

ADVIES 05-2021

Betreft:

**Gevaarkarakterisering van residuen van
pesticiden zonder gezondheidsgerelateerde
toetsingswaarde**

(SciCom 2020/22)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 26 maart 2021

Sleutelwoorden:

Pesticiden, toxiciteit, gevaarkarakterisering, antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat, matrine, tricyclazool

Key terms:

Pesticides, toxicity, hazard characterization, anthraquinone, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, dimethoate, omethoate, matrine, tricyclazole

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	6
1. Referentietermen	9
1.1. <i>Vraagstelling</i>	9
1.2. <i>Relevante wetgeving</i>	9
1.3. <i>Methode</i>	9
2. Definities & Afkortingen	9
3. Inleiding	11
4. Bespreking	12
4.1. <i>MOE, in silico en TTC benadering</i>	12
4.1.1. MOE benadering	12
4.1.2. <i>In silico</i> benadering	13
4.1.3. TTC benadering	14
4.2. <i>Antrachinon</i>	14
4.2.1. Toxiciteit	15
4.2.2. Risicobeoordeling	16
4.3. <i>Dimethoaat en omethoaat</i>	18
4.3.1. Toxiciteit dimethoaat	18
4.3.2. Toxiciteit omethoaat (en andere metabolieten)	19
4.3.3. Risicobeoordeling	20
4.4. <i>Matrine</i>	20
4.4.1. Toxiciteit	21
4.4.2. Risicobeoordeling	22
4.5. <i>Chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl</i>	22
4.5.1. Toxiciteit	23
4.5.2. Risicobeoordeling	25
4.6. <i>Tricyclazool</i>	25
4.6.1. Toxiciteit	25
4.6.2. Risicobeoordeling	27
5. Onzekerheden	27
6. Conclusies	28
Referenties	29
Leden van het Wetenschappelijk Comité	31
Belangenconflict	31
Dankbetuiging	32
Samenstelling van de werkgroep	32
Wettelijk kader	32
Disclaimer	32
Bijlage 1. Dosis-respons referentiepunt voor antrachinon	33
Bijlage 2. QSAR modellen voor matrine	39
Bijlage 3. Studie wetenschappelijke literatuur m.b.t. de genotoxiciteit van chloorpyrifos	52

Samenvatting

Gevaarkarakterisering van residuen van pesticiden zonder toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde

Context & Referentietermen

Wanneer de maximale residulimiet (MRL) van een pesticide in een partij levensmiddelen wordt overschreden, mogen deze levensmiddelen niet op de Belgische of Europese markt gebracht worden. In deze gevallen wordt door het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) steeds een risicobeoordeling uitgevoerd om te bepalen welke maatregelen moeten worden genomen om de consument te beschermen (bv. terugroeping van de producten bij de consument, melding in het 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF). Het risico voor de consument wordt beoordeeld door de inname te vergelijken met de beschikbare toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden.

Verscheidene werkzame stoffen van pesticiden werden op Europees niveau opnieuw geëvalueerd en hun toelating werd niet vernieuwd. Omdat voor sommige van deze stoffen een genotoxisch of carcinogeen effect niet kan worden uitgesloten, heeft de Europese autoriteit voor voedselveiligheid EFSA geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde bepaald. Dit is onder meer het geval voor antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoat, omethoat en tricyclazool. Andere stoffen, zoals matriline, zijn nooit toegelaten geweest in Europa en hun veiligheid werd evenmin door de EFSA beoordeeld. Om in geval van een niet-conformiteit een risicobeoordeling te kunnen uitvoeren en evenredige maatregelen te kunnen nemen om de consument te beschermen, wordt aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd over de gevaarkarakterisering van deze stoffen.

Methode

Dit advies is gebaseerd op expertopinie en een evaluatie van de beschikbare informatie in de wetenschappelijke literatuur, in het bijzonder de evaluatierapporten van de Europese autoriteit voor voedselveiligheid EFSA, met inbegrip van 'benchmark dose' (BMD) modellering (m.b.v. PROAST versie 69.0) en *in silico* toxicologische evaluatie (m.b.v. Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. en Vega 1.2.8 D).

Conclusies & Aanbevelingen

Wanneer een toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde niet beschikbaar is of wanneer er indicaties zijn van genotoxiciteit, wordt het risico veelal beoordeeld op basis van de blootstellingsmarge of 'margin of exposure' (MOE) benadering. Voor stoffen waarvan de chemische structuur gekend is maar waarvoor er weinig of geen relevante toxiciteitsgegevens bestaan, kan de toxiciteit *in silico* (via wiskundige modellen in computersimulaties) beoordeeld worden en de 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) benadering gevolgd worden. In deze optiek beveelt het Comité volgende benadering aan:

antrachinon	LOAEL = 20 mg/kg lg per dag (carcinogeniciteit)	MOE = 30.000
dimethoaat	NOAEL = 0,1 mg/kg lg per dag (ontwikkelingsneurotoxiciteit)	MOE = 10.000
omethoaat	idem als dimethoaat	
matrine	TTC = 0,0025 µg/kg lg per dag (genotoxiciteit)	
chloorpyrifos	LOAEL = 0,3 mg/kg lg per dag (ontwikkelingsneurotoxiciteit)	MOE = 30.000
chloorpyrifos-methyl	idem als chloorpyrifos	
tricyclazool	LOAEL = 4,2 mg/kg lg per dag (levertumoren)	MOE = 30.000

Antrachinon

Omdat er nog veel onduidelijkheden zijn over het carcinogeen en genotoxisch potentieel van antrachinon en zijn metabolieten, stelt het Comité voor om een 'worst-case' benadering te volgen die gebaseerd is op de laagste geteste dosis (LOAEL of 'Lowest Observed Adverse Effect Level') van 20 mg/kg lichaamsgewicht (lg) per dag afkomstig uit een carcinogeniciteitsstudie bij ratten blootgesteld aan antrachinon, en een blootstellingsmarge MOE van 30.000. Deze MOE resulteert uit de marge van 10.000 die standaard voor genotoxische carcinogenen toegepast wordt en een bijkomende onzekerheidsfactor van 3 omdat een LOAEL en geen NOAEL ('No Observed Adverse Effect Level' of de dosis waarbij geen ongewenste effecten worden waargenomen) als referentiepunt beschouwd wordt voor de berekening van de blootstellingsmarge. Wanneer de marge of de verhouding tussen deze LOAEL en de blootstelling aan antrachinon hoger is dan 30.000, kan aangenomen worden dat de blootstelling weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid.

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om in de toekomst de voorgestelde benadering voor de gevaarkarakterisering van antrachinon te herzien wanneer naast de werkzame stof ook de relevante metabolieten geanalyseerd en in de residudefinitie voor antrachinon opgenomen worden.

Dimethoaat & Omethoaat

Tenzij aangetoond zou worden dat genotoxische effecten uitgesloten zijn, wordt ook voor dimethoaat en omethoaat aanbevolen de MOE benadering voor genotoxische stoffen te volgen. Het kritisch schadelijk effect voor zowel dimethoaat als omethoaat is neurotoxiciteit, gekoppeld aan de inhibitie van acetylcholinesterase (AChE) activiteit. Het meest gevoelige referentiepunt dat hieraan gekoppeld kan worden voor dimethoaat is de NOAEL van 0,1 mg/kg lg per dag uit een studie m.b.t. ontwikkelingsneurotoxiciteit. De laagst gerapporteerde NOAEL voor neurotoxiciteit van omethoaat bedraagt 0,2 mg/kg lg per dag. Aangezien omethoaat een meer krachtige AChE-remmer is dan dimethoaat en gezien de onzekerheden m.b.t. de toxicologische data, wordt voor omethoaat daarom eveneens de meer conservatieve NOAEL van 0,1 mg/kg lg per dag als referentiepunt genomen. Wanneer de marge tussen deze NOAEL en de blootstelling aan dimethoaat of omethoaat lager is dan 10.000 dient de blootstelling als zorgwekkend voor de volksgezondheid beschouwd te worden.

