

# Toxicologische risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen

College voor de toelating van  
gewasbeschermingsmiddelen en biociden  
(Ctgb)

27 mei 2019

ctgb

# Inhoud

1. Ctgb, gewasbeschermingsmiddelen en wettelijk kader
2. Toxicologische risicobeoordeling
  - a) gevaarsidentificatie (hazard) en normstelling (veilige grenswaarden)
  - b) blootstelling
  - c) risico
3. Gecombineerde blootstelling

# 1.

- Taak en rol Ctgb
- Gewasbeschermingsmiddelen en Europees wettelijk kader



# Taak en rol Ctgb

- Het Ctgb neemt beslissingen t.a.v. de toelating van gewasbeschermingsmiddelen
- Basis: Europese wet- en regelgeving en Europese geharmoniseerde risicobeoordeling
- Middelen zijn toelaatbaar als er een veilig gebruik is voor mens, dier en milieu bij toepassing volgens het etiket (Wettelijk Gebruiksvoorschrift)
- Handhaving is geen taak van het Ctgb, maar van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)

ctgb

# Europees wettelijk kader

- EU Verordening nr. 1107/2009

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN>

- Data vereisten:

- Werkzame stof: Verordening nr. 283/2013

- Middel: Verordening nr. 284/2013

- Studies conform wereldwijd afgestemde protocollen (OESO):

[http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788)

- Goedkeuring / toelating:

- EU niveau (EU Commissie - EFSA en lidstaten):

goedkeuring van werkzame stoffen

(iedere 10 -15 jaar herbeoordeling op EU niveau)

- 'Nationaal' niveau (samenwerking lidstaten):

toelating van gewasbeschermingsmiddelen (toelating en herbeoordeling)

# Definitie omwonenden

Omwonenden:

- Wonen, werken of bezoeken school e.d. dichtbij een perceel waar gewasbeschermingsmiddelen gebruikt worden;
- Aanwezigheid is niet gerelateerd aan het werken met gewasbeschermingsmiddelen;
- Aanwezigheid kan 24 uur per dag zijn;
- Nemen geen actie om blootstelling te vermijden / te verminderen.

2.

# Toxicologische risicobeoordeling



# Toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)



Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden





# Toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)

Blootstelling  
(modellen / studies)



Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden



# Toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)

Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden

Risicobeoordeling:  
blootstelling < grenswaarde

# Toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststelling effecten  
(in *in* *en*)



Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden

Ris  
blo



de

ctggb

2a.

Gevaarsidentificatie (hazard) en  
normstelling (veilige grenswaarden)

(ook kwetsbare groepen en  
neurotoxiciteit)

ctgb

# Gevaarsidentificatie

- Europese beoordeling van het toxicologische profiel van de werkzame stof (dierstudies volgens internationaal (OESO) goedgekeurde protocollen)
  - opname, verdeling, omzetting & uitscheiding
  - studies met eenmalige blootstelling
  - studies met herhaalde blootstelling
  - genotoxiciteit
  - carcinogeniteit
  - reproductietoxiciteit
  - neurotoxiciteit
  - hormoonverstoring



# Normstelling / grenswaarden (1)

- Het meest kritische/gevoeligste effect wat optreedt als gevolg van blootstelling aan een stof wordt als startpunt gebruikt voor de afleiding van de grenswaarde.
- Typen veilige grenswaarden voor omwonenden:
  - AOEL (Acceptable Operator Exposure Level)  
grenswaarde voor langdurige directe blootstelling
  - ADI (Acceptable Daily intake):  
grenswaarde voor langdurige indirecte blootstelling
  - ARfD (Acute Reference Dose):  
grenswaarde voor kortdurende indirecte blootstelling



