



*rivm*

# Registratie diergeneesmiddelen risicobeoordeling voor het milieu

Werkwijze en ervaringen

Peter van Vlaardingen | Stoffen Expertise Centrum

# Inhoud

- Kader – wetgeving & richtsnoeren
- Hoe wordt beoordeeld?
- Wat wordt beoordeeld?
- Risico
- Aandacht

# Kader – diergeneesmiddelen - EU

- Richtlijn 2001/82/EG, gewijzigd door 2004/28/EG  
in NL wetgeving geïmplementeerd
  - ↳ Evaluatie risico's voor milieu *in* risico-baten afweging
  - ↳ Voor generieke aanvragen, well-established use... :  
**geen derogatie van milieudossier**  
wel van safety, residu, (pre-)klinische data  
*Brief Europese Commissie 2007; Notice to Applicants*  
**Consequenties**
- Nationaal, wederzijdse erkenning/decentraal, centraal.



# Kader – geneesmiddelen - EU

- Richtlijn 2001/83/EG, gewijzigd door 2004/27/EG  
In NL wetgeving geïmplementeerd
  - ↳ Evaluatie risico's voor milieu *niet in* risico-baten afweging
  - ↳ Voor generieke aanvragen, well-established use... :  
*geen derogatie van milieudossier*  
wel van safety, residu, (pre-)klinische data  
EMA/CHMP/SWP/4447/00 stelt uitzonderingen



## Consequenties

- Nationaal, wederzijdse erkenning/decentraal, centraal

# Nederlandse beleidskaders

- Diergeneesmiddelen – minister LNV (<-> minister VWS),  
CRD en ACBG/BD

Beleid **LNV**

- Geneesmiddelen – CBG, ACBG

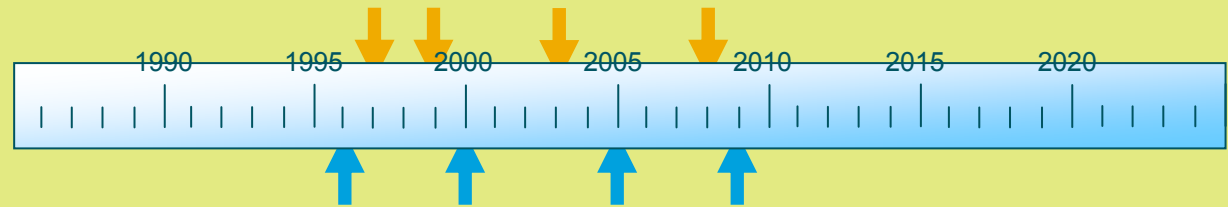
Beleid **VWS**

Ondersteunend: ACBG, CVI, RIKILT, RIVM...

- Milieubeleid - **VROM**

WVO, Kaderrichtlijn Water, Grondwaterrichtlijn, Drinkwater-richtlijn, Nationaal Emissiebeleid water, Bodembeleid, enz.

# Richtsnoeren diergeneesmiddelen



1996 – EMEA/CVMP NfG on ERA

2000 – VICH/CVMP Fase I

2005 – VICH/CVMP Fase II

*Working Party on Environmental Risk Assessment: EMA*

2007-2009 - EMEA/CVMP – Technical guidance

1997, 1999, 2003 – Volledige beoordelingssystematiek voor NL (Montforts, RIVM)

2008 – CVMP methodiek in NL geïmplementeerd

# Hoe beoordelen

Beoordeling in twee fasen:

Fase I

Potentie voor milieublootstelling

Beslisboom [vragen]

“Predicted Environmental Concentration”

$PEC_{\text{soil}} > 100 \mu\text{g}_{\text{actieve stof}} / \text{kg}_{\text{bodem}}?$

Fase II

Volledige milieubeoordeling

Studies naar ‘fate’ (lotgevallen) en effect in milieu

Tier A – basisset

Tier B – nadere studies

- Food/non-food animals?
- Vitamins, peptides, electrolytes..
- Individual treatment?
- Extensively metabolised?
- Aquatic / Terrestrial?
- Pasture / Stabled?