Matrine

Er werden in de wetenschappelijke literatuur geen toxicologische data gevonden waarop de gevaarkarakterisering van matrine gebaseerd zou kunnen worden. Op basis van de structuur - biologische activiteit relatie en wiskundige relaties tussen biologische activiteiten en meetbare fysico-chemische parameters (nl. '(Quantitative) Structure-Activity Relationship' of (Q)SAR) kan een genotoxisch potentieel niet uitgesloten worden. Het Comité stelt bijgevolg voor om voor matrine de 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) voor genotoxische stoffen van 0,0025 µg/kg lg per dag toe te passen. De TTC is een drempelwaarde waarboven de blootstelling toxicologisch zorgwekkend is. Wanneer de blootstelling lager is dan deze TTC, wordt aangenomen dat de waarschijnlijkheid van schadelijke gezondheidseffecten laag is.

Chloorpyrifos & Chloorpyrifos-methyl

Omwille van onduidelijkheid over het genotoxisch potentieel van chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl kunnen geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden worden vastgesteld. Voor chloorpyrifos wordt de LOAEL van 0,3 mg/kg lg per dag voor ontwikkelingsneurotoxiciteit als referentiepunt beschouwd. De beschikbare resultaten m.b.t. de ontwikkelingsneurotoxiciteit van chloorpyrifos-methyl blijken onvoldoende om een referentiepunt te bepalen. Als conservatieve benadering wordt daarom de LOAEL van 0,3 mg/kg lg per dag uit de chloorpyrifos studie toegepast op chloorpyrifos-methyl. Toepassing van een bijkomende onzekerheidsfactor van 3 omdat het referentiepunt een LOAEL en geen NOAEL is, resulteert in een MOE van 30.000. Wanneer de marge tussen de LOAEL en de blootstelling aan chloorpyrifos of chloorpyrifos-methyl lager is dan 30.000, dient de blootstelling als zorgwekkend beschouwd te worden.

Tricyclazool

Ofschoon de mening van de experts rond het genotoxisch potentieel van tricyclazool uiteenlopend is, wordt aanbevolen om de nodige veiligheid in de risicobeoordeling in te bouwen. Als referentiepunt wordt de LOAEL van 4,2 mg/kg lg per dag voorgesteld, i.e. de laagst geteste dosis in een studie naar de lange termijn toxiciteit en carcinogeniciteit van tricyclazool. Wanneer de marge tussen deze LOAEL en de blootstelling lager is dan 30.000 (i.e. de MOE) dient de blootstelling als zorgwekkend beschouwd te worden. Wanneer uit nieuwe informatie zou blijken dat tricyclazool niet genotoxisch is, kunnen een acute referentiedosis ('Acute Reference Dose' of ARfD) van 0,05 mg/kg lg en een aanvaardbare dagelijkse inname ('Acceptable Daily Intake' of ADI) van 0,0042 mg/kg lg per dag als gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden worden overwogen.

De in het advies voorgestelde toxicologische eindpunten gaan met onzekerheden gepaard die te maken hebben met verschillende lacunes in de beschikbare toxicologische data en studies. Deze onzekerheden worden opgevangen door een conservatieve benadering te hanteren. Uiteraard dienen deze toxicologische eindpunten herzien te worden wanneer nieuwe informatie met betrekking tot het schadelijk effect van deze stoffen beschikbaar komt.

Tot slot wordt opgemerkt dat de risicobeoordeling van pesticiden waarvan het gehalte in een voedingsproduct de MRL overschrijdt, standaard gebaseerd is op een schatting van de acute blootstelling ('Provisional Short-Term Intake' of PSTI). De benaderingen die voorgesteld worden voor de stoffen die in dit advies besproken worden, zijn gebaseerd op een mogelijk carcinogeen en/of genotoxisch potentieel van deze stoffen of op de TTC benadering. Carcinogene en genotoxische effecten worden meestal geassocieerd met een langdurige (chronische) blootstelling en ook de TTC benadering gaat uit van een langdurige blootstelling. Door de acute en niet de chronische blootstelling te beschouwen, wordt bijgevolg een bijkomend veiligheid in de risicobeoordeling ingebouwd.

Summary

Hazard characterization of pesticide residues without toxicological health-based guidance value

Background & Terms of reference

When the maximum residue limit (MRL) of a pesticide is exceeded in a batch of food products, these products may not be placed on the Belgian or European market. In these cases, the Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) always assesses the risk to determine the measures to be taken for protecting the consumer (*e.g.* recall of the products from consumers, notification in the 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF). The risk for the consumer is assessed by comparing the intake with the available toxicological health-based guidance values.

Several active substances of pesticides were re-evaluated at European level and their authorisation has not been renewed. Because a genotoxic or carcinogenic effect cannot be excluded for some of these substances, the European Food Safety Authority EFSA has not determined a health-based guidance value. This is the case, among others, for anthraquinone, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, dimethoate, omethoate and tricyclazole. Other substances, such as matrine, have never been authorised in Europe and their safety has not been assessed by EFSA either. To be able to assess the risk in case of non-compliance and to take proportionate measures to protect the consumer, the Scientific Committee has been asked for its opinion on the hazard characterization of these substances.

Method

This opinion is based on expert opinion and a review of the information available in scientific literature, in particular the assessment reports of the European Food Safety Authority EFSA, including 'benchmark dose' (BMD) modelling (using PROAST version 69.0) and *in silico* toxicological assessment (using Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. and Vega 1.2.8 D).

Conclusions & Recommendations

When a toxicological health-based guidance value is not available or when there are indications of genotoxicity, the risk is often assessed based on the margin of exposure (MOE) approach. For substances of which the chemical structure is known but for which there is little or no relevant toxicity data, the toxicity can be assessed *in silico* (through mathematical models in computer simulations) and the 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) approach can be followed. In this regard, the Committee recommends the following approach for the hazard characterization of:

anthraquinone	LOAEL = 20 mg/kg bw per day (carcinogenicity)	MOE = 30,000
dimethoate	NOAEL = 0.1 mg/kg bw per day (developmental neurotoxicity)	MOE = 10,000
omethoate	idem as dimethoate	
matrine	TTC = 0.0025 µg/kg bw per day (genotoxicity)	
chlorpyrifos	LOAEL = 0.3 mg/kg bw per day (developmental neurotoxicity)	MOE = 30,000
chlorpyrifos-methyl	idem as chlorpyrifos	
tricyclazole	LOAEL = 4.2 mg/kg bw per day (liver tumours)	MOE = 30,000

Anthraquinone

Because there are still many uncertainties about the carcinogenic and genotoxic potential of anthraquinone and its metabolites, the Committee proposes to use a worst-case approach based on the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 20 mg/kg bodyweight (bw) per day from a carcinogenicity study of rats exposed to anthraquinone, and a MOE of 30,000. This MOE results from the margin of 10,000 that is applied as standard for genotoxic carcinogens and an additional uncertainty factor of 3 because a LOAEL and not a NOAEL (No Observed Adverse Effect Level' or dose at which no detectable adverse effects are observed) is considered as the reference point for calculating the margin of exposure. When the margin or ratio between this LOAEL and the exposure to anthraquinone is higher than 30,000, it can be assumed that the exposure is of low public health concern.

The Scientific Committee recommends revising the proposed approach for the hazard characterization of anthraquinone in future when, in addition to the active substance, the relevant metabolites are analysed and included in the residue definition for anthraquinone as well.