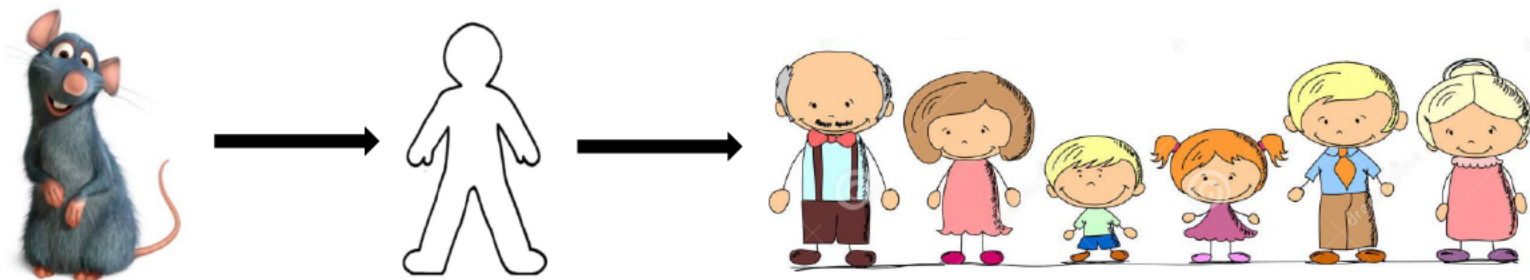
# Normstelling / grenswaarden (2)

Veilige grenswaarde = dosering dierstudies waarbij geen effecten optreden verlaagd met minimaal een factor 100

factor 100:

- verschillen tussen proefdieren en mensen (factor 10)
- verschillen tussen mensen (factor 10)
- afweging: extra factor

(indien het kritische effect een ernstig effect is (bijvoorbeeld effecten op de ontwikkeling))



# Normstelling / grenswaarden (3)

MRL (Maximale Residu Niveau):

het hoogste wettelijk toegestane concentratieniveau van een gewasbeschermingsmiddelresidu in een gewas

Een MRL wordt vastgesteld op basis van:

- Goede landbouwpraktijk (concentratie gewasbeschermingsmiddelresidu bij het gebruik zoals aangevraagd)
- Principe: zo laag als technisch mogelijk is, maar nooit hoger dan de grenswaarde
- Bescherming kwetsbare consument



# Kwetsbare groepen

- Voor werkzame stoffen is een volledig toxiciteitspakket vereist. We weten veel van een werkzame stof.
- Studies omvatten een gehele levensloop (blootstelling vanaf voor bevruchting, tijdens bevruchting, ontwikkeling in de baarmoeder, geboorte, ontwikkeling van pasgeborenen tot en met volwassenheid).
- Tevens wordt bij grenswaardenafleiding een factor 10 toegepast voor verschillen tussen mensen.



# Neurotoxiciteit

## Neurotoxiciteit (EU datavereisten)

1. Studies met eenmalige en herhaalde blootstelling specifiek gericht op neurotoxiciteit zijn nodig:

- chemische structuur van de stof
- aanwijzingen neurotoxiciteit in toxiciteitsstudies
- stof met neurotoxische werking
- beschikbare informatie (bijvoorbeeld literatuur)

2. Ontwikkelingsneurotoxiciteit studie (OESO TG 426) is nodig:

- aanwijzingen uit beschikbaar onderzoek of werking van de geteste werkzame stof



# Conclusie

- Bij de identificatie van de gevaren van een stof worden veel gegevens verzameld
- Inclusief evaluatie neurotoxiciteit
- Over lange periodes en gehele levenscyclus
- Veilige grenswaarde wordt bepaald op basis van hoogste dosis zonder effect, gedeeld door minimaal factor 100

ctgb



2b.

Blootstelling

(ook huisstof)



# Blootstelling (1)

- EFSA OPEX model
- Geharmoniseerd model in EU
- Beoordeling omwonende
- Input: beschikbare meetgegevens en blootstellingsdata, conservatieve/worstcase aannames om onzekerheden af te dekken
- Revisie guidance en model loopt. Verwachte publicatie update: Q3 2021



# Blootstelling (2)

Blootstelling omwonende (kind en volwassene) via vier routes in het EFSA OPEX model:

- Directe blootstelling door spray (huid, inhalatie)
- Verdamping (inhalatie), 24 uur/dag
- Verontreinigde oppervlakken na neerslaan van de spray (huid, mond (kind)), 2 uur/dag
- Betreding behandeld gewas (huid en eventueel mond (kind)), 15 minuten/dag



ctgb

# Huisstof

- Huisstof is geen blootstellingsroute in het EFSA OPEX model
- Model voor omwonenden gebaseerd op conservatieve/worstcase aannames om onzekerheden af te dekken
- Huisstof (OBO resultaten)
  - Gemeten werkzame stof concentraties in ng per gram huisstof
  - Worstcase dagelijkse inname 50-100 mg huisstof
  - Ctgb: blootstelling via huisstof draagt niet substantieel bij aan totale blootstelling omwonenden

# Conclusie

- Het model waarmee gerekend wordt is gebaseerd op empirische gegevens
- Er wordt uitgegaan van worstcase
- Belangrijke blootstellingsroutes worden meegenomen
- Huisstof wordt niet meegenomen, maar draagt niet substantieel bij aan blootstelling omwonenden

ctgb





2c.

Risico



# Risicobeoordeling (1)

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)

Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden

Risicobeoordeling:  
blootstelling < grenswaarde



# Risicobeoordeling (2)

Gevaarsidentificatie /  
vaststelling effecten  
(in



Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van veilige grenswaarden

Ris  
blo



de

ctggb

# Risicobeoordeling (3)

- Risicobeoordeling =  
blootstelling vergelijken met grenswaarde

Uitkomst:

blootstelling < grenswaarde: geen risico

blootstelling > grenswaarde: risico

- Toelichting:
  - De EFSA blootstellingschatting gaat ervan uit dat een omwonende via vier routes tegelijk wordt blootgesteld;
  - Het EFSA OPEX model berekent een dagblootstelling;
  - In de risicobeoordeling wordt uitgegaan van dagelijkse blootstelling aan deze dagblootstelling gedurende meerdere jaren.

# Conclusie

- Risico is afhankelijk van blootstelling
- Beneden een bepaalde blootstelling is er geen risico



3.

## Gecombineerde blootstelling



# Gecombineerde blootstelling (1)

- In het dagelijks leven blootstelling aan heel veel stoffen:
  - gewasbeschermingsmiddelen
  - schoonmaakmiddelen
  - luchtverontreiniging (bijv. uitlaatgassen)
  - medicijnen
  - kook- en baklucht
  - etc.
- Complex
- Voor elke combinatie is informatie nodig over gevaar en blootstelling. Oneindig veel mogelijke combinaties.



# Gecombineerde blootstelling (2)

- Relevant voor werkzame stoffen met hetzelfde schadelijke effect
- Wordt meegenomen bij middelen met meerdere werkzame stoffen
- Wordt nog niet meegenomen bij gebruik van meerdere middelen. Methodiek in ontwikkeling.
- Echter: van individuele middelen weten we veel en er zitten ruime veiligheidsfactoren in de risicobeoordeling (grenswaarden en blootstelling).

ctgb



# Gecombineerde blootstelling (3)

Gecombineerde risicobeoordeling van de Westerveld analyse resultaten:

- Beoordeling voor acute (ARfD) en chronische (ADI) blootstelling
- Gebaseerd op NL consumptie patroon/gegevens van het RIVM
- Worstcase aanname dat de geanalyseerde werkzame stoffen hetzelfde werkingsmechanisme hebben
- **Conclusie: consumptie van de geanalyseerde spruitkool en boerenkool geeft geen risico**

ctgb

# Gecombineerde blootstelling (4)

## Spruitkool - Westerveld – acuut risico

Werkzame stof	Analyse resultaat (mg/kg)	ARfD	HI% algemene populatie	HI% kind	HI% baby
2-fenylfenol	0,00681	niet nodig	0	0	0
chloorpropham	0,00405	0,5	0,0049	0,0066	0,0082
difenyl	0,00243				
difenylamide	0,00235	niet nodig	0	0	0
pendimathalin	0,00078	0,3	0,0016	0,0021	0,0026
propyzamide	0,00041	0,13	0,0019	0,0026	0,0023
prosulfocarb	0,00172	0,1	0,0103	0,014	0,0126
thiamethoxam	0,00262	0,5	0,0031	0,0043	0,0053
triallat	0,0007	0,6	0,0007	0,001	0,0012
		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0225%</b>	<b>0,0306%</b>	<b>0,0331%</b>

Een SOM HI% >100%  
is een risico

# Gecombineerde blootstelling (5)

## Spruitkool - Westerveld – chronisch risico

Werkzame stof	Analyse resultaat (mg/kg)	ADI	HI% algemene populatie	HI% kind	HI% baby
2-fenylfenol	0,00681	0,4	0,00011	0,000085	0,000072
chloorpropham	0,00405	0,5	0,00051	0,00041	0,00034
difenyl	0,00243				
difenylamide	0,00235	0,075	0,00019	0,00015	0,00013
pendimathalin	0,00078	0,125	0,000039	0,000031	0,000026
propyzamide	0,00041	0,05	0,000052	0,000041	0,000034
prosulfocarb	0,00172	0,005	0,0022	0,0017	0,0014
thiamethoxam	0,00262	0,026	0,00063	0,0005	0,00042
triallat	0,0007	0,025	0,00018	0,00014	0,00012
		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0039%</b>	<b>0,0031%</b>	<b>0,0025%</b>

Een SOM HI% >100%  
is een risico

# Gecombineerde blootstelling (6)

## Boerenkool - Westerveld – acuut risico

Werkzame stof	Analyse resultaat (mg/kg)	ARfD	HI% algemene populatie	HI% kind	HI% baby
2-fenylfenol	0,00048	niet nodig	0	0	0
chloorpropham	0,00154	0,5	0,007	0,0085	0,0003
difenylamide	0,00046	niet nodig	0	0	0
fthalimide	0,00026	0,2	0,0029	0,0036	0,0001
MCPA	0,01465	0,15	0,22	0,27	0,0081
picaridin	0,00011				
prosulfocarb	0,00047	0,1	0,011	0,013	0,0004
triallat	0,00039	0,6	0,0015	0,0018	0,0001
Een SOM HI% >100% is een risico		<b>SOM HI%</b>	<b>0,2424%</b>	<b>0,2969%</b>	<b>0,0090%</b>

# Gecombineerde blootstelling (7)

## Boerenkool - Westerveld – chronisch risico

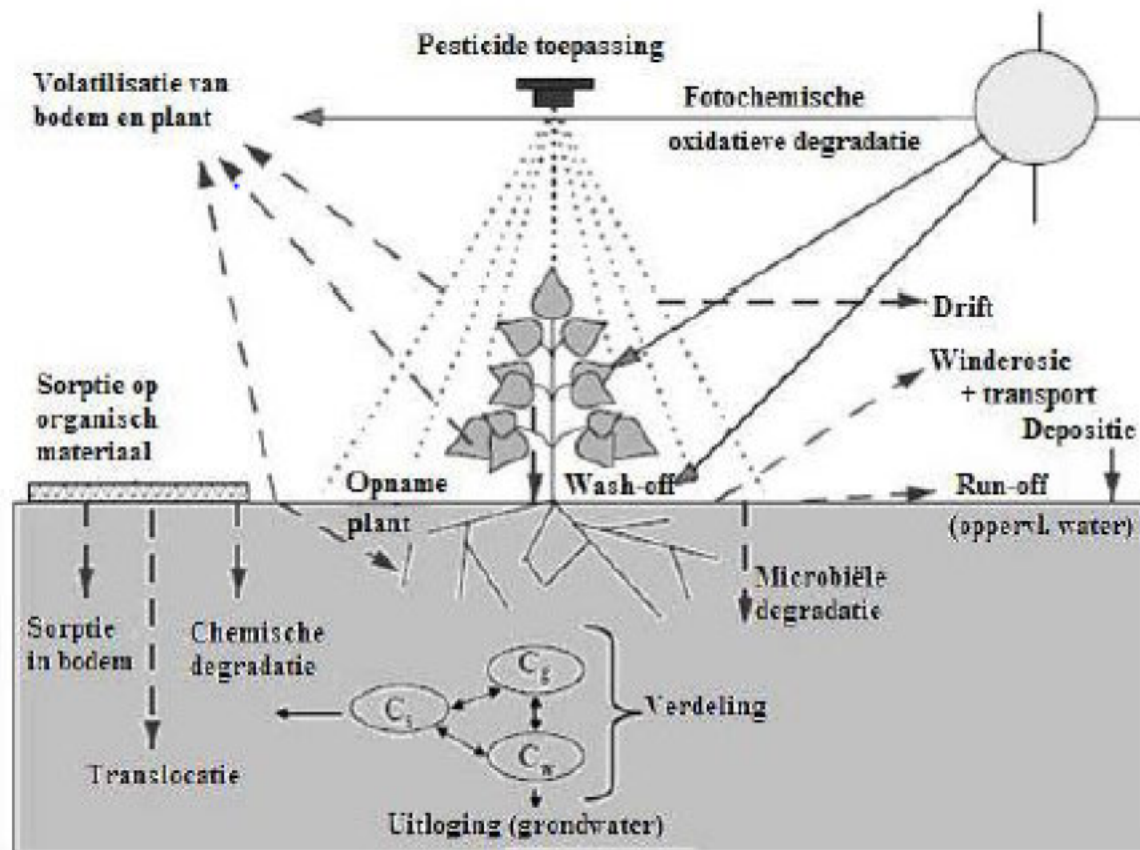
Werkzame stof	Analyse resultaat (mg/kg)	ADI	HI% algemene populatie	HI% kind	HI% baby
2-fenylfenol	0,00048	0,4	0,0000073	0,0000076	0,0000072
chloorpropham	0,00154	0,05	0,00019	0,00019	0,00018
difenylamide	0,00046	0,075	0,000037	0,000039	0,000037
fthalimide	0,00026	0,1	0,00016	0,000016	0,000016
MCPA	0,01465	0,05	0,0018	0,0019	0,0018
picaridin	0,00011				
prosulfocarb	0,00047	0,005	0,00057	0,00059	0,00056
triallat	0,00039	0,025	0,0001	0,000098	0,000094
Een SOM HI% >100% is een risico		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0027%</b>	<b>0,0027%</b>	<b>0,0027%</b>

# Conclusie

- Gecombineerde blootstelling moeilijk te voorspellen
- Veel stoffen, ook niet gewasbescherming
- Relevant voor stoffen met hetzelfde schadelijke effect
- Meetgegevens Westerveld: ook de gecombineerde blootstelling (worstcase) ruim onder de veilige grenswaarde

ctgb

# Verspreiding van een middel in het milieu



Bron: Führ (1998)

tgb

# Verspreiding in het milieu

Om tot een goed beeld te komen van de verspreiding in het milieu hebben we informatie over;

- De eigenschappen van de stof;
  - Onder andere oplosbaarheid, dampspanning, sorptie, afbraaksnelheid (door licht, chemisch en biologisch), afbraakroute's, afbraakproducten (waar we ook deze gegevens weer van hebben).
- De specificaties van de toepassing;
  - In welk gewas, hoe veel, hoe vaak, met welke methode toegediend, in welk groeistadium.

