

# Toxicologische risicobeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen

College voor de toelating van  
gewasbeschermingsmiddelen en biociden  
(Ctgb)

27 mei 2019

ctgb

# Ctgb en gewasbeschermingsmiddelen

- Het Ctgb neemt beslissingen t.a.v. de toelating van gewasbeschermingsmiddelen
- Basis: Europese wet- en regelgeving en 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

# Basis: Europese wet- en regelgeving

- 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): werkzame stoffen

Werkzame stoffen: iedere 10 -15 jaar herbeoordeling op EU niveau

Nationaal niveau: gewasbeschermingsmiddelen (toelating en herregistratie)

ctgb

# Definitie omwonenden

Omwonenden:

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

# Basis toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)



Normstelling /  
afleiden van grenswaarden



# Basis toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)

Blootstelling  
(modellen / studies)



Normstelling /  
afleiden van grenswaarden



# Basis toxicologische risicobeoordeling

Gevaarsidentificatie /  
vaststellen effecten  
(intrinsieke eigenschappen)

Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van grenswaarden

Risicobeoordeling:  
blootstelling < grenswaarde

ctg**b**

# Basis toxicologische risicobeoordeling

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



Blootstelling  
(modellen / studies)

Normstelling /  
afleiden van grenswaarden

Ris  
blo



de

ctggb



# Gevaarsidentificatie

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



ctgb

# Normstelling / grenswaarden (1)

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

# Normstelling / grenswaarden (2)

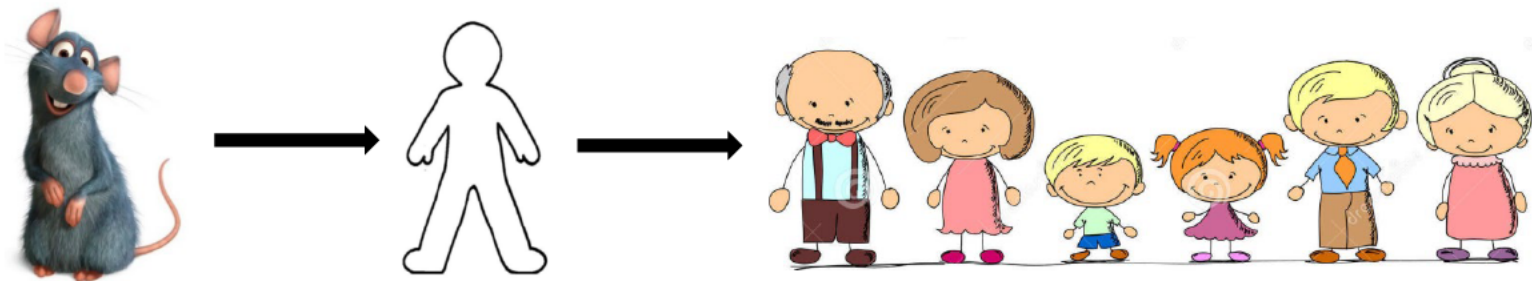
Grenswaarde =

dosering dierstudies waarbij geen effecten optreden/100

Factor 100

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

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



# Normstelling / grenswaarden (3)

MRL (Maximale Residu Limiet):

het hoogste wettelijk toegestane concentratieniveau van een gewasbeschermingsmiddelresidu in een gewas/levensmiddel/diervoeder.

Een MRL wordt vastgesteld op basis van:

- Goede landbouwpraktijk (voorspelde concentratie gewasbeschermingsmiddelresidu in een gewas/levensmiddel/diervoeder bij het gebruik zoals aangevraagd)
- Bescherming kwetsbare consument

# Kwetsbare groepen

- Voor werkzame stoffen is een volledig toxiciteitspakket vereist. We weten we 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 protocol - getrapte benadering

1. Studies met herhaalde blootstelling



Als blijkt dat een stof effect heeft op het zenuwstelsel

2. Studies met eenmalige of herhaalde blootstelling specifiek gericht op neurotoxiciteit



Bevestiging dat stof inderdaad effect heeft op zenuwstelsel

3. Ontwikkelingsneurotoxiciteit studie (OESO TG 426)



ctgb

# 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

# Risicobeoordeling

- Risicobeoordeling =  
blootstelling vergelijken met grenswaarde

Uitkomst:

blootstelling < grenswaarde: geen risico

blootstelling > grenswaarde: risico

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

# 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				
		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0218%</b>	<b>0,0296%</b>	<b>0,0310%</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				
		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0037%</b>	<b>0,0029%</b>	<b>0,0024%</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				
Een SOM HI% >100% is een risico		<b>SOM HI%</b>	<b>0,2409%</b>	<b>0,2951%</b>	<b>0,0089%</b>