Dimethoate & Omethoate

Unless it would be demonstrated that genotoxic effects are excluded, it is recommended to follow the MOE approach for genotoxic substances for dimethoate and omethoate as well. The critical adverse effect for both dimethoate and omethoate is neurotoxicity, linked to the inhibition of acetylcholinesterase (AChE) activity. The most sensitive reference point that can be linked to this effect for dimethoate, is the NOAEL of 0.1 mg/kg bw per day from a developmental neurotoxicity study. The lowest reported NOAEL for neurotoxicity of omethoate is 0.2 mg/kg bw per day. Given that omethoate is a more potent AChE inhibitor than dimethoate, and considering the uncertainties regarding the toxicological data, the more conservative NOAEL of 0.1 mg/kg bw per day is therefore taken as reference point for omethoate as well. When the margin between this NOAEL and the exposure to dimethoate or omethoate is below 10,000, the exposure should be regarded as a health concern.

Matrine

No toxicological data were found in the scientific literature on which to base the hazard characterization of matrine. Based on the structure-biological activity relationship and mathematical relationships between biological activities and measurable physicochemical parameters (i.e. (Q)SAR or '(Quantitative) Structure-Activity Relationship'), a genotoxic potential cannot be excluded. The Committee therefore proposes applying the Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 0.0025 µg/kg bw per day for genotoxic substances. The TTC is a threshold value above which exposure is of toxicological concern. If exposure is inferior to this TTC, the likelihood of adverse health effects is assumed to be low.

Chlorpyrifos & Chlorpyrifos-methyl

Due to unclarity on the genotoxic potential of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, no health-based guidance values can be established. For chlorpyrifos, the LOAEL of 0.3 mg/kg bw per day for developmental neurotoxicity is considered as reference point. The available results on developmental neurotoxicity of chlorpyrifos-methyl appear to be insufficient to derive a reference point. Therefore and as a conservative approach, the LOAEL of 0.3 mg/kg bw per day from the chlorpyrifos study is applied to chlorpyrifos-methyl. Applying an additional uncertainty factor of 3 because the reference point is a LOAEL and not a NOAEL, results in an MOE of 30,000. When the margin between the LOAEL and the exposure to chlorpyrifos or chlorpyrifos-methyl is lower than 30,000, the exposure should be considered of concern.

Tricyclazole

Although the opinion of experts on the genotoxic potential of tricyclazole is divided, it is recommended to incorporate the necessary safety into the risk assessment. As a reference point, the LOAEL of 4.2

mg/kg bw per day, which is the lowest dose tested in a long-term toxicity and carcinogenicity study of tricyclazole, is proposed. If the margin between this LOAEL and the exposure is below 30,000 (i.e. the MOE), the exposure should be considered of concern. When new information should indicate that tricyclazole is not genotoxic, an 'Acute Reference Dose' (ARfD) of 0.05 mg/kg bw and an 'Acceptable Daily Intake' (ADI) of 0.0042 mg/kg bw per day may be considered as health-based guidance values.

The toxicological endpoints proposed in the opinion are subject to uncertainties due to various gaps in the available toxicological data and studies. These uncertainties are addressed by adopting a conservative approach. Clearly, these toxicological endpoints will have to be revised if new information on the adverse effects of these substances would become available.

Finally, it should be noted that the risk assessment of pesticides for which the level in a food product exceeds the MRL, by default, is based on an acute exposure estimation ('Provisional Short-Term Intake' or PSTI). The approaches proposed for the substances discussed in this opinion are based on a possible carcinogenic and/or genotoxic potential of these substances or on the TTC approach. Carcinogenic and genotoxic effects are usually associated with long-term (chronic) exposure and the TTC approach also assumes long-term exposure. Consequently by considering the acute rather than the chronic exposure, an additional safety is built into the risk assessment.

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Wanneer de maximale residulimiet (MRL) van een pesticide in een partij levensmiddelen wordt overschreden, beoordeelt het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) het risico om te bepalen welke maatregelen genomen dienen te worden om de consument te beschermen. Voor verscheidene werkzame stoffen van pesticiden, die niet (meer) toegelaten zijn in de EU, is echter geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde beschikbaar om het risico van de blootstelling te kunnen evalueren. Om bij overschrijding van de MRL een risicobeoordeling te kunnen uitvoeren en evenredige maatregelen te kunnen nemen, wordt aan het Wetenschappelijk Comité (SciCom) advies gevraagd over de gevaarkarakterisering van antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat, matrine en tricyclazool.

1.2. Relevante wetgeving

Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad van 23 februari 2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad

Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 21 oktober 2009 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen en tot intrekking van de Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG van de Raad

Zie ook:

- EU databank bestrijdingsmiddelen: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en
- website FAVV - Gewasbeschermingsmiddelen en toevoegingsstoffen (<http://www.favv-afsca.be/plantaardigeproductie/gewasbeschermingsmiddelen/#n>)

1.3. Methode

Dit advies is gebaseerd op expertopinie rekening houdend met de beschikbare informatie in de wetenschappelijke literatuur, in het bijzonder de evaluatierapporten van de Europese autoriteit voor voedselveiligheid EFSA met inbegrip van 'benchmark dose' (BMD) modellering (m.b.v. PROAST versie 69.0) en *in silico* toxicologische evaluatie (m.b.v. Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. en Vega 1.2.8 D).

2. Definities & Afkortingen

AChE	AcetylCholinEsterase
ADI	'Acceptable Daily Intake'; aanvaardbare dagelijkse inname
AQ	'AnthraQuinone'; Antrachinon
ARfD	'Acute Reference Dose'; acute referentiedosis
BMD	'BenchMark Dose'; schat de minimum dosis van een stof waarbij een duidelijk, maar gering gezondheidsrisico optreedt, doorgaans tussen 1-10% verandering van een specifiek toxisch effect, zoals kankerinductie

BMDL	'BenchMark Dose 95% Lower confidence limit'; onderste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de BMD
CLP	'Classification, Labelling and Packaging' - Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006
ECHA	'European Chemicals Agency'; Europees Agentschap voor Chemische Stoffen
EFSA	'European Food Safety Authority'; Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid
FAVV	Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen
FISH	'Fluorescence In Situ Hybridization'; Fluorescentie <i>in situ</i> hybridisatie
GLP	'Good Laboratory Practices'; Goede Laboratorium Praktijken
genotoxisch	wanneer een stof in staat is het DNA in cellen te beschadigen
1-OH-AQ	'1-HydroxyAnthraQuinone'; 1-hydroxyantrachinon
2-OH-AQ	'2-HydroxyAnthraQuinone'; 2-hydroxyantrachinon
IARC	'International Agency for Research on Cancer'; Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek
LD50	'median Lethal Dose' of mediane lethale dosis; lethale dosis voor 50% van de blootgestelde populatie
Ig	lichaamsgewicht
LOAEL	'Lowest Observed Adverse Effect Level'; de laagste dosis waarbij ongewenste effecten worden waargenomen
MoS	'Margin of Safety'; veiligheidsmarge
MRL	'Maximum Residue Limit'; maximale residulimiet (zie Verordening (EG) nr. 396/2005)
mutageen	het vermogen om permanente, meestal negatieve, veranderingen in een organisme en eventuele nakomelingen te veroorzaken door de structuur van het DNA te veranderen
9-NA	9-NitroAnthraceen
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level'; de dosis waarbij geen ongewenste effecten worden waargenomen
pesticiden	Producten die gebruikt worden om een schadelijk organisme ("plaag") of een ziekte te voorkomen, vernietigen of onder controle te houden, of om planten of plantaardige producten te beschermen tijdens de productie, de opslag en het vervoer, zoals o.a. herbiciden, fungiciden, insecticiden, acariciden, nematiciden, mollusciciden, rodenticiden, groeiregulatoren, afweermiddelen, rodenticiden en biociden. De term "pesticide" omvat gewasbeschermingsmiddelen en toevoegingsstoffen evenals de biociden.
PRiMo	'Pesticide Residue intake Model'
PSTI	'Provisional Short-Term Intake'; inname in de loop van één maaltijd of één dag
QSAR	'Quantitative Structure-Activity Relationship'
RASFF	'Rapid Alert System for Food and Feed'; het snelle waarschuwingssysteem voor levensmiddelen en diervoeders van de Europese Unie
read-across	een techniek voor het bekomen van eindpuntinformatie voor een stof (doelstof), met behulp van gegevens van hetzelfde eindpunt van (een) andere stof(fen)
residuen	Stoffen die levensmiddelen of diervoeders aanwezig zijn ten gevolge van het gebruik van een pesticide, met inbegrip van de metabolieten en de afbraak- of reactieproducten
ROS	'Reactive Oxygen Species'; reactieve zuurstofgroepen
RP	'Reference Point'; toxicologische drempelwaarde die verwijst naar een referentiepunt of -dosis, verkregen door extrapolatie van een toxicologische dosis-responscurve opgesteld op basis van experimentele gegevens of observatiegegevens
SciCom	Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het FAVV