# Hoe beoordelen - geneesmiddelen

EMA/CHMP/SWP/4447/00, ERA voor:

- ✓ Alle nieuwe producten: nationaal, decentraal, wederzijdse erkenning, centraal
- ✓ Type II variaties: ja, als significante toename van gebruik
- ✓ Extensies: ja, als significante toename van gebruik

Geen ERA:

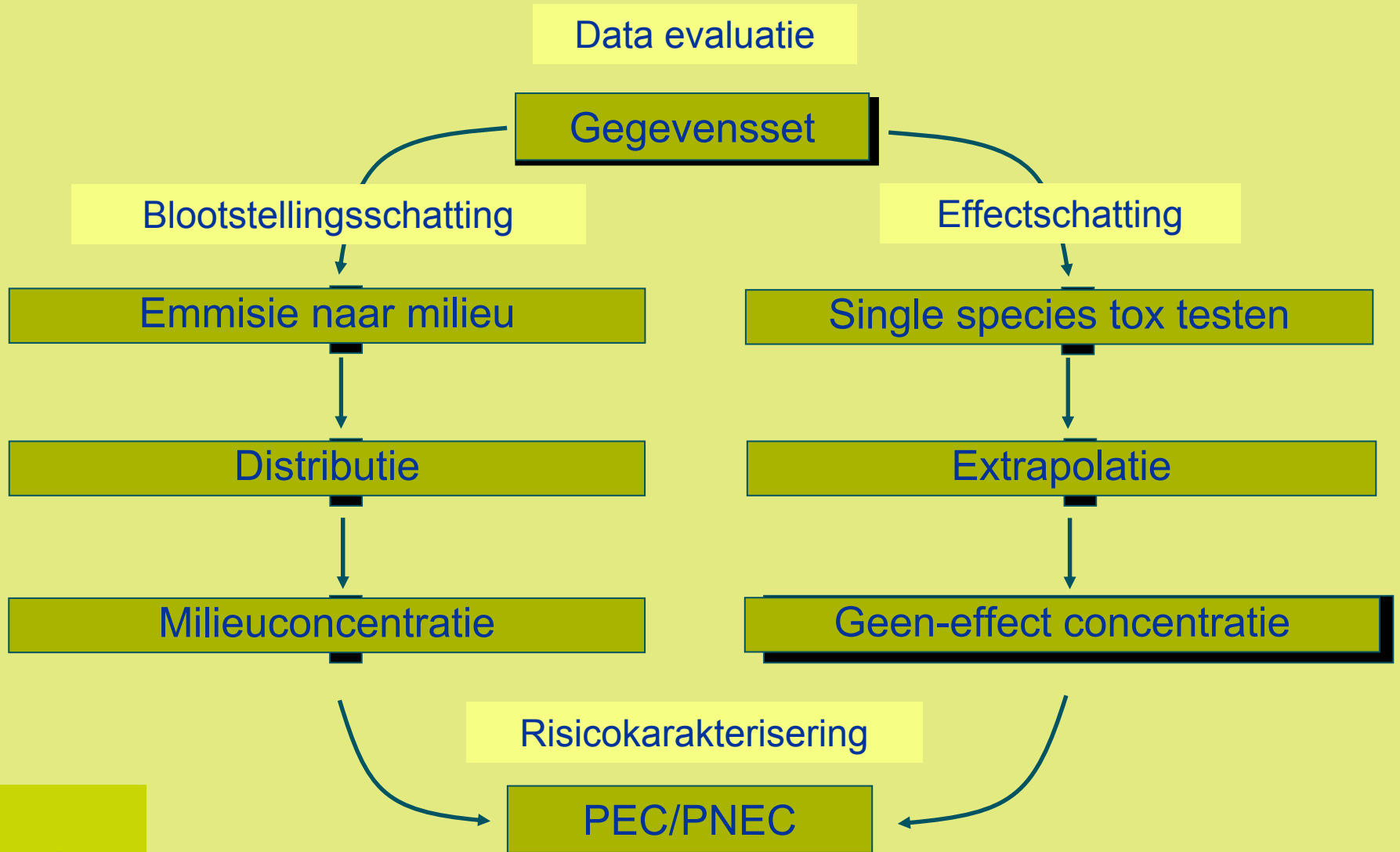
- ✓ Verlengingen (generieken), Type IA/IB wijzigingen
- ✓ Vitaminen, aminozuren, peptiden, eiwitten, lipiden, 'koolwaterstoffen', vaccins, kruiden.