# Gecombineerde blootstelling (7)

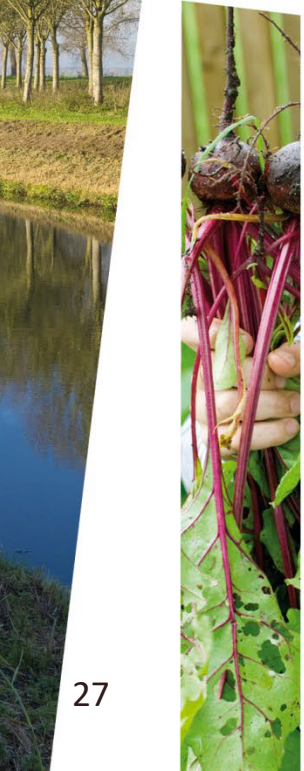
## Boerenkool - Westerveld – chronisch risico

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				
Een SOM HI% >100% is een risico		<b>SOM HI%</b>	<b>0,0026%</b>	<b>0,0027%</b>	<b>0,0026%</b>

# Bedankt voor uw aandacht



ctgb



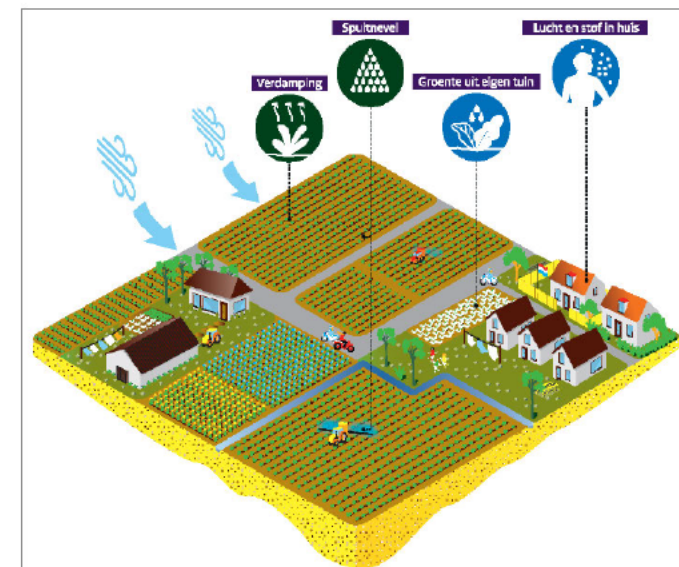


## Achtergrond slides



# Onderzoek bestrijdingsmiddelen en omwonenden (OBO)

- Metingen 2016-2017 op verschillende bollenteeltlocaties
  - Drift
  - Luchtconcentraties buiten- en binnenshuis
  - Huisstof
  - (Groente uit eigen tuin)
  - Urine

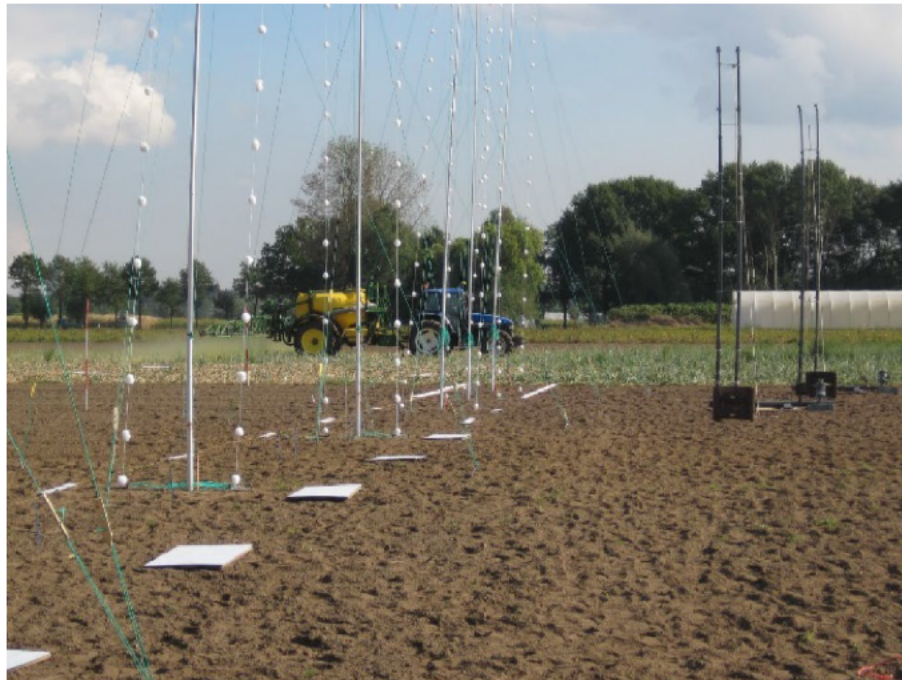


Figuur 1. Manieren waarop bestrijdingsmiddelen bij omwonenden terecht kunnen komen