TD50	'50% Tumor Dose'; dagelijkse dosis, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die wanneer toegediend gedurende de standaardlevensduur van de species, de probabiliteit om tumorvrij te blijven, halveert
TTC	'Threshold of Toxicological Concern'; drempelwaarde waarboven de blootstelling toxicologisch zorgwekkend is
UF	'Uncertainty factor'; onzekerheidsfactor die aangewend wordt om de verschillen tussen de experimentele gegevens en de situatie bij de mens in aanmerking te nemen, rekening houdend met de onzekerheden in de extrapolatie
werkzame stof	Chemische stof, plantenextract, feromoon of micro-organisme (inclusief virussen), met bevestigde actie tegen ziektes of ongedierte op planten, delen van planten of plantaardige producten

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 25 januari 2021 en 19 februari 2021, en de plenaire zittingen van het Wetenschappelijk Comité van 18 december 2020, 26 februari en 26 maart 2021,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding

Het gebruik van pesticiden bij de productie van groenten, fruit en granen kan aanleiding geven tot de aanwezigheid van residuen in levensmiddelen en diervoeders, wat een potentieel risico vormt voor de volksgezondheid. Het gebruik van pesticiden is bijgevolg onderworpen aan een permanente controle, gericht op het correcte gebruik van pesticiden (in overeenstemming met hun toelating) en op de naleving van maximale residulimieten of MRLs die vastgelegd zijn bij Verordening (EG) nr. 396/2005. Wanneer de MRL van een pesticide in een partij levensmiddelen wordt overschreden, mogen deze levensmiddelen niet op de Belgische markt gebracht worden. In deze gevallen wordt door het FAVV steeds een risicobeoordeling uitgevoerd om te bepalen welke maatregelen moeten worden genomen om de consument te beschermen (bv. terugroeping van de producten bij de consument, melding in het 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF).

Het risico voor de consument (volwassenen en kinderen) wordt geraamd door de inname in de loop van één maaltijd of één dag ('provisional short-term intake' of PSTI) te berekenen en deze te vergelijken met de beschikbare toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden. Deze toetsingswaarden zijn de acute referentiedosis (ARfD), of, bij afwezigheid, de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI). De PSTI wordt geraamd op basis van het 'Pesticide Residue Intake Model' PRiMo dat ontwikkeld werd door de Europese autoriteit voor voedselveiligheid EFSA ¹. De consumptiegegevens uit PRiMo en de door de EFSA vastgestelde toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden zijn in een door het FAVV ontwikkelde tool overgenomen.² Deze tool wordt momenteel door het FAVV gebruikt om operationele risicobeoordelingen uit te voeren tijdens officiële controles. Ook operatoren gebruiken de tool in het kader van de meldingsplicht.

¹ <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides/tools>

² <http://www.afsca.be/plantaardigeproductie/gewasbeschermingsmiddelen/>

Verscheidene werkzame stoffen van pesticiden werden op Europees niveau opnieuw geëvalueerd en hun toelating werd niet vernieuwd. Voor sommige van deze stoffen heeft de EFSA geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde bepaald omdat een genotoxisch of carcinogeen effect niet kan worden uitgesloten. Dit is onder meer het geval voor antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat en tricyclazool. Andere stoffen, zoals matrine, zijn nooit toegelaten in Europa en hun veiligheid werd evenmin door de EFSA beoordeeld. Om bij overschrijding van de MRL een risicobeoordeling te kunnen uitvoeren en evenredige maatregelen te kunnen nemen om de consument te beschermen, wordt aan het Wetenschappelijk Comité advies gevraagd over de gevaarkarakterisering van deze stoffen.

4. Bespreking

Wanneer een toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde niet beschikbaar is of wanneer er indicaties zijn van genotoxiciteit, wordt het risico veelal beoordeeld op basis van de blootstellingsmarge of 'margin of exposure' (MOE) benadering. Voor stoffen waarvan de chemische structuur gekend is maar waarvoor er weinig of geen relevante toxiciteitsgegevens bestaan, kan de toxiciteit *in silico* beoordeeld worden en de 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) benadering gevolgd worden.

Er wordt eerst kort ingegaan op deze benaderingen om vervolgens de gevaarkarakterisering van antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat, matrine en tricyclazool te bespreken.

4.1. MOE, *in silico* en TTC benadering

4.1.1. MOE benadering

Wanneer een gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde niet afgeleid kan worden door de aard van het schadelijk effect, zoals genotoxiciteit en carcinogeniciteit, wordt de blootstellingsmarge of 'margin of exposure' (MOE) benadering gebruikt om het risico van de blootstelling aan die stof te evalueren. Daarnaast wordt de MOE benadering eveneens gebruikt wanneer toxicologische of epidemiologische data beperkt zijn en de data voor de gevarenidentificatie en -karakterisering onvoldoende zijn om een gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde te bepalen (EFSA, 2012 & 2005).

De MOE stemt overeen met de verhouding tussen het toxicologisch dosis-responsreferentiepunt (RP) voor het kritisch effect van de betrokken stof en de theoretische, voorspelde of geschatte blootstelling (vgl. 1). De MOE geeft een indicatie over de mogelijke omvang van het risico, maar kwantificeert het risico niet; hoe groter de MOE, hoe kleiner het risico van de blootstelling aan de betreffende stof.

Volgende aspecten dienen beschouwd te worden bij de interpretatie van de MOE (EFSA, 2005):

- interspecies verschillen en intraspecies verschillen (variabiliteit bij de mens),
- aard van het carcinogeen proces, en
- type van het geselecteerde referentiepunt.

De onzekerheid betreffende deze factoren wordt in rekening gebracht via onzekerheidsfactoren (UF).

Wanneer de berekende MOE of de ratio van het dosis-responsreferentiepunt ten opzichte van de blootstelling groter is dan het product van de onzekerheidsfactoren ($UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n$), kan de blootstelling als weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid verondersteld worden. Een MOE die kleiner is dan het product van de onzekerheidsfactoren wijst daarentegen op een blootstelling die mogelijk zorgwekkend is voor de volksgezondheid. Voor genotoxische stoffen wordt in het algemeen

aangenomen dat bij een MOE hoger dan 10.000 de blootstelling weinig zorgwekkend is (*i.e.* onzekerheidsfactor 10 voor interspecies variabiliteit, x10 voor variatie tussen mensen onderling, x100 voor bijkomende onzekerheden die specifiek zijn voor stoffen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn) (EFSA, 2005).

$$MOE = \frac{\text{dosis} - \text{respons referentiepunt}}{\text{geschatte blootstelling}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n$$

↓
“weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid”

(MOE benadering; vgl. 1)

De dosis-respons referentiepunten (RP) die in aanmerking genomen worden om de MOE te berekenen zijn de NOAEL ('No Observed Adverse Effect level') en de BMDL ('BenchMark Dose (Lower confidence level)', maar BMDL wordt als meest geschikt beschouwd (EFSA, 2005).

