

Analyse RIVM en Ctgb op EFSA's publicatie: Scientific opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid (EFSA Journal 2013;11(12): 3471).

Samenvatting van EFSA opinie

Eind 2013 is de EFSA "Scientific opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid (EFSA Journal 2013;11(12):3471)" (hierna: EFSA opinie) gepubliceerd met een update op 21 februari 2014. Aanleiding voor deze opinie was een publicatie van Kimura-Kuroda *et al* uit 2012 waar mogelijke neurotoxische ontwikkelingseffecten zijn beschreven voor imidacloprid en acetamiprid welke vergelijkbaar zijn met de ontwikkelingseffecten van nicotine. Deze publicatie is eerder door het RIVM en Ctgb beoordeeld waarbij werd geconcludeerd dat de studie niet is bedoeld en als zodanig onvoldoende geschikt is om de reeds beschikbare risicogrenzen voor de mens zoals door EFSA afgeleid ter discussie te stellen.

Omdat de publicatie van Kimura-Kuroda *et al* onvoldoende geschikt is voor het afleiden van referentie waarden, heeft het PPR panel derhalve gekeken naar de al beschikbare data in de toelatingsdossiers en open literatuur. Daaruit is geconcludeerd dat de DNT (developmental neurotoxicity) studies voor acetamiprid en imidacloprid in het dossier ieder zijn beperkingen hebben en dat naar huidige stand van wetenschap andere No effect levels afgeleid moeten worden.

Conclusies EFSA:

- De *in vitro* studie van Kimura-Kuroda *et al* heeft zijn beperkingen en kan niet gebruikt worden voor het vaststellen van referentie waarden.
- De NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) voor DNT van acetamiprid moet gebaseerd worden op een effect gezien in de DNT studie van de US-EPA. Deze NOAEL van 2.5 mg/kg bw/d moet het uitgangspunt worden van zowel de AOEL, ADI als ARfD.
- De NOAEL voor DNT van imidacloprid moet gebaseerd worden op de ENEL van zoals voorgesteld door EPA Californië. Deze NOAEL is vergelijkbaar met de NOAEL van de 2-jaar rat studie uit het EU dossier en moet gebruikt worden als uitgangspunt van zowel de AOEL, ADI als ARfD.

Respons Ctgb en RIVM

Voor acetamiprid bevat de door de EFSA aangedragen US-EPA DNT studie meerdere onduidelijkheden en geeft EFSA in haar conclusies geen informatie over de significantie, standaard deviatie en historische controle informatie van de effecten. Dit is volgens het RIVM en Ctgb essentiële informatie alvorens een daadwerkelijk adverse effect kan worden vastgesteld.

RIVM en Ctgb zijn van mening dat een nieuwe evaluatie van acetamiprid en een eventuele herziening van de referentiewaarden plaats moet vinden volgend op een "peer review proces" en bij voorkeur tijdens de geplande herevaluatie.

Voor imidacloprid zijn het RIVM en Ctgb van mening dat de US-EPA en het Panel van EFSA een zeer worst-case aanname doen (gebruik van een factor 10 voor extrapolatie van een LOAEL voor een klein effect naar een NOAEL is erg conservatief). RIVM en Ctgb zijn van mening dat een nieuwe evaluatie van imidacloprid en de eventuele herziening van de referentiewaarden plaats moet vinden volgend op een "peer review proces" en bij voorkeur tijdens de geplande herevaluatie.

Vervolg

Het vaststellen van referentiewaarden en no effect levels vindt plaats op Europees niveau. Het initiatief hiervoor ligt voor zowel gewasbescherming als biociden bij de Europese Commissie. De Commissie zal met een reactie op deze EFSA opinie komen en met een eventueel vervolgvorstel. Hier zal dan consultatie en afstemming met de lidstaten over plaatsvinden. Op basis van de EFSA opinie ziet het Ctgb geen direct gevaar voor mens, dier of milieu. Er is dan ook geen reden om, buiten de normale procedure om, op nationaal niveau direct actie te ondernemen.

Beschrijving van de EFSA Opinie

EFSA heeft het PPR (plant protection products) Panel gevraagd om de ontwikkelingsneurotoxiciteit van acetamiprid en imidacloprid nader te bekijken. De aanleiding voor deze vraag is een publicatie van Kimura-Kuroda *et al* uit 2012. In deze publicatie wordt gesuggereerd dat acetamiprid en imidacloprid beiden zorgen voor excitatie en of desensitatie van de nicotinerge acetylcholine receptoren (nAChRs) net zoals bij nicotine, en derhalve net als nicotine kunnen zorgen voor ontwikkelingsneurotoxiciteit. De studie van Kimura-Kuroda *et al* is een *in vitro* studie en heeft een aantal beperkingen. De belangrijkste beperking is dat het een *in vitro* studie betreft en dat onder huidige wetenschappelijke inzichten *in vitro* studies niet gebruikt kunnen worden voor het afleiden van referentie waarden. Een *in vitro* studie gaat namelijk voorbij aan het feit dat er een bloed-hersenbarrière is, er detoxificatie zou kunnen zijn en dat het ontwikkelende lichaam kan compenseren voor toxische insult door adaptatie. De studie maakt gebruik van een cellijn die 14 dagen is gerijpt, deze zou derhalve eerder vergelijkbaar zijn met volgroeide neuronen en niet zoals door de auteur voorgestelde ontwikkelende neuronen. Er is een verminderde hoeveelheid glia cellen aanwezig die neuronen beschermen tegen toxische insults, het medium bevat geen KCL, verder is er onvoldoende aandacht geweest voor het vals positieve signaal van het gebruikte fluorescentie middel.

Om de ontwikkelingsneurotoxiciteit van acetamiprid en imidacloprid te evalueren heeft het EFSA panel open literatuur en de beschikbare dossiers voor toelating bestudeerd.

Van nicotine is bekend dat het makkelijk de bloed-hersenbarrière over gaat (via een transporter) en in de ontwikkelende rat tot celverlies kan leiden in verschillende delen van de hersenen. Verder zorgt de upregulatie van nAChRs voor een veranderde catecholamine functie en kan nicotine de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière verminderen wat kan leiden tot infecties.

Zowel nicotine als neonicotinoïden binden aan de nAChRs wat zorgt voor een signaal (openen ion kanaal, influx Na^+ en Ca^{2+}). Het verschil zit in de affiniteit voor de verschillende nAChR subtypes. Nicotine heeft vooral affiniteit voor het vertebraat nAChR subtype, en neonicotinoïden hebben vooral affiniteit voor het insecten nAChR subtype. Of neonicotinoïden door de bloed-hersenbarrière gaan is onduidelijk, er zijn studies met wisselende resultaten.

De ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie (DNT) volgens OECD TG 426 is op dit moment de beste studie om effecten op het ontwikkelende zenuwstelsel te onderzoeken. Voor acetamiprid is geen DNT studie beschikbaar in het EU dossier maar wel een studie geleverd voor een toelating in de US (volgens US-EPA guideline OPPTS 8706300). Voor imidacloprid is een DNT studie beschikbaar in het EU dossier en een studie voor een toelating in de US (ook volgens OPPTS 8706300).

Acetamiprid:

De beschikbare DNT studie met acetamiprid heeft als eindpunt een NOAEL van 10 mg/kg bw/d voor de ouder dieren gebaseerd op een afname in lichaamsgewicht en lichaamsgewicht toename tijdens de zwangerschap bij een concentratie van 45 mg/kg bw/d.

Volgens het PPR panel kan er bij de pups geen conclusie getrokken worden over effecten op de motor functie vanwege problemen met de controle, en is het geheugen en lerend vermogen onvoldoende getest. Verder worden er een verminderd effect op een audiosignaal (afname in de "maximum auditory startle response amplitude") bij een dosis van 10 mg/kg bw/d (27%(PND 20 en 40% (PND 60)) relevant gevonden voor het vaststellen van een No effect level, dit in tegenstelling tot de evaluatie van de US-EPA. De NOAEL wordt derhalve 2.5 mg/kg bw/d en wordt als startpunt gebruikt voor het vaststellen van AOEL, ADI en ARfD.

EFSA (2013) concludeert dat de NOAEL conservatief op 2,5 mg/kg lg/dag zou moeten worden gesteld, en dat op basis van deze NOAEL de limietwaardes (ADI, AOEL en ARfD) op 0,025 mg/kg lg gesteld moeten worden.

We merken op dat dezelfde DNT studie in 2011 ook door de WHO/FAO Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) is beoordeeld. JMPR komt, net als de US-EPA, tot de conclusie dat de NOAEL in deze studie 10 mg/kg lg/dag is. De evaluatie door JMPR is niet in de EFSA opinie meegenomen. We vragen ons af of EFSA ook voor deze conservatieve benadering had gekozen wanneer het de uitgebreidere evaluatie van de DNT studie door JMPR had betrokken in het vaststellen van de NOAEL.

Imidacloprid:

De beschikbare DNT studie met imidacloprid is zowel door de US-EPA (Californië) als de EU geëvalueerd. De studie laat voor de ouder ratten effecten zien op de afname van het lichaamsgewicht en voedsel inname met NOAELs rond de 20 mg/kg bw/d. De EU peer review evaluatie concludeert dat de NOAEL voor DNT ook 20 mg/kg bw/d, is gebaseerd op verminderde motor activiteit. Naast verminderde motor activiteit worden tevens neuropathologische effecten gevonden in de hoogste dosis van 54.5 mg/kg bw/d, lagere doseringen zijn niet getest. US-EPA Californië concludeert daarom dat er geen NOAEL vastgesteld kan worden. Een ENEL (estimated no effect level) van 5.5 mg/kg bw/d is vastgesteld door een extra veiligheidsfactor van 10 toe te voegen. Deze "NOAEL" komt overeen met de NOAEL voor de 2 jaar rat studie die al beschikbaar is in het EU dossier. Het panel doet de aanname dat neuropathologische effecten in theorie door een enkele blootstelling zou kunnen ontstaan. Derhalve zou de 5.5 mg/kg bw/d uitgangspunt moeten zijn voor zowel de AOEL, ADI, als ARfD.

RIVM en Ctgb zijn van mening dat de aannames van US-EPA en het Panel van EFSA te conservatief zijn, en dan met name het gebruik van een extra veiligheidsfactor van 10 om van LOAEL naar NOAEL te extrapoleren (meestal is een factor 3 gebruikelijk, maar ad hoc wordt er soms anders besloten). De EFSA opinie geeft weinig informatie waarom US-EPA en EFSA nu een factor 10 kiezen. Tevens geeft de opinie geen informatie over de significantie van het effect en historische achtergrond van het effect. Verder is de beschikbare DNT studie met imidacloprid al in een eerder stadium in de peer review beoordeeld. Tijdens de peer review is er door EFSA en de EU lidstaten besloten om de NOAEL voor de DNT studie op 20 mg/kg bw/d vast te stellen.

RIVM en Ctgb standpunten t.o.v. de EFSA conclusies

- RIVM en Ctgb kunnen zich vinden in de conclusie dat de *in vitro* studie van Kumura-Kuroda *et al* zijn beperkingen heeft en niet gebruikt kan worden voor het vaststellen van referentie waarden. Dit is in lijn met eerdere conclusies die het RIVM en Ctgb hebben getrokken op basis van deze studie.
- RIVM en Ctgb kunnen zich vinden in de conclusies dat zowel de DNT studie met acetamiprid als imidacloprid beide beperkingen hebben. Daarbij moet wel vermeld worden dat de DNT studie met acetamiprid niet beschikbaar was voor evaluatie in Europa (gewas en biociden) en deze niet meegenomen is in de peer review van de stof. Het Ctgb heeft deze studie dus niet kunnen beoordelen.
- RIVM en Ctgb zien op dit moment onvoldoende reden om de referentie waarden aan te passen. Zowel de DNT studie van acetamiprid als de DNT studie van imidacloprid geven volgens EFSA aanleiding tot het aanpassen van de referentie waarden. Zoals gezegd heeft het Ctgb de studie met acetamiprid niet kunnen beoordelen en zijn ze niet door een peer review geweest. Voor acetamiprid zijn de kritische effecten door de US EPA en JMPR niet meegenomen in het vaststellen van de NOAEL. Voor imidacloprid gaat EFSA in haar opinie mee met de conclusie van de US-EPA. Deze conclusie komt niet overeen met de conclusie van de peer review (EFSA en alle lidstaten) van deze studie. Verder geeft EFSA in haar opinie voor zowel acetamiprid als imidacloprid geen informatie over significantie van het effect, standaard deviatie en historische controle informatie. Dit is essentiële informatie om een bevinding ook als daadwerkelijk adverse effect te beschouwen.

Impact analyse Nederlandse toelatingen

In de EFSA opinie worden de volgende wijzigingen in No effect levels voorgesteld.

Acetamiprid:

AOEL (Acceptable Operator Exposure Level) is 0.07, voorstel is 0.025 mg/kg bw/d

ADI (Acceptable Daily Intake) is 0.07, voorstel is 0.025 mg/kg bw/d

ARfD (Accute Reference Dose) is 0.1 mg/kg bw, voorstel is 0.025 mg/kg bw

Imidacloprid:

AOEL is 0.08 mg/kg bw/d en het voorstel van EFSA is nu 0.06 mg/kg bw/d

ADI is 0.06 mg/kg bw/d en het voorstel van EFSA is dat hij 0.06 mg/kg bw/d blijft

ARfD is 0.08 mg/kg bw, voorstel is 0.06 mg/kg bw.

Het Ctgb heeft een eerste impact analyse uitgevoerd op de gevolgen van deze wijzigingen op Nederlandse toelatingen.

Gewasbescherming - Acetamiprid

Alleen het middel Gazelle op basis van acetamiprid is toegelaten. Gazelle is toegelaten in de teelt van aardappelen, appels, peren, kersen, augergine, tomaat, paprika, Spaanse peper, augurk, courgette, komkommer en andere vruchtgroenten van Cucurbitaceae met eetbare schil, bloembol-, bloemknol- en bolbloemgewassen, bloemisterijgewassen, boomkwekerijgewassen en vaste planten, openbaar groen, met uitzondering van grasvegetaties, bedekte veredelings- en zaadteelt van akkerbouw-, groente- en bloemisterijgewassen

Toxicologie:

| Aspect | Kritische toepassing | RI op basis van huidige AOEL | RI op basis voorgestelde AOEL | Conclusie |
|-----------|---|------------------------------|-------------------------------|--|
| Toepasser | Appel, peer, kers | 2.5 | 7.0 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde AOEL is het gebruik veilig i.c.m. PPE (handschoenen) |
| Omstander | Appel, peer, kers | 0.16 | 0.44 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde AOEL is het gebruik veilig. |
| Werker | Indoor re-entry in bloemisterijgewassen | 0.58 | 1.62 | Op basis van de voorgestelde AOEL is het noodzakelijk om ook voor de werker handschoenen voor te schrijven tijdens re-entry werkzaamheden. |

Residuen:

Chronische inname:

Voor het berekenen van de chronische consumentenblootstelling via voeding wordt voor de toelating het EFSA PRIMO(rev.2) gebruikt. Voor onderstaande berekening is uitgegaan van de geldende MRLs. Er is geen verfijning van de berekening uitgevoerd (niet nodig).

| Dieet | % ADI op basis van huidige ADI | % ADI op basis van voorgestelde ADI | Conclusie |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---|
| Meest kritische EU dieet (DE-child) | 28.7 | 80.3 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ADI is het gebruik veilig. |

| | | | |
|----------------------|------|------|---|
| NL dieet volwassenen | 8.8 | 24.5 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ADI is het gebruik veilig. |
| NL dieet kinderen | 22.8 | 63.4 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ADI is het gebruik veilig. |

Acute inname:

Voor het berekenen van de acute consumentenblootstelling via voeding wordt voor de toelating het EFSA PRIMO(rev.2) gebruikt. Voor onderstaande berekening is uitgegaan van de HR (hoogste residu) waarde gepubliceerd in de EFSA art. 12 review. Alleen de meest kritische gewassen die in Nederland zijn toegelaten zijn opgenomen in onderstaande tabel.

| Gewas | % ARfD op basis van huidige ARfD | % ARfDI op basis van voorgestelde ARfD | Conclusie |
|-------|----------------------------------|--|--|
| appel | 6.9 | 27.4 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ARfD is het gebruik veilig. |
| peer | 6.4 | 25.5 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ARfD is het gebruik veilig. |

Gewasbescherming - Imidacloprid

Er zijn op dit moment 31 middelen op basis van imidacloprid toegelaten, waarvan 6 gewasbeschermingsmiddelen.

GAUCHO en SOMBRERO zijn toegelaten als zaadbehandelingsmiddel (suikerbieten), GAUCHO TUINBOUW als zaadbehandeling/phytodrip/dummpyl behandeling (sla, sluitkool en prei) Admire, Kohinor 70 WG (parallele toelating van admire) en KOHINOR 700 WG zijn toegelaten voor verschillende manieren van toepassen op een groot aantal verschillende gewassen. Verder zijn er 7 nieuwe gewasbeschermingsmiddelen in behandeling

Toxicologie:

| Aspect | Kritische toepassing (KOHINOR 700 WG, Warrant 700 WG, Admire PRO) | RI op basis van huidige AOEL | RI op basis voorgestelde AOEL | Conclusie |
|-----------|---|------------------------------|-------------------------------|--|
| Toepasser | Appel, peer, sierbomen | 0.64 | 0.90 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde AOEL is het gebruik veilig. |
| Omstander | Appel, peer, sierbomen | 0.04 | 0.06 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde AOEL is het gebruik veilig. |
| Werker | Indoor re-entry in bloemisterijgewassen | 0.17 | 0.22 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde AOEL is het gebruik veilig. |

Voor de herregistraties van Admire en GAUCHO TUINBOUW die nu in behandeling zijn is op basis van het gebruik gekozen voor een berekening met de chronische AOEL. De chronische AOEL is identiek aan EFSA's voorgestelde AOEL van 0.06 mg/kg bw/d. Voor deze aanvragen is er dus geen impact.

Residuen:

Chronische inname:

Voor imidacloprid is de voorgestelde ADI identiek aan de huidige ADI, derhalve is de chronische consumentenblootstelling via voeding identiek en is er geen impact.

Acute inname:

Voor het berekenen van de acute consumentenblootstelling via voeding wordt voor de toelating het EFSA PRIMO(rev.2) gebruikt. Alleen de meest kritische gewassen die in Nederland zijn toegelaten zijn opgenomen in onderstaande tabel. Voor onderstaande berekening is uitgegaan van de HR (hoogste residu) waarde gepubliceerd uit de beoordeling van Admire.

| Gewas | % ARfD op basis van huidige ARfD | % ARfDI op basis van voorgestelde ARfD | Conclusie |
|-----------|----------------------------------|--|--|
| Komkommer | 68.0 | 90.6 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ARfD is het gebruik veilig. |
| Courgette | 54.0 | 72.1 | Zowel met de huidige als met de voorgestelde ARfD is het gebruik veilig. |

Biociden – Acetamiprid

Er zijn geen biociden in Nederland toegelaten op basis van acetamiprid.

Biociden - Imidacloprid

Er zijn 25 middelen op basis van imidacloprid toegelaten.

Normstelling voor imidacloprid voor biociden, gebaseerd op LOEPs uit final CAR. Stof is geplaatst op annex I richtlijn 2011/69 voor PT18:

| Summary (Annex IIA, point 6.10) | Value | Study | Safety factor |
|---------------------------------|-----------------|--|---------------|
| AEL _{acute} * | 0.4 mg/kg bw | Rat, acute neurotoxicity, supported by dog, 28-d (acute effects) | 100 |
| AEL _{medium-term} * | 0.2 mg/kg bw/d | Rat, 2-gen., supported by dog, 90-d and rabbit, developmental) | 100 |
| AEL _{long-term} * | 0.06 mg/kg bw/d | Rat, 2-yr | 100 |
| Drinking water limit | Not allocated | | |

Dus voor biociden is:

De AEL_{acute} obv EU-LOEPs **0.4** mg/kg bw en het voorstel van EFSA is nu **0.06**.

De AEL_{medium-term} obv EU-LOEPs **0.2** mg/kg bw/d en het voorstel van EFSA is nu **0.06**

De AEL_{long-term} obv EU-LOEPs (vergelijkbaar met ADI en ook safety factor van 100 gebruikt) **0.06** mg/kg bw/d en het voorstel van EFSA **0.06**

Impact:

De AEL_{acute} wordt lager van 0.4 naar 0.06 (factor 6.7). De AEL_{medium term} wordt ook lager van 0.2 naar 0.06 (factor 3.3). De verlaging van de AEL_{acute} heeft met name gevolgen voor de risico-index voor secundaire blootstelling (bv. orale blootstelling kleine kinderen en dermale blootstelling volwassenen). Deze zal groter worden. Afhankelijk van de intended use en of er gerekend moet worden met een AEL_{medium term} zal de risico index groter kunnen worden voor de (non)-professional user. Of persoonlijke beschermingsmaatregelen, indien noodzakelijk, het risico dan voldoende kan reduceren zal in een diepere impact analyse moeten worden beoordeeld

Voor biociden zijn de EFSA waarden vergeleken met de EU geharmoniseerde eindpunten. Deze EU geharmoniseerde waarden worden al enkele jaren gehanteerd in onze beoordelingen. Echter zijn nog niet alle Nederlandse toelatingen beoordeeld conform deze EU drempelwaarden. Dit zal de komende

jaren plaatsvinden gedurende de herbeoordeling van middelen. Hierdoor is het op dit moment moeilijk om uitspraken te doen over de impact op de Nederlandse toelatingen en zal een meer gedetailleerde, case-by-case beoordeling moeten worden uitgevoerd.