Fase I –  $PEC_{\text{oppervlaktewater}} > 10 \text{ ng/L?}$

Fase II – Volledige milieubeoordeling (Tier A, B)

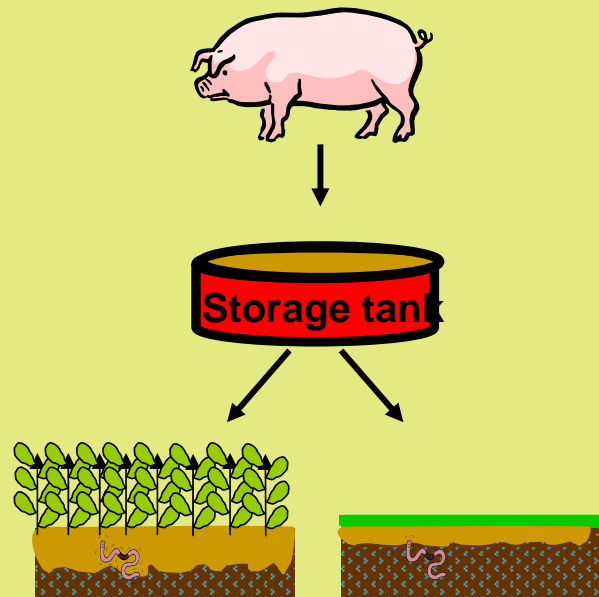


# Risicobeoordeling

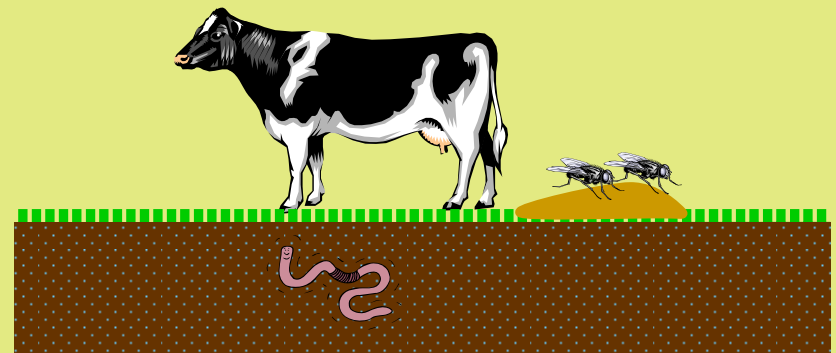


# Blootstellingsroute

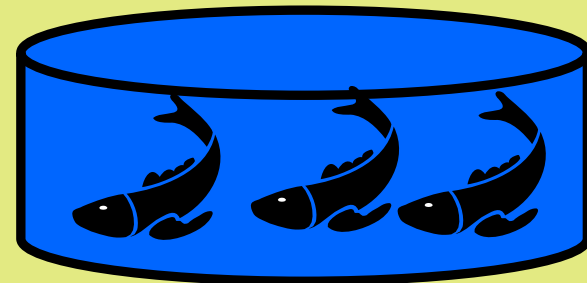
## Intensieve dierhouderij



## Geweide dieren

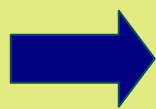
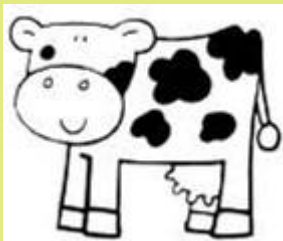


## Aquacultuur



# Distributie – exposure modelling

**Dosis** (*Dosering, duur, frequentie, etc.*)

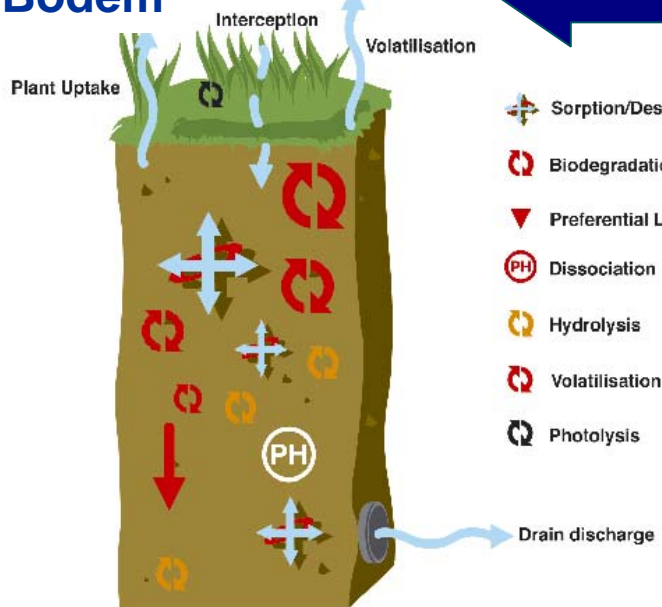


**Environmental Release**

*(Metabolisme, excretie, mest-opslagtijd, afbraak in mest, mestproductie, uitgereden hoeveelheid, inwerkdiepte, enz.)*



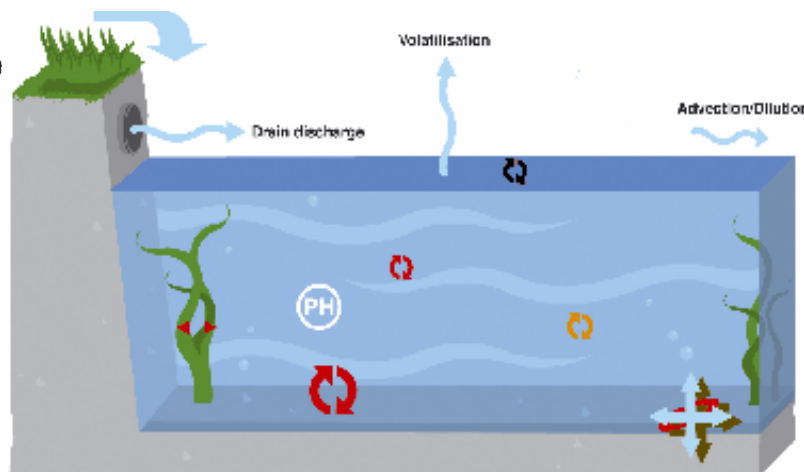
**Bodem**



*(Bodemtype, dichtheid, hydrologie, oppervlaktewater – diepte/stroomsnelheid, enz.)*

- Sorption/Desorption
- Biodegradation
- Preferential Leach
- Dissociation (PH)
- Hydrolysis
- Volatilisation
- Photolysis

**Oppervlaktewater**



- Sorption/Desorption
- Biodegradation
- Macrophyte Partitioning
- Dissociation (PH)
- Hydrolysis
- Photolysis

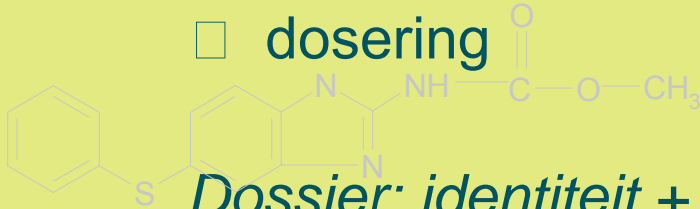
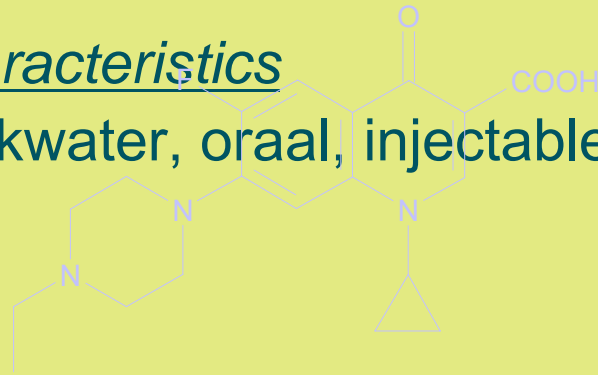
**Grondwater**

**Sediment**

# Type middel, actieve ingrediënt

## Summary of Product Characteristics

- type middel: voer, drinkwater, oraal, injectable, pour on...
- doeldier
- actieve ingrediënt
- dosering



## Dossier: identiteit + Fysisch-chemische karakterisering

- structuurformule, naam, CAS, molgewicht...
- smeltpunt
- dampspanning
- wateroplosbaarheid
- pK<sub>a</sub>
- log K<sub>ow</sub>

# Doeldieren

## Op stal

koeien (4)  
varkens (3)  
kippen (4)  
kalkoenen  
eenden  
paarden  
konijnen

## In de wei

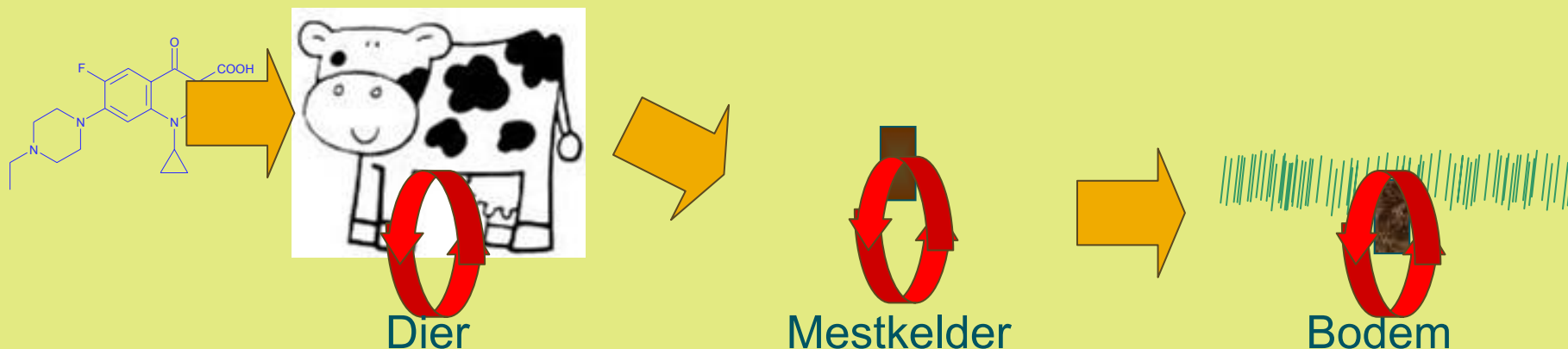
koeien (2)  
schapen (2)  
paarden  
geiten  
herten

## Verder:

onderverdeling  
lichaamsgewicht  
mestproductie  
dieren/plaats  
dieren/hectare



# Verdere benodigdheden



## Metabolisme in doeldier

Initieel geen data metabolieten - 'total residue approach'

Risico? <10% gevormd: van totaal aftrekken

## Afbraak in mest

Initieel niet meenemen – total residue approach

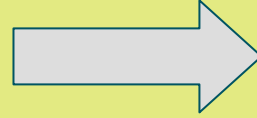
Risico? Meenemen in PEC-berekening

## Bodem

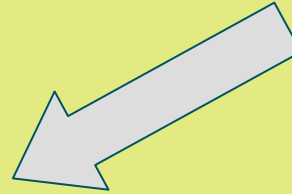
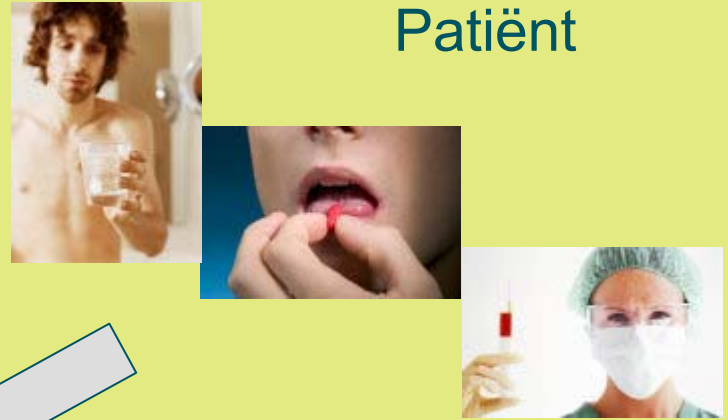
Adsorptie en aërobe degradatie

# Blootstellingsroute

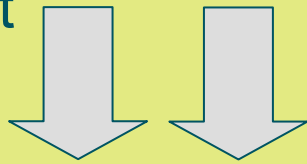
Geneesmiddel



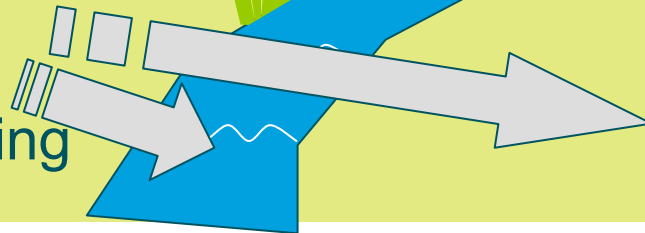
Patiënt



Toilet



Rioolwaterzuivering



Oppervlaktewater  
(Sediment)

Bodem

# Geneesmiddelen $PEC_{\text{surface water}}$ berekening

$$PEC_{\text{sw}} = \frac{DOSE_{\text{ai}} \times F_{\text{pen}}}{WASTE_{\text{inhab}} \times \text{DILUTION}}$$

$F_{\text{pen}}$  = gemiddelde consumptie per inwoner per regio per tijdsperiode

Fase I: default  $F_{\text{pen}} = 0.01$  [-]

Ethinylestradiol verkoop: 15.4 kg/jaar in NL in 2007

(Hannah et al., 2009)

Berekende  $F_{\text{pen}} = 0.086$

$NOEC_{\text{reproduction}}$  1 ng/L for *Pimephales promelas* (Länge et al 2001)

$NOEC_{\text{fertilisation}}$  0.16 ng/L for *Pimephales promelas* (Parrot and Blunt, 2005)

$NOEC_{\text{reproduction}}$  0.3 ng/L for *Danio rerio* (Wenzel et al 2001)

# Overview of *PECs* and *MECs* (ng/L)

1 = 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol metingen (*Hannah et al., 2009*)

2 = GREAT-ER modellering Europese rivieren (*Hannah et al., 2009*)

3 = EMEA *PEC*<sub>surface water</sub> concentraties

Concentraties in ng/L

Nr.	remark	min	median	90P	max
1		~0.2	–	0.43	4.6
2	mean flow	0.054	0.13	0.62	
2	low flow	0.10	0.25	1.3	
3	20 $\mu$ g/p/d	0.078		0.86	
3	30 $\mu$ g/p/d	0.12		1.3	

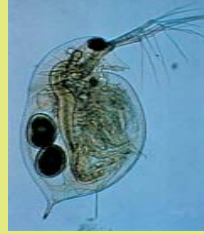
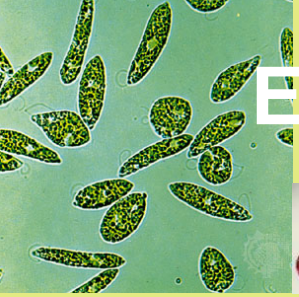
EMEA *refined* IIB

EMEA *worst-case*

50% metabolisme

82% retentie STP

# Effectschatting



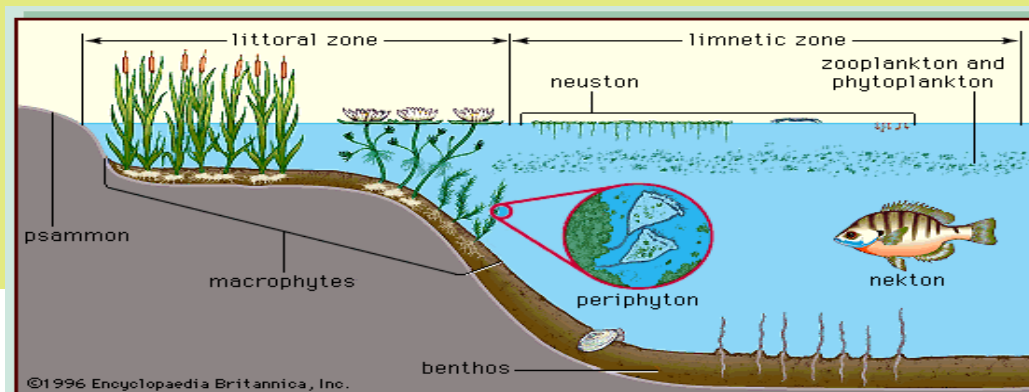
Milieucompartimenten

1 representant per trofisch niveau, bijvoorbeeld:

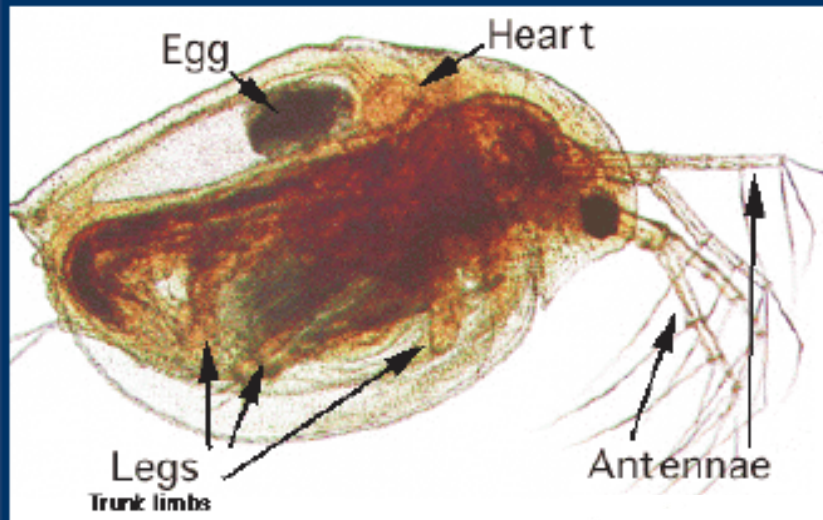
oppervlaktewater: alg, kreeftachtige, vis

*primaire producenten, primaire consumenten, secundaire consumenten*

- ★ 1000-en soorten groenalgen (bruinalgen, roodalgen, goudalgen, cyanobacteriën, diatomeeën, bacteriën,...)
- ★ 450 soorten watervlooien en 1.000.000-en andere invertebraten...
- ★ 522 soorten vis in Europese zoete wateren



# Aquatic test species



*Daphnia magna*



Larvae

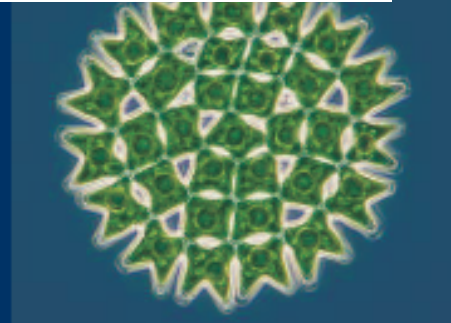
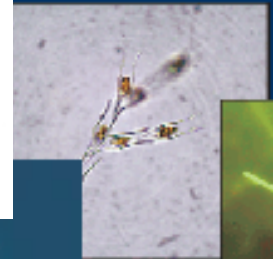
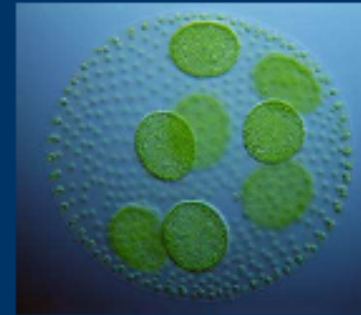