De BMDL is de lagere betrouwbaarheidslimiet op de 'BenchMark Dose' (BMD), een gestandaardiseerd referentiepunt dat via wiskundige modellering afgeleid is van dierlijke (of epidemiologische) gegevens. Het schat de minimum dosis van een stof waarbij een duidelijk, maar gering gezondheidsrisico optreedt, doorgaans tussen 1-10% verandering van een specifiek toxisch effect zoals kankerinductie.

De NOAEL stemt overeen met de hoogste geteste dosis van een stof waarbij geen waarneembaar schadelijk effect optreedt bij een blootgestelde populatie. Het is een dosis waarbij over het algemeen geen significante verschillen in respons waargenomen worden ten opzichte van de achtergrondrespons. Dit houdt in dat de NOAEL een dosis zou kunnen zijn waar de effecten te klein zijn om in die specifieke studie waargenomen te worden, en dat bijgevolg de grootte van het mogelijke effect bij een NOAEL niet gekend is.

De voordelen en beperkingen van de BMD en de NOAEL worden in het SciCom advies 15-2019 (SciCom, 2019) meer in detail toegelicht.

Wanneer een BMDL niet afgeleid kan worden en evenmin een NOAEL beschikbaar is, wordt de laagst geteste dosis of 'Lowest Observed Adverse Effect Level' (LOAEL) waarbij nog een schadelijk effect waarneembaar was, als referentiepunt beschouwd. In dit geval wordt een bijkomende onzekerheidsfactor (UF) in rekening gebracht.

In een technisch rapport van de EFSA m.b.t. de risicobeoordeling van chemische contaminanten in de context van RASFF-meldingen wordt de MOE benadering aanbevolen voor stoffen waarvoor geen toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde bepaald kan worden (*i.e.* genotoxische stoffen). Impliciet wordt in dit EFSA rapport de MOE-benadering eveneens naar voren geschoven voor de risicobeoordeling van stoffen waarvoor wel een toxicologische drempelwaarde ('Reference Point' of RP) verondersteld kan worden (*i.e.* niet-genotoxische stoffen), maar waarvoor geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde beschikbaar is (EFSA, 2019a).

Meer informatie en referenties m.b.t. de MOE benadering kan gevonden worden in het SciCom advies 15-2019 (SciCom, 2019).

4.1.2. *In silico* benadering

De *in silico* benadering maakt gebruik van computermodellen om waarschuwingen voor toxicologische of andere effecten van stoffen te identificeren op basis van hun intrinsieke structurele en fysiscochemische eigenschappen. Door mathematische analyse wordt een (kwantitatief) verband gevonden tussen de moleculaire structuur en de activiteit (een schadelijk effect of andere eigenschap) van een stof, ook (Q)SAR of '(Quantitative) Structure-Activity Relationship' genoemd. Enkele veelgebruikte modelleringsmethoden zijn dosis-respons- en tijd-respons-modellen, structurele

waarschuwingen, op regels gebaseerde modellen, chemische categorie-analyse, 'read-across'-analyse, trendanalyse, farmacokinetische en farmacodynamische modellen.

4.1.3. TTC benadering

De 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) benadering vertrekt vanuit de chemische structurele eigenschappen van een stof om - bij gebrek aan chemisch-specifieke toxicologische gegevens - te komen tot conservatieve blootstellingsgrenzen (TTC waarden). In deze benadering worden stoffen beoordeeld door gegevens over de blootstelling aan de stof met de desbetreffende TTC-waarde te vergelijken.

De TTC waarden zijn generieke blootstellingsdrempels voor chemische stoffen waaronder bij een levenslange blootstelling (naar verwachting) geen significant verhoogd risico is voor de gezondheid. Deze werden vastgesteld door het groeperen van beschikbare toxicologische gegevens van stoffen met een vergelijkbare chemische structuur en waarschijnlijkheid van toxiciteit. Voor stoffen met een chemische structuur met een waarschuwing voor genotoxiciteit wordt een TTC-waarde van 0,0025 µg/kg lg/dag als voldoende conservatief beschouwd, op voorwaarde dat stoffen met een structuur die wijst op mogelijk zeer krachtige carcinogene effecten van de TTC-benadering worden uitgesloten. Stoffen zonder structurele waarschuwing voor genotoxiciteit kunnen verder volgens de TTC-beslissingsboom beoordeeld worden. Dalend in de beslissingsboom wordt een TTC waarde van 0,3 µg/kg lg/dag toegekend aan organofosfaten en carbamaten, gevolgd door de TTC-waarden van 1,5 µg/kg lg/dag, 9 µg/kg lg per dag en 30 µg/kg lg/dag voor respectievelijk Cramer Class III, II en I stoffen³ (EFSA, 2019b). Als de blootstelling van de mens aan een stof boven de TTC-waarde ligt, wordt deze zorgwekkend voor de volksgezondheid beschouwd en is toxicologisch onderzoek vereist.

De TTC benadering is m.a.w. een praktisch screening instrument hetzij om prioriteiten vast te stellen, hetzij om te beslissen of blootstelling aan een stof en bijgevolg de waarschijnlijkheid van schadelijke gezondheidseffecten voldoende laag zijn, en er geen verdere data nodig zijn (EFSA, 2019b).

4.2. Antrachinon

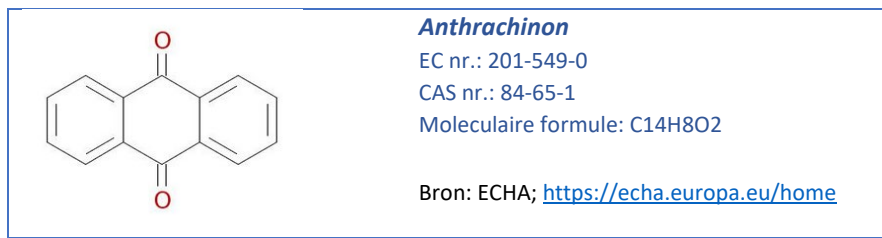
Antrachinon (AQ), een derivaat van antraceen, is een zuurstofhoudende polycyclische aromatische koolwaterstof met twee benzeenringen die verbonden zijn door een door 2 ketonen gesubstitueerd hexaan.

AQ wordt als vogelafweermiddel gebruikt door de behandeling van zaaizaden. Gecombineerd met insecticiden en fungiciden maakt antrachinon de behandelde zaaizaden weinig aantrekkelijk voor vogels door misselijkheid te veroorzaken. Het gebruik van AQ als vogelafweermiddel is sinds 2008 niet meer toegelaten in Europa.

Naast het gebruik als pesticide kan AQ evenwel ook via andere routes in levensmiddelen en het milieu terecht komen (SciCom, 2016; BfR, 2013; IARC, 2013; Anses, 2011; NTP, 2005). Zo bijvoorbeeld wordt AQ in de textielindustrie gebruikt als synthese tussenproduct bij de productie van kleurstoffen en pigmenten en als katalysator bij de vervaardiging van papierpulp. AQ zou ook van nature voorkomen in bepaalde planten (bv. zwarte appelbes, senna, aloë, rabarber) en kan zoals andere

³ Cramer Class I: stoffen met een eenvoudige chemische structuur waarvan de metabole routes bekend zijn en waarvan de eindproducten wijzen op een lage orale toxiciteit; Cramer Class II: stoffen die intermediair zijn, nl. ze bezitten een structuur die minder onschuldig is dan die van klasse 1, maar ze bezitten geen structuurkenmerken die op toxiciteit wijzen, zoals die van klasse 3; Cramer Class III: stoffen met een chemische structuur die geen sterk vermoeden van veiligheid toelaten en zelfs op een significante toxiciteit kunnen wijzen.

zuurstofhoudende polycyclische aromatische koolwaterstoffen tijdens verbrandingsprocessen gevormd worden.



AQ kan industrieel op verschillende manieren gesynthetiseerd worden, bijvoorbeeld via oxidatie van anthraceen (AQ-OX), via Friedel-Crafts technologie (AQ-FC) of via Diels-Alder chemie (AQ-DA) (IARC, 2013; Anses, 2011). AQ-OX wordt geproduceerd uit koolteer en verschillende partijen kunnen diverse verontreinigingen bevatten, in het bijzonder mutagene isomeren van 9-nitroantracene (9-NA). Er kunnen meerdere isomeren van AQ voorkomen, maar het isomeer 9,10-antrachinon waar de ketogroepen gelegen zijn op de centrale benzeenring, wordt over het algemeen beschouwd als het voornaamste bestanddeel van AQ (Dodd *et al.*, 2013).

De in de literatuur gerapporteerde resultaten m.b.t. de genotoxiciteit en carcinogeniteit van AQ dienen met de nodige omzichtigheid beschouwd te worden. Verschillende auteurs menen dat waargenomen verschillen in resultaten te wijten zijn aan verontreinigingen die verband houden met de productiemethoden van AQ.

4.2.1. Toxiciteit

Toxicokinetiek

Er zijn geen data over de toxicokinetiek van AQ bij de mens. Gegevens bij knaagdieren wijzen erop dat AQ na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd wordt en via systemische weg verspreid wordt. De hoogste concentraties worden teruggevonden in het vetweefsel, de lever en de nieren. Er is geen bewijs van bioaccumulatie; 96 u. na toediening blijft minder dan 5% van de dosis achter in de weefsels. Relevante metabolieten zijn 1- en 2-hydroxyantrachinon (1-OH-AQ en 2-OH-AQ), alsook waarschijnlijk hun sulfaat en glucuronide conjugaten (ECHA, 2015; IARC, 2013). Het merendeel van AQ wordt binnen de 48 u. uitgescheiden via de feces (ongeveer 50%) en de urine (NTP, 2005).

Acute en (sub-)chronische toxiciteit

De acute orale toxiciteit van AQ is erg laag (ANSES, 2011) met mediane dodelijke doses (LD50) hoger dan 5.000 mg/kg lg bij ratten en muizen (Anses, 2011).

In het kader van het National Toxicology Program (NTP, 2005) werden subchronische (14 weken) en chronische (2 jaar) orale toxiciteitstudies uitgevoerd bij F344 ratten en B6C3F1 muizen. Andere studies werden uitgevoerd door Bayer in 1979 (ECHA, 2015) en Dodd *et al.* (2013). De doelorganen zijn de lever (enzymatische wijzigingen, centrilobulaire hypertrofie), de schildklier (hypertrofie van de folliculaire cellen), de nieren (gewijzigde nierfunctie, eosinofiele hyaliene waterdruppels (α 2 μ -globuline), nefropathie), de urineblaas (ontsteking en hyperplasie van de overgangscellen), de milt

(verstopping, hematopoëtische celproliferatie, afzettingen van hemosiderine), het hematopoëtische systeem (lichte regeneratieve hemolytische anemie), en het beenmerg (hyperplasie).

Dodd *et al.* (2013) hebben een 'no observed adverse effect level' (NOAEL) van 31,3 mg/kg lg/dag vastgesteld op basis van de afwezigheid van histopathologische leveranomalieën bij vrouwelijke F344 ratten die 2 tot 13 weken via de voeding werden blootgesteld aan AQ concentraties tot 3.750 mg/kg.

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

In de NTP studie (NTP, 2005) werden de nieren (adenomen en carcinomen van tubulaire cellen), de lever (adenomen en hepatothocellulaire carcinomen) en de blaas (papiloma van transitionele epitheelcellen) geïdentificeerd als doelorganen voor carcinogene effecten bij F344 ratten die via orale weg werden blootgesteld aan AQ concentraties van 469 tot 3.750 mg/kg (♂: 20-180 mg/kg lg per dag, ♀: 25-200 mg/kg lg per dag) gedurende 2 jaar. Bij B6C3F1 muizen werd een verhoging van de incidentie van levertumoren (adenomen, carcinomen en hepatoblastomen) alsook een toename van de adenomen en carcinomen van de folliculaire cellen van de schildklier vastgesteld (dubbelzinnige resultaten) na orale toediening van 833 tot 7.500 mg/kg AQ (♂: 90-825 mg/kg lg per dag, ♀: 80-745 mg/kg lg per dag) gedurende 2 jaar (NTP, 2005).

Het is echter onmogelijk te bepalen in hoeverre de onzuiverheid 9-NA in het toegediende AQ eventueel van invloed is geweest op de uitkomsten van het NTP carcinogeniteitsonderzoek (ECHA, 2015; Dodd *et al.*, 2013; IARC, 2013; Butterworth *et al.*, 2001). Ook in testen m.b.t. de mutageniciteit en de genotoxiciteit van AQ worden tegenstrijdige resultaten gerapporteerd (ECHA, 2015; IARC, 2013). De *in vitro* testen m.b.t. reversie mutaties in bacteriën, genetische mutaties en chromosoomafwijkingen in zoogdiercellen, alsook de *in vivo* micronucleus test die werden uitgevoerd met zuiver AQ (99%) zijn negatief. 2-OH-AQ, de hoofdmoleculen van AQ is mutageen. Bovendien is 1-OH-AQ carcinogeen bij de rat (dubbelzinnige resultaten wat genotoxiciteit betreft) (ECHA, 2015).

Het lage blootstellingsniveau, de hoge orale biobeschikbaarheid en de zwakke mutageniciteit (positieve effecten in bacteriële genmutatietesten, maar een onduidelijk effect (L5178Y-cellen) of een marginaal positief effect (h1A1v2-cellen) in genmutatietesten) maken het onwaarschijnlijk en onaannemelijk dat 9-NA uitsluitend en volledig verantwoordelijk zou zijn voor de waargenomen carcinogene effecten. Via biotransformatieprocessen ontstaan mutagene metabolieten van AQ, die ten minste vijf keer krachtiger zijn en in systemisch hogere concentraties aanwezig zijn dan 9-NA. Daarom is het aannemelijk om de resultaten eerder toe te schrijven aan AQ en de actieve metabolieten, en kan AQ bijgevolg als carcinogeen beschouwd worden. Een mutageen effect van AQ is in de beschikbare testen niet duidelijk aangetoond, maar een bijdrage van een genotoxisch mechanisme door mutagene metabolieten kan niet worden uitgesloten (ECHA, 2015).

In haar advies over het gebruik van AQ als werkzame stof in pesticiden besluit de EFSA (2012b) dat carcinogene effecten van AQ niet kunnen worden uitgesloten en dat het potentiële gevaar voor zoogdieren niet duidelijk kan bepaald worden. Het IARC (2013) heeft AQ geïdentificeerd in groep 2B, namelijk als mogelijk carcinogeen voor de mens. Op Europees niveau werd voorgesteld om AQ te classificeren als een Categorie 1B carcinogeen met gevarenaanduiding "H350: kan kanker veroorzaken" (ECHA, 2015). Ofschoon enige indicaties voor een mogelijk genotoxisch potentieel, meent het Europees agentschap voor chemische stoffen ECHA dat er - rekening houdend met alle beschikbare informatie - onvoldoende bewijs is om AQ als genotoxisch te classificeren. Er werd bijgevolg geen classificatie voor mutageniciteit voorgesteld voor AQ (ECHA, 2015).

4.2.2. Risicobeoordeling

Omwille van de onzekerheden en het gebrek aan gegevens, kunnen voor de evaluatie van de gezondheidsrisico's van AQ geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden bepaald worden.

De Nederlandse onderzoeksorganisatie TNO (2011) beschouwde AQ als een genotoxisch carcinogeen en baseerde zich voor de risicobeoordeling van AQ op de meest kritische TD50-waarde ('50% Tumor Dose') van 310 mg/kg lg per dag voor wijfjesratten. Deze TD50 werd door Butterworth *et al.* (2001) geschat op basis van de dosis-respons tumorgegevens uit de NTP studie (NTP, 1999 – zie NTP, 2005). Op basis van deze TD50 werd door TNO via extrapolatie een 1 op 10⁶ kankerrisico afgeleid in geval van een levenslange blootstelling aan 0,64 µg AQ/kg lg per dag.

Er zijn een aantal argumenten waarom het Wetenschappelijk Comité het gebruik van deze methode niet verkiest (zie ook **bijlage 1**). Zo worden in de publicatie van Butterworth *et al.* (2001) weinig details gegeven over de schatting van de TD50 en houdt deze parameter enkel rekening met tumorlatentie en niet met tumorincidentie, ofschoon AQ een duidelijk effect heeft op de lever en nieren. Tot slot wordt opgemerkt dat de laagste TD50 die geselecteerd werd, betrekking heeft op een verhoogde incidentie van urineblaastumoren. Voor dit carcinogene effect concludeerde het NTP dat er enig, maar geen duidelijk bewijs is terwijl dit wel het geval is voor nier- en levertumoren (NTP, 2005).

Naast extrapolatie tot een dergelijke virtueel veilige dosis, kan het risico verbonden aan de blootstelling aan AQ geëvalueerd worden aan de hand van de MOE benadering. Om de MOE te berekenen worden zowel de NOAEL als de BMDL ('benchmark dose 95% lower confidence limit') als referentiepunten in aanmerking genomen, maar de BMDL wordt beschouwd als meest geschikt referentiepunt (SciCom, 2019; EFSA, 2005). Daarom werden met behulp van de software PROAST (versie 69.0) verschillende berekeningen uitgevoerd voor alle toxicologische eindpunten die in de NTP studie (2005) gerapporteerd worden. Deze berekeningen worden in **bijlage 1** gegeven.

Analyse van de gegevens met de nieuwe EFSA-richtsnoeren voor BMD-modellering (EFSA, 2017), leidde tot brede betrouwbaarheidsintervallen rond de BMD. Deze richtsnoeren bevelen niet aan om de steilheid-/vorm-parameter in de modellen te beperken. Als de vorm van de dosis-responscurve in de regio van de 'benchmark response' (BMR) dus niet voldoende wordt ingeperkt door de gegevens zelf (bv. door het geringe aantal dosisgroepen en/of de dosisafstand en/of de beperkte steekproefgrootte) kan een groot BMD-betrouwbaarheidsinterval het gevolg zijn. Op basis van de beschikbare data bleek het bijgevolg niet mogelijk om te komen tot een aanvaardbare BMDL (**bijlage 1**). Daarom wordt de laagst geteste dosis (LOAEL) van 20 mg/kg lg per dag uit de NTP carcinogeniciteitsstudie bij de rat als toxicologisch referentiepunt (RP) voorgesteld (NTP, 2005).

Voor genotoxische carcinogenen wordt in het algemeen aangenomen dat bij een MOE groter dan 10.000 de blootstelling weinig zorgwekkend is. Wanneer in de MOE benadering een LOAEL in plaats van een NOAEL als dosis-respons referentiepunt beschouwd wordt, wordt een bijkomende onzekerheidsfactor, tussen 1 en 10, in rekening gebracht. Het Comité stelt een bijkomende onzekerheidsfactor van 3 voor, wat resulteert in een 'referentie' MOE van 30.000.

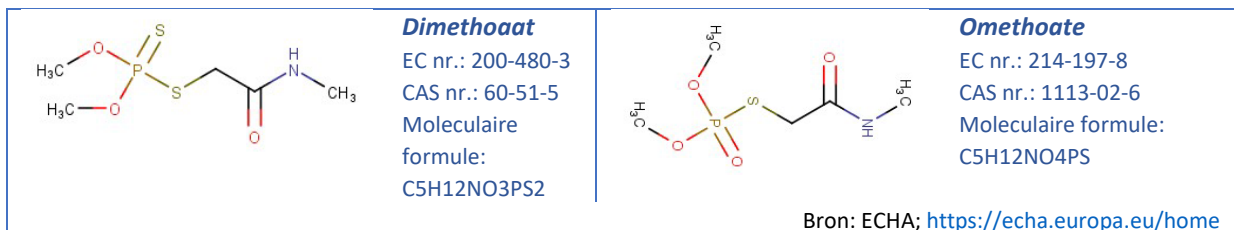
Ofschoon er nog veel onzekerheden en lacunes zijn m.b.t. de beschikbare toxicologische informatie, zijn er indicaties van een carcinogeen en mogelijk genotoxisch potentieel van AQ en verschillende van zijn metabolieten (ECHA, 2015; EFSA, 2012b; Anses, 2011). Het Comité beveelt daarom aan om voor de risicobeoordeling de MOE benadering op basis van de LOAEL van 20 mg/kg lg per dag toe te passen. Deze LOAEL is afkomstig van een studie die vermoedelijk uitgevoerd werd met een monster dat verontreinigd was met 9-nitroanthraceen (9-NA), een krachtig carcinogeen, en andere polycyclische aromatische verbindingen, waardoor deze waarde vrij conservatief verondersteld kan worden. Wanneer de verhouding tussen deze LOAEL en de blootstelling hoger is dan 30.000, kan aangenomen worden dat de blootstelling weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid.

Tot slot wordt opgemerkt dat de AQ-metabolieten verantwoordelijk kunnen zijn voor de in de studies waargenomen carcinogene en genotoxische effecten. Deze metabolieten worden niet vermeld in de wettelijke residudefinitie voor AQ (Verordening (EG) nr. 396/2005) waardoor ze bijgevolg niet standaard door de laboratoria geanalyseerd worden. Er wordt aanbevolen om de voorgestelde

benadering voor de gevaarkarakterisering van AQ te herzien wanneer naast de werkzame stof ook de relevante metabolieten geanalyseerd worden.

4.3. Dimethoaat en omethoaat

Dimethoaat en omethoaat zijn organofosfaten die gebruikt worden als insecticide en acaricide in de land- en tuinbouw. De toepassing van omethoaat als pesticide is al enige tijd niet meer toegelaten in Europa, maar het is de belangrijkste metaboliet van dimethoaat die bij controles opgevolgd wordt. Het gebruik van dimethoaat als pesticide is sinds 2020 niet meer toegelaten.



4.3.1. Toxiciteit dimethoaat

Toxicokinetiek

Studies met ratten wijzen op een snelle en extensieve absorptie, en een wijde verspreiding en metabolisatie van dimethoaat na orale toediening. Dimethoaat wordt hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden. De residudefinitie voor lichaamsvloeistoffen en -weefsels werd als volgt vastgesteld: dimethoaat, omethoaat, dimethyldithiofosfaat (metaboliet XV) en dimethoaatcarbonzuur (metaboliet III). Deze twee laatst genoemden zijn geïdentificeerd als belangrijke metabolieten in de urine van ratten. Een *in vitro* interspecies vergelijkend metabolismeonderzoek, ondersteund door menselijke *in vivo* gegevens, wees niet op het voorkomen van een unieke menselijke metaboliet (EFSA, 2018). De toxiciteit van de metabolieten die relevant zijn voor de blootstelling van de consument, wordt onder 4.3.2 besproken.