Bovenstaande gegevens worden gecombineerd met gegevens over de Nederlandse / Europese bodems en oppervlaktewater in modellen om tot een conservatieve schatting te komen van de concentratie in bodem, grondwater, water, sediment en lucht.





# Verspreiding in het milieu

- De gerapporteerde concentraties worden vergeleken met aanvaardbare concentraties voor verschillende soorten dieren en planten.
- Deze concentraties zijn gebaseerd op testen met het betreffende middel.
- Hierbij wordt een veiligheidsfactor in beschouwing genomen tussen de acceptabele concentratie uit de test en de acceptabele concentratie in de risicobeoordeling. Dit om het effect van onzekerheden mee te nemen.

Voor planten, geleedpotigen, aquatische organismen wordt gekeken naar de blootstelling naast het perceel (hoeveel van het product komt naast het perceel).

Voor vliegende en migrerende dieren (zoogdieren, vogels, bijen) wordt uitgegaan van blootstelling in het perceel.



# Verspreiding in het milieu



- Voor planten, geleedpotigen, waterorganismen wordt gekeken naar de blootstelling naast het perceel (hoeveel van het product komt naast het perceel).
- Voor vliegende en migrerende dieren (zoogdieren, vogels, bijen) wordt uitgegaan van blootstelling in het perceel.
- Voor bodemorganismen wordt gekeken naar de blootstelling en herstel in het perceel.
- De concentratie in het oppervlaktewater wordt naast het perceel berekend. De concentratie in de bodem en het grondwater wordt in het perceel berekend.
- Op basis van toepassingsmethode en stofeigenschappen wordt ook de verspreiding in de lucht berekend.

# Bedankt voor uw aandacht



ctgb

# Summary of Comments on Voorbeeldtest

---

Page: 13

---

 Author: Presenter Notes    Subject: Presentation Notes    Date: 30-8-2022 16:00:53 +02'00'  
EU Commissie heeft de inhoudelijke beoordeling bij EFSA en de lidstaten neergelegd.

---

Studies met herhaalde blootstelling:

28 dagen – 90 dagen – 1 jaar

muis – rat – hond

oraal (dermaal en inhalatoir)

relatie dosering en effect, kritische effecten / organen

Reproductietoxiciteit:

effecten op de vruchtbaarheid en effecten op de ontwikkeling

rat en konijn

---

Author: Presenter Notes    Subject: Presentation Notes    Date: 30-8-2022 16:00:53 +02'00'

Extra factor voorbeeld: wanneer er vanuit de literatuur aanwijzingen zijn voor een bepaald effect. Gezien de discussie neurotox/autisme etc wellicht goed om dat daarin nog even mee te nemen.

Wanneer er bijv vanuit literatuur aanwijzingen zijn voor mogelijk tox effect, welke je niet/onvoldoende in dierstudies kunt onderzoeken, kan er besloten worden tot een extra factor.

---

Author: Presenter Notes    Subject: Presentation Notes    Date: 30-8-2022 16:00:54 +02'00'

MRL: voor 1 werkzame stof, voor 1 gewas

Kwetsbare groepen: toetsen aan de ADI / ARfD

MRL: gevonden residu in een gewas (zegt niets over risico)

Voor risico van belang: consumptiedata en toxische potentie (ADI en ARfD)

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:55 +02'00'

---

klinische symptomen (o.a. gedrag en neurologische afwijkingen)

gewicht van organen

(histo)pathologie

FOB: geheugen, lerend vermogen (intelligentie), motorische activiteit (grip, coördinatie enz.), kracht, reactievermogen

Dataveren:

Neurotoxiciteit studies:

1. Wanneer de chemische structuur van de stof vergelijkbaar is of verwant is aan structuren van stoffen die neurotoxiciteit tot gevolg kunnen hebben;
2. Wanneer in de standaard toxiciteitsstudies (die minimaal vereist zijn) aanwijzingen worden gevonden dat de stof mogelijke neurotoxische effecten kan hebben;
3. Wanneer de stof een neurotoxische werking heeft (bijvoorbeeld een insecticide die een neurotoxische werking op insecten heeft).
4. Daarnaast kunnen er ook aanwijzingen zijn vanuit bijvoorbeeld de literatuur, waardoor het nodig is specifieke (ontwik)ntx studie(s) uit te voeren.

