocht worden of de MRL ruimte biedt voor 10% opvulling door drinkwater. Indien dat niet het geval is, moeten de hoogte van P en de berekende $MTC_{\text{drinkwater}}$ en $RQ_{\text{grondwater}}$ worden aangepast.

3 Uitvoering

3.1 Voorstel tot gebruik van de methode

Het resultaat van de toetsing zijn twee risicoquotienten. Deze informatie is geschikt voor de risicobaten afweging in de registratieprocedures. Het beleid van LNV en VWS zal gevraagd worden de methode, na goedkeuring door de departementen, onder de aandacht te brengen van de Europese Commissie.

3.2 Communiceren van de risico-informatie

Het ministerie van VROM, het ministerie van VenW, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, en het Bureau Diergeneesmiddelen hebben in onderling overleg d.d. 7 mei 2008 overwogen, dat de registratieautoriteit het *risico* van diergeneesmiddelen voor grondwater kan beoordelen. VROM vindt het wenselijk op de hoogte te zijn van de milieurisico-informatie van (dier)geneesmiddelen nadat die geregistreerd zijn. Eindpunten van de milieubeoordeling (zoals concentraties, effectwaarden, risico's) zijn niet vertrouwelijk (Montforts and Keessen, 2007). De EMEA werkt aan een format voor de weergave van milieueindpunten zowel voor humane als diergeneesmiddelen in het Europese Publieke Beoordelingsrapport (EPAR). Met behulp van dergelijke informatie, die na de registratie beschikbaar komt, kan VROM afwegen of het wenselijk is aanvullend beleid te voeren, gericht op het nakomen van nationale verplichtingen die voortkomen uit de Grondwaterrichtlijn. Het aCBG blijft daarbij onafhankelijk in het uitvoeren van zijn wettelijke taken.

Afkortingen

aCBG	Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
ADI	Acceptable Daily Intake
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRD	Commissie Registratie Diergeneesmiddelen
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
EC	Europese Commissie
EC10	EffectConcentratie die 10% effect veroorzaakt (op een toetsorganisme)
EEG	Europese Economische Gemeenschap
EG	Europese Gemeenschap
EMEA	European Medicines Agency; het Europese bureau voor geneesmiddelenbeoordeling
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Environmental Risk Assessment
EU	Europese Unie
KRW	Kaderrichtlijn Water
LBOW	Landelijk Bestuurlijk Overleg Water
LC50	concentratie die 50% sterfte veroorzaakt (van een toetsorganisme)
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
IMG	Centrum voor Inspectie-, Milieu- en Gezondheidsadviezen (RIVM)
MRL	Maximale Residu Limiet
MTC	maximum tolerable concentration in drinking water (maximaal toelaatbare concentratie in drinkwater)
NOEC	no observed effect concentration
PEARL	Pesticide Emission Assessment at Regional and Local scales software-applicatie om uitspoeling van pesticiden naar grondwater te modelleren
PEC	predicted environmental concentration
PNEC	Predicted No Effect Concentration
RCR	Risk Characterisation Ratio
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RQ	Risk Quotient
SEC	Stoffen Expertise Centrum (RIVM)
SWP	Safety Working Party
TDI	Tolerable Daily Intake
VenW	Ministerie van Verkeer en Waterstaat
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
VROM	Ministerie van Volksgezondheid, Ruimtelijke Ordening en Milieu
WP	Working Party
WHO	World Health Organization

Referenties

- EEG. 1980. Richtlijn van de Raad van 17 december 1979 betreffende de bescherming van het grondwater tegen verontreiniging veroorzaakt door de lozing van bepaalde gevaarlijke stoffen (80/68/EEG). Brussel, België: EEG. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen L 20. p. 43.
- EG. 2001a. Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Brussel, België: EG. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen L 311. p. 1-66.
- EG. 2001b. Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Brussel, België: EG. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen L 311. p. 67-128.
- EG. 2004a. Richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Brussel, België: EG. Publicatieblad van de Europese Unie L 136. p. 34-57.
- EG. 2004b. Richtlijn 2004/28/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Brussel, België: EG. Publicatieblad van de Europese Unie L 136. p. 58-84.
- EMA. 2005. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products - Phase II. VICH GL38. London, UK: European Medicines Agency. Rapport nr. CVMP/VICH/790/03-FINAL.
- EMA. 2006. Guideline on environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, UK: European Medicines Agency. Rapport nr. EMA/CHMP/SWP/4447/00.
- EMA. 2008. Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. London, UK: European Medicines Agency. Rapport nr. EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1.
- Lepper P. 2005. Manual on the Methodological Framework to Derive Environmental Quality Standards for Priority Substances in accordance with Article 16 of the Water Framework Directive (2000/60/EC). Schmallenberg, Germany: Fraunhofer-Institute Molecular Biology and Applied Biology. 47 pp.
- Montforts MHMM, Keessen A. 2007. Openbaarheid van milieu-informatie bij registratie van (dier)geneesmiddelen. Bilthoven: RIVM. Report no. Briefrapport 601500006.
- Montforts MHMM, Van Rijswijk HFMW, Freriks AA, Keessen AM, Wuijts S. 2006. De relatie tussen productregistratie en waterkwaliteitsregelgeving: geneesmiddelen, diergeneesmiddelen en veevoederadditieven. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Report no. 601500003.
- Notenboom J, Verschoor A, Van der Linden AMA, Van de Plassche E, Reuther C. (1999) Pesticides in groundwater: occurrence and ecological impacts. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Report no. 601506002.
- WHO. 2006. Guidelines for drinking-water quality [Electronic version for the Web] : incorporating first addendum. Vol. 1, Recommendations. 3 ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. ISBN 92 4 154696 4. 515 pp.

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl