

## Input humane tox en spreeklijn voor de technische briefing met de minister

### Achtergrond humane tox:

#### **Blootstelling**

Niet-dieetblootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen wordt beoordeeld met een Europees geharmoniseerd rekenmodel, het EFSA OPEX model. Dit rekenmodel is opgesteld aan de hand van meetgegevens en beschikbare blootstellingsdata.

Voor omwonenden waren ten tijde van het opstellen van het model minder data beschikbaar dan bijvoorbeeld voor de toepasser. Daarom zijn bij het opstellen van het model aannames gedaan om onzekerheden af te dekken. Dit zijn worst-case aannames.

Momenteel loopt de herziening van dit rekenmodel en de bijbehorende guidance. Er is uitvraag gedaan naar nieuwe data. Met behulp van nieuwe data kan het model verder verfijnd worden, zodat meer realistische berekeningen kunnen worden gedaan en er minder noodzaak is tot worst-case aannames.

#### **Neurotoxiciteit**

- De datavereisten voor werkzame stoffen bedoeld voor de gewasbescherming omvatten verschillende studies waarbij voor de veiligheid van de mens gekeken moet worden naar verschillende eindpunten na eenmalige en herhaalde blootstelling (o.a. carcinogeniteit, effecten op de voortplanting of ontwikkeling en neurotoxiciteit).
- In deze Europese datavereisten wordt neurotoxiciteit benoemd, maar hier hoeven niet standaard studies voor geleverd te worden. Studies gericht op mogelijke neurotoxiciteit moeten geleverd worden in de volgende gevallen:
  - Wanneer de chemische structuur van de stof vergelijkbaar is of verwant is aan structuren van stoffen die neurotoxiciteit tot gevolg kunnen hebben.
  - Wanneer in de standaard toxiciteitsstudies (die minimaal vereist zijn) aanwijzingen worden gevonden dat de stof mogelijke neurotoxische effecten kan hebben.
  - Wanneer de stof een neurotoxische werking heeft (bijvoorbeeld een insecticide die een neurotoxische werking op insecten heeft).
- Indien aan een van bovenstaande situaties wordt voldaan, dient minimaal een acute en een sub-chronische neurotoxiciteitstudie te worden uitgevoerd. Daarnaast kan het - als de uitkomsten van de toxiciteitstesten daartoe aanleiding geven - ook nodig zijn een ontwikkelingsneurotoxiciteitstudie uit te voeren.
- Ontwikkelingsneurotoxiciteit wordt onderzocht in een specifieke dierstudie, waarbij het moederdier tijdens de zwangerschap wordt blootgesteld aan de stof (van implantatie van de vrucht tot en met lactatie). Bij de pasgeborene wordt gekeken naar gedragsafwijkingen, motorische activiteit als ook het lerend vermogen. Mogelijke effecten op deze parameters worden op verschillende momenten getest, bij jonge dieren van ongeveer 25 dagen oud tot jong volwassen dieren van ca. 60-70 dagen oud. Tevens worden de hersenen en het zenuwstelsel pathologisch onderzocht (bij zowel jonge dieren als jong volwassen dieren).
- Binnen de beoordeling van een stof moet alle beschikbare informatie worden meegenomen, dit betekent ook gegevens uit de openbare literatuur. Wanneer er vanuit de openbare literatuur aanwijzingen zijn voor bepaalde toxische effecten (bijv. neurotoxiciteit of de ziekte van Parkinson), kan dit aanleiding geven tot het uitvoeren van extra studies. Wanneer er aanwijzingen zijn voor dit soort effecten en wanneer deze informatie niet of onvoldoende wordt afgedekt door de (dier)studies, kan er een extra veiligheidsfactor worden toegevoegd bij het afleiden van een veilige grenswaarde.

## Accumulatie

- Definities:
  - Combinatie: blootstelling aan meerdere stoffen binnen 1 toepassing, dus bijv. wanneer een gewasbeschermingsmiddel meerdere werkzame stoffen bevat.
  - Cumulatief: blootstelling aan meerdere stoffen opgestapeld vanuit verschillende toepassingen. Bijv. meerdere stoffen op meerdere voedingsmiddelen; of meerdere stoffen in sloot naast een landbouwperceel.
  - Geaggregeerd: blootstelling aan 1 stof via verschillende routes en bronnen. Bijv. blootstelling van een omwonende aan directe spray van het gewasbeschermingsmiddel en via residuen op de voeding.
- Combinatieblootstelling wordt meegenomen in de risicobeoordeling voor de toepasser, werker, omstander en omwonende en voor ecotoxicologie.
- In Europa wordt gewerkt aan methodiek voor het beoordelen van cumulatieve effecten in het kader van gewasbeschermingsmiddelen. Deze is momenteel gericht op de cumulatieve blootstelling van de consument. Nederland stelt zich hierbij heel actief op (RIVM levert veel expertise en is de voortrekker).
- Het Ctgb houdt in de toelatingsbeoordeling van middelen wel rekening met een cumulatief effect door een extra ruime veiligheidsmarge in te bouwen. Hierbij wordt ook rekening gehouden met het feit dat een stof op verschillende voedingsmiddelen kan voorkomen.

## Kwetsbare groepen

- Vanuit de Europese datavereniging volgt dat verschillende studies uitgevoerd dienen te worden, onder andere voor de evaluatie van de veiligheid voor de mens. Deze studies worden uitgevoerd met eenmalige en herhaalde dagelijkse blootstelling aan de stof en omvatten een gehele levensloop (o.a. de voortplanting en de ontwikkeling) en specifieke effecten (o.a. carcinogeniteit en neurotoxiciteit).
- De resultaten van deze studies met de werkzame stof worden onder andere gebruikt om veilige grenswaarden vast te stellen. Bij het afleiden van deze grenswaarden wordt een veiligheidsfactor ingebouwd om de extrapolatie van dierproeven naar de mens te maken en om rekening te houden met verschillen in gevoeligheid tussen mensen.
- Doordat de dierstudies die worden uitgevoerd een gehele levensloop omvatten, inclusief de voortplanting en de ontwikkeling en er specifieke effecten worden meegenomen, worden kwetsbare groepen ondervangen in deze normstelling (de afgeleide veilige grenswaarden).
- Het RIVM maakt melding van onzekerheden bij de veiligheid voor kinderen jonger dan 16 weken. Hiermee doelen ze waarschijnlijk op het EFSA richtsnoer 'Scientific opinion on pesticides in foods for infants and young children'. Dit gaat specifiek over residuen in 'formulation' voor zuigelingenvoeding en is onderdeel van andere Europese wetgeving. In de opinie staat vermeld dat voor kinderen ouder dan 16 weken de huidige aanpak van afleiden van ADI en ARfD afdoende is. Voor kinderen jonger is deze aanpak mogelijk niet voldoende en zouden ontwikkelingsneurotoxicologische studies moeten worden meegenomen. EFSA zegt er wel bij dat gedurende de periode van geboorte tot 16 weken zuigelingen uitsluitend worden gevoed met moedermelk en/of zuigelingenvoeding. Deze guidance en wetgeving zeggen niets over veiligheid voor kinderen jonger dan 16 weken waar het gaat om niet-dieetblootstelling.

## Spreeklijn voor het gesprek met de minister

### **Het OBO onderzoek en het onderzoek in Westerveld hebben waardevolle informatie opgeleverd**

- Onder realistische gebruiksomstandigheden worden de veilige grenswaarden niet overschreden.
- Dat betekent dat omwonenden geen gezondheidsrisico's lopen. Er is daarom geen reden om in te grijpen in de toegelaten middelen.
- De gebruikte EU geharmoniseerde beoordelingsmethodieken zijn robuust.
- De blootstellingsroutes (lucht, depositie, huisstof) die in het OBO rapport onderzocht zijn vormen bij elkaar ongeveer slechts 5% van de totale blootstelling. De overige 95% wordt veroorzaakt door blootstelling vanuit routes die niet zijn meegenomen in het onderzoek, waarbij de meest waarschijnlijke route blootstelling via voeding is.

### **Risicobeoordeling en kwetsbare groepen**

- Veilige grenswaarden worden vastgesteld op basis van het meest kritische effect dat gevonden wordt in een uitgebreide set aan toxiciteitsstudies. Hierbij worden meerdere veiligheidsfactoren ingebouwd.
- Blootstellingsmodellen schatten op basis van data de blootstelling in. Hierbij worden 'worst case' aannames gedaan. We onderscheiden blootstelling via voeding en blootstelling via andere routes zoals via lucht en contact met de huid.
- Bij een risicobeoordeling wordt gekeken of blootstelling onder de veilige grenswaarden blijft. Indien dat zo is, is het middel veilig voor gebruikers, omwonenden en consumenten.
- Door de veiligheidsfactoren in de grenswaarden en worst case blootstellingsmodellen zijn toegelaten middelen ook veilig voor de meest kwetsbare groepen zoals jonge kinderen.

### **Neurotoxiciteit**

- Datavereisten voor werkzame stoffen omvatten ook studies op het gebied van neurotoxiciteit.
- Indien hier aanleiding toe is, worden ook ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies uitgevoerd. Hierbij wordt vanaf zwangerschap tot en met jong volwassen dier gekeken naar diverse neurologische effecten, waaronder effecten op lerend vermogen, gedragsafwijkingen en motorisch vermogen.
- Daarnaast worden openbare gegevens over neurotoxiciteit uit literatuur en epidemiologische studies meegenomen.

### **Accumulatie**

- In Europa wordt gewerkt aan een richtsnoer voor het beoordelen van cumulatieve effecten gericht op de blootstelling van de consument. Hierbij wordt gekeken naar stoffen met eenzelfde werkingsmechanisme. RIVM is actief bij de ontwikkeling van het richtsnoer betrokken.
- Eerdere rapporten, waaronder het rapport over gewasbeschermingsmiddelen op aardbeien, geven geen grote zorgen op voorhand: zelfs als alle waarden bij elkaar opgeteld worden, ligt de totale blootstelling ver onder de veilige grenswaarde.