Ontwikkelingsneurotoxiciteitstudie:

Wanneer waarnemingen uit ander onderzoek of de werking van de geteste werkzame stof dit noodzakelijk maken, kunnen er aanvullend onderzoek of aanvullende gegevens nodig zijn om informatie te verschaffen over de manier waarop effecten zoals ontwikkelingsneurotoxiciteit tot uiting komen.

---

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:55 +02'00'

Het EFSA model is opgesteld aan de hand van meetgegevens en beschikbare blootstellingstudies. Daarbij zijn worstcase aannames gedaan. Hoe meer data beschikbaar zijn voor een model, hoe robuuster het model wordt en des te realistischer voorspellingen kunnen worden gedaan. Voor omwonenden zijn er aannames gedaan om onzekerheden af te dekken. Dit zijn worstcase aannames.



---

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:56 +02'00'

Het model berekent de dagblootstelling en in de risicobeoordeling wordt uitgegaan van dagelijkse blootstelling (aan de met het model berekende dagblootstelling) gedurende meerdere jaren

Het EFSA OPEX model gaat uit van dagblootstelling buitenshuis. In de risicobeoordeling wordt vervolgens uitgegaan van dagelijkse blootstelling gedurende een groot deel van het leven en deze worstcase benadering dekt ook de blootstelling binnenshuis af.

---

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:56 +02'00'

Chloorpropham: 5% van de totale blootstelling door omwonendenblootstelling (luchtconcentratie en huisstof). Huisstof is maar een klein percentage (7% of lager?).

blz. 204 OBO rapport

---

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:57 +02'00'

Belangrijkste blootstellingsroutes worden meegenomen. Bij het laatste punt staat huisstof. Dit is onze mening, die dus niet gedeeld wordt door RIVM die vinden dat huisstof ook moet worden meegenomen. Je zou inderdaad sterker staan als je een getal aan huisstof kan hangen om dat 'niet substantieel' te onderbouwen.

bullet 3:

Geen volledige uitsluiting van een risico. Indien risico: handelen.

Author: Presenter Notes Subject: Presentation Notes Date: 30-8-2022 16:00:59 +02'00'

---

Westerveld resultaten bevestigen dat gecombineerde blootstelling vaak niet tot een risico zal leiden.

Als concentratie onder MRL: geen probleem (getrapte benadering)  
Westerveld resultaten: niet van MRL uitgaan, maar van actuele resultaten

Westerveld analyse:

input – verwerking o.b.v. consumptiedata in model – output

acut: grote portie van gewas (andere consumpties 'verwaarloosbaar')

chronisch: portie gewas, geen rekening gehouden met andere consumpties

Chloorpropham MRL van 0.01. Voordat er effecten optreden is een grotere hoeveelheid nodig. Dat is te zien in de analyse van de resultaten (40% van de MRL vs. ....)

Westerveld hadden jullie toch ook berekeningen grond ofzo met worstcase aanname voor inname? Is het een bewuste keuze deze niet mee te nemen in de presentatie? En zoals ik volgens mij eerder ook al heb gevraagd, er zijn ook ook monsters genomen van zaken die gevoederd zouden kunnen worden waardoor je blootstelling zou kunnen krijgen via dierlijke producten. Ook dat is niet doorgerekend toch? Wellicht dat daar naar gaan vragen, misschien alvast antwoord bedenken in het geval ze daar toch naar vragen?