# Onderzoek bestrijdingsmiddelen en omwonenden (OBO)

## Resultaten

- Drift:
  - Geen drift gemeten richting omwonenden
  - Additionele metingen op proefveld



# Onderzoek bestrijdingsmiddelen en omwonenden (OBO)

Lucht/huisstof: “dichtbij velden hogere concentraties dan verder weg”.

- Luchtconcentraties
  - Factor 10 tot 1000 onder waardes rekenmodel
  - Gemeten op 50 m afstand
- Huisstof
  - Gemeten concentraties in ng per gram huisstof
  - Worstcase dagelijkse inname 50-100 mg huisstof
  - Ctgb: Verwachting dat blootstelling via huisstof niet substantieel zal bijdragen aan totale blootstelling omwonenden

ctgb

# Onderzoek bestrijdingsmiddelen en omwonenden (OBO)

## Urine

- Proefpersonen
  - Biomarkers en conversiefactor
- Omwonenden en controlepersonen
  - Veel monsters onder detectielimiet
  - Gbm gevonden in urine omwonenden en controles
  - Gemeten concentraties urine lager dan gemeten in proefpersonen
    - Blootstelling omwonenden onder veilige grenswaarden



# Onderzoek bestrijdingsmiddelen en omwonenden (OBO)

- Modelleren blootstelling via
  - Lucht
  - Huisstof
- Slechts klein deel (~5%) van gevonden waarden in urine is terug te voeren op concentraties gemeten in de lucht en in huisstof
- Overige deel door andere blootstelling (bijv. voeding).

# Westerveld

## Mens

- Niet-consumeerbaar
  - Geen gezondheidsrisico bij levenslange blootstelling bij dagelijkse inname 10g/20g van de betreffende matrix
- Consumeerbare gewassen
  - Gemeten waardes liggen onder MRLs
  - Geen gezondheidsrisico bij levenslange dagelijkse consumptie van deze moestuinproducten

## Bodem

Gemeten concentraties onder die verwacht bij gebruik volgens voorschrift

ctgb

# Pijnpunten 1

## Gbm stoffen in urine

- Gelekte conceptrapport OBO gaf weinig duiding
  - Nu samenvattend rapport RIVM en adviezen richting ministeries met duiding
- Veelal onder detectielimiet
- Gemeten in urine omwonenden en controlegroep
- Klein deel door blootstelling als omwonende, waarschijnlijk groot deel vanuit voeding
- Gemeten concentraties < veilige grenswaarden

# Pijnpunten 2

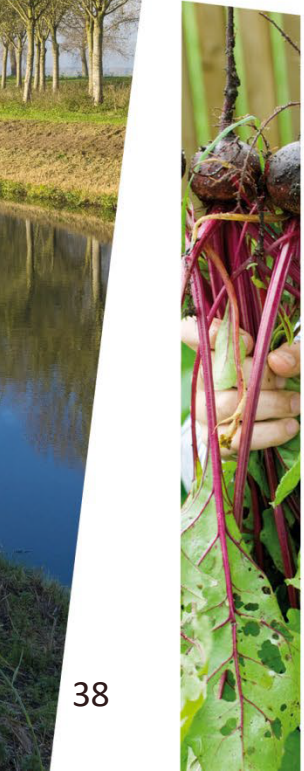
## Kwetsbare groepen

- Media focus op kleine kinderen en zwangere vrouwen
- Meegenomen in normstelling (veilige grenswaarden)
  - Toxstudies stof: gehele levensloop, inclusief voortplanting en ontwikkeling, en gekeken naar specifieke effecten (o.a. carcinogeniteit)
  - Veiligheidsfactoren extrapolatie dier naar mens en voor verschillen tussen mensen

# Pijnpunten 3

## Neurotoxiciteit (kwetsbare groepen)

- Focus vooral op hersenontwikkeling kinderen < 16 weken oud
  - EFSA opinies 2017/2018: ADI dekt mogelijk baby's <16 weken niet
    - Gericht op voedseladditieven in flesvoeding
    - Raden aan: standaard studie voor ontwikkelingsneurotoxiciteit uitvoeren
  - Nu geen directe actie Ctgb
    - Gaat niet over gbm of omwonenden-blootstelling
    - EFSA WG opgericht om hier verder naar te kijken



# 1. Spray drift

- Dermale en inhalatie blootstelling
- Data:
  - Neerwaarts: BREAM (2, 5, 10 meter)
  - Opwaarts: Lloyd&Bell, 1987 (5, 10m)

**Table 16:** Dermal and inhalation exposures for residents (75<sup>th</sup> percentile from data on potential dermal and inhalational exposures) (adapted and amended from EFSA PPR Panel, 2010)

Method of application (distance from sprayer)	These values are the 75 <sup>th</sup> percentiles for residents (assuming average breathing rates for inhalation exposures)			
	Dermal (mL spray dilution/person)		Inhalation (mL spray dilution/person)	
	Adults	Children	Adults	Children
Arable/ground boom sprayer				
2 m	0.47	0.33	0.00010	0.00022
5 m	0.24	0.22	0.00009	0.00017
10 m	0.20	0.18	0.00009	0.00013
Orchard/broadcast air assisted applications <sup>(a)</sup>				
2–3 m	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
5 m	5.63	1.689	0.0021	0.00164
10 m	5.63	1.689	0.0021	0.00164

## 2. Verdamping

- Inhalatie blootstelling (24u/dag)  
= (Vapour concentration x inhalation rate x inhalation absorption)/BW
- Vapour concentration, afhankelijk van vluchtigheid stof:
  - Gemiddeld vluchtig:  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$
  - Laag vluchtig:  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$Basis: Californian EPA en publicatie Siebers et al., 2003.  
Zelfde waardes werden gebruikt in DE en UK modellen.
- Inhalation rate:
  - Volwassene:  $0.23 \text{ m}^3/\text{dag}/\text{kg bw}$
  - Kind:  $1.07 \text{ m}^3/\text{dag}/\text{kg bw}$



# 3. Gecontamineerde oppervlakken

- Dermaal (volwassene en kind)
  - Hoeveel slaat neer (AR, drift grond)
  - Hoeveel overgedragen van oppervlak naar huid, hoeveel opgenomen (dermale absorptie)
  - Blootstellingsduur (2u)
- Oraal (kind)
  - Hand-mond
    - Hoeveel slaat neer (AR, drift) en kan worden overgedragen (oppervlak→hand)
    - Hand-mond contact (frequentie, handoppervlak, 2u duur)
    - Orale absorptie
  - Object-mond
    - Hoeveel slaat neer (AR, drift)
    - Hoeveel kan worden overgedragen (dislodgeable residues, hoeveelheid gras/dag inname)
    - Orale absorptie



# 4. Betreding behandeld gewas

- Dermaal (volwassenen en kind)
  - Gebaseerd op methode beoordeling werker
    - Hoeveelheid werkzame stof en overgedragen op huid
    - Blootstellingsduur (15 min)
    - Dermale absorptie
- Oraal (kind)
  - Hand-mond en object-mond
  - Alleen beoordeeld indien toepassing middel op gazon/speelweide/..
  - Gelijk aan berekening bij route 3, maar uitgaand van 100% depositie



# Gecombineerde blootstelling

## Typen van gecombineerde blootstelling:

- Combinatie: blootstelling aan meerdere stoffen binnen 1 toepassing
  - bijv. 2 werkzame stoffen in 1 middel, tankmix
- Cumulatief: blootstelling aan meerdere stoffen opgestapeld vanuit verschillende toepassingen
  - bijv. meerdere stoffen op meerdere voedingsmiddelen, meerdere stoffen in sloot naast landbouwperceel of op het gewas (werker)
- Geaggregeerd: blootstelling aan 1 stof via verschillende routes en bronnen
  - bijv. blootstelling omwonende via directe spray drift (inhalatie, dermaal) en residuen in voeding (oraal)

ctgb



# Definitie omstanders

## Omstanders:

- Bevinden zich op/langs/in de buurt van het perceel waar de toepassing plaatsvindt;
- Aanwezigheid is toevallig en niet gerelateerd aan het werken met gbm;
- Blootstelling is tijdens een korte tijdsperiode (acute blootstelling);
- Nemen geen actie om blootstelling te vermijden / te verminderen.



# Summary of Comments on Voorbeeldtest

---

Page: 16

---

 Author: Presenter Notes    Subject: Presentation Notes    Date: 30-8-2022 16:02:17 +02'00'

Hier ook benadrukken dat het om spuittoepassingen gaat. Op dit moment ander soort toepassingen geen berekening mogelijk in EFSA model. (toepasser bijv wel granules, of werker in kas).