Pupppae

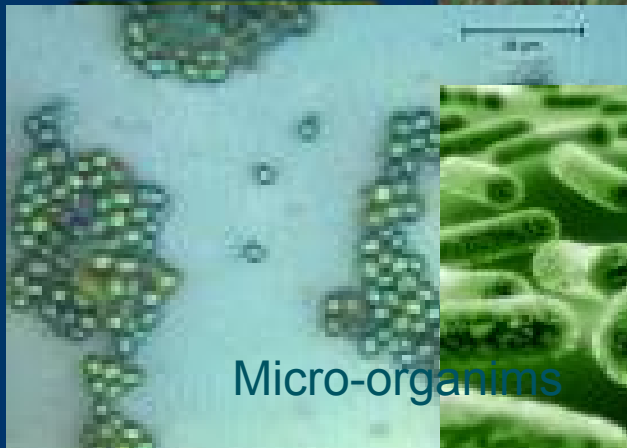
Chironomids



Midge



# Terrestrial test species



# Extrapolatie

Single species – laboratorium testen



Beschermingsdoel: ecosysteem

EC50/AF of NOEC/AF



PNEC

PNEC = Predicted No Effect Concentration

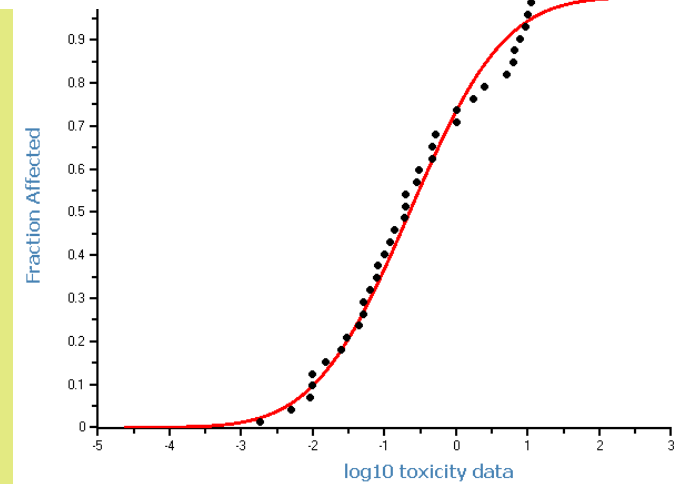
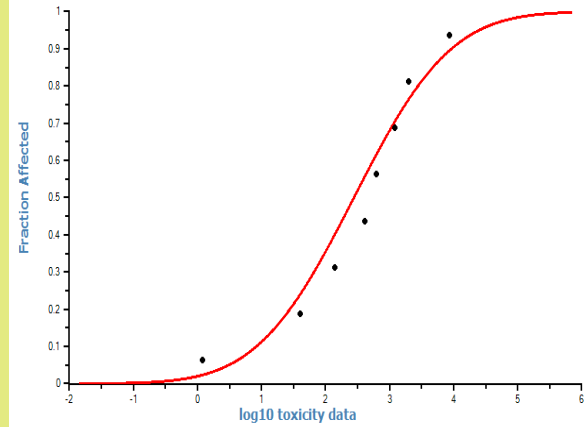
AF = Assessment Factor

- ✓ intra-/interlaboratorium-variantie
- ✓ intra-/interspecies-variantie door verschillen in gevoeligheid
- ✓ extrapolatie korte termijn toxiciteit naar lange termijn toxiciteit
- ✓ extrapolatie van lab- naar veldsituatie

1000 — — — — → 10

# Effectconcentratie

- ✓ Species sensitivity distribution  
SSD  
AF = 1 – 5
  - normstelling KRW (MTR)
  - gewasbeschermingsmiddelen
- ✓ Semi-veldstudies



PEC / PNEC = risicoquotiënt = RQ

RQ < 1 geen risico

RQ > 1, potentieel risico geïdentificeerd

# Persistent, Bioaccumulerend, Toxisch

Doorvergiftiging in de voedselketen → Toppredatoren  
otter, roofvogel, ijsbeer, mens

- ✓ PCBs
- ✓ PBDEs
- ✓ lindaan
- ✓ DDT
- ✓ dioxines
- ✓ antraceen
- ✓ endosulfan

# Persistent, Bioaccumulerend, Toxisch

Screening actieve ingrediënt op PBT/vPvB eigenschappen  
REACH, Hoofdstuk R11

- Bioaccumulatie (regenworm, mossel, vis)
  - screening door octanol-water partiticoëfficiënt
  - vaststellen: bioconcentratie in vis
- Persistentie
  - afbraaksnelheid in bodem, sediment, water..
- Toxiciteit
  - screening middels acute toxiciteit
  - vaststellen middels chronische toxiciteit

# Aandacht

- Afbraak in mest
- Effect op microbiëel bodemecosysteem
- Effect op mestfauna
- chronische testen / impact op veldniveau
- Gedrag metabolieten gevormd in  $\geq 10\%$  → grondwater
- Hormonen
- Welke geneesmiddelen niet beoordeeld?
- Beoordeling beperkt tot één product



# Potentieel risico

- Effect antibiotica op planten, algen, cyanobacteriën
- Lange termijn-effect persistente stoffen
- Effecten antiparasitaire middelen:
  - mestfauna
  - aquatisch ecosysteem
- Effect op hormoonhuishouding/reproductie
- Mobiele stoffen: grondwater

Dank voor uw aandacht