Acute en (sub-)chronische toxiciteit

Er wordt een hoge acute orale toxiciteit waargenomen voor dimethoaat. De inhibitie van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen en de hersenen is het meest gevoelige toxicologische effect, zowel na korte- als na lange-termijn blootstelling in alle geteste soorten (rat, hond en muis). De relevante korte- en lange-termijn NOAELs voor dit effect zijn respectievelijk 0,06 en 0,04 mg/kg lg per dag, waargenomen in een 90-dagen en een 2-jaar studie bij ratten (EFSA, 2018). Schadelijke effecten werden waargenomen met betrekking tot de voortplanting (verminderd zwangerschapspercentage, effecten op mannelijke voortplantingsorganen) en de ontwikkeling van het nageslacht (verhoogde mortaliteit) bij ratten en muizen, hoewel deze effecten werden waargenomen bij voor de ouders toxische doses (remming van de AChE activiteit in de rode bloedcellen en de hersenen). Een onderzoek naar ontwikkelingsneurotoxiciteit bij ratten gaf een hogere gevoeligheid van de pups aan bij afwezigheid van toxiciteit voor de moeder. De NOAEL voor een verminderde overleving van de pups bedroeg 0,1 mg/kg lg per dag en werd als meest gevoelig dosis-respons referentiepunt geselecteerd (EFSA, 2018). De NOAEL voor de moeder bedroeg 0,5 mg/kg lg per dag op basis van AChE remming.

De meeste beschikbare epidemiologische studies wijzen op een verband tussen organofosfaten en ontwikkelingsneurotoxiciteit. Deze studies betreffen organofosfaatpesticiden in het algemeen en zijn niet specifiek voor dimethoaat. Ofschoon deze epidemiologische studies aangeven dat een biologisch aannemelijk verband mogelijk is, kan causaliteit niet worden vastgesteld. Bovendien is op basis van deze epidemiologische studies een kwantitatieve risicobeoordeling niet mogelijk. De EFSA werkgroep die het gebruik van dimethoaat als pesticide evalueerde, is daarom van mening dat de referentiewaarden voor de risicobeoordeling van dimethoaat afgeleid zouden moeten worden uit dierproeven, maar dat een bijkomende onzekerheidsfactor van 10 zou dienen toegepast te worden om rekening te houden met deze extra bezorgdheid (EFSA, 2018).

Het kan niet uitgesloten worden dat dimethoaat hormoon ontregelende eigenschappen heeft, ofschoon de beschikbare informatie onvoldoende is om hierover uitsluitel te hebben (EFSA, 2018).

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Op basis van een lichte toename van de incidentie van hersentumoren t.o.v. de controlegroep bij ratten kan een potentieel carcinogeen effect voor dimethoaat niet uitgesloten worden. Bij muizen werden evenwel geen carcinogene effecten waargenomen (EFSA, 2018).

In vitro worden positieve genmutatie-effecten waargenomen voor dimethoaat in bacteriën en zoogdiercellen. Ofschoon een geschikte *in vivo* follow-up van deze effecten ontbreekt, kan een mutageen potentieel niet uitgesloten worden (EFSA, 2018).

4.3.2. Toxiciteit omethoaat (en andere metabolieten)

Er zijn een aantal toxicologische studies beschikbaar (acute toxiciteit, genotoxiciteit, korte-termijn toxiciteit, vergelijkend AChE remmend potentieel en reproductieve/ontwikkelingstoxiciteit screeningstests) voor de metabolieten van dimethoaat die relevant zijn voor de blootstelling van de consument. De gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden voor de metabolieten III, X, XI, XII, XX en XXIII worden in Tabel 1 gegeven. Deze metabolieten worden als minder toxisch dan dimethoaat beschouwd (EFSA, 2018).

Het metaboliet omethoaat daarentegen is een meer krachtige AChE-remmer dan dimethoaat en vertoont een hogere acute toxiciteit via orale inname, de huid en inhalatie. De relevante korte- en lange-termijn NOAELs voor omethoaat zijn respectievelijk 0,08 en 0,03 mg/kg lg per dag, afgeleid uit een 90-dagen en een 2-jaar studie bij ratten (EFSA, 2018).

De effecten van omethoaat op de voortplanting (verminderde paring en vruchtbaarheid bij ratten, alsook een verminderd gewicht van de pups en verhoogde postnatale verliezen) en ontwikkeling (verminderd foetaal gewicht en misvormingen bij ratten, alsook een verminderd gewicht van de drachtige baarmoeder bij konijnen) werden waargenomen bij voor de ouder toxische doses (remming van de AChE activiteit in de rode bloedcellen en de hersenen). De laagste NOAEL die in de studies m.b.t. ontwikkelingstoxiciteit gerapporteerd werd, bedroeg 0,2 mg/kg lg per dag en werd bekomen in een studie met konijnen. Voor acute neurotoxiciteit (AChE inhibitie) wordt eenzelfde NOAEL van 0,2 mg/kg lg gerapporteerd en dit in een studie met ratten (EFSA, 2018).

Er is geen carcinogeen potentieel waargenomen voor omethoaat bij ratten of muizen. *In vitro* positieve genmutatietests in bacteriën en zoogdiercellen werden *in vivo* bevestigd in een vlekentest bij muizen ('mouse spot test'). Er werden positieve *in vitro* chromosomale afwijkingstesten gerapporteerd, terwijl de *in vivo* chromosomale afwijkingstesten negatief waren. Op basis hiervan wordt omethoaat beschouwd als *in vivo* mutageen en kan geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde worden vastgesteld (EFSA, 2018).

Tabel 1. Toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden voor metabolieten van dimethoaat die relevant zijn voor de consument (bron: EFSA, 2018)

metabooliet		ADI (mg/kg lg per dag)	ARfD (mg/kg lg per dag)	Genotoxiciteit
III	Dimethoaat carboxylzuur	0,09	niet noodzakelijk ⁽¹⁾	onwaarschijnlijk <i>in vivo</i>
X	O-desmethyl dimethoaat	Zie XI (<i>read-across</i>)		geen potentieel
XI	O-desmethyl omethoaat	0,1	niet noodzakelijk ⁽¹⁾	geen potentieel
XII	Des-O-methyl-isodimethoaat	0,015	niet noodzakelijk ⁽¹⁾	geen potentieel
XX	O-desmethyl omethoaat carboxylzuur	0,1	niet noodzakelijk ⁽¹⁾	geen potentieel
XXIII	O-desmethyl N-desmethyl omethoaat	0,075	niet noodzakelijk ⁽¹⁾	geen potentieel
	Dimethoaat	-	-	kan niet worden uitgesloten

⁽¹⁾ een ARfD waarde wordt niet nodig geacht omwille van de lage acute toxiciteit

4.3.3. Risicobeoordeling

Aangezien voor zowel dimethoaat als omethoaat een mutageen potentieel niet uitgesloten kan worden, en er voor dergelijk effect aangenomen wordt dat er geen drempelwaarde is, kunnen in principe geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden worden vastgesteld.

Binnen de EFSA peer review werkgroep werd evenwel een hypothetische toetsingswaarde voor dimethoaat voorgesteld (EFSA, 2018). Deze hypothetische toetsingswaarde is enkel toepasbaar indien met geschikte gegevens aangetoond kan worden dat genotoxische effecten uitgesloten zijn. Tot dan wordt de dimethoaat als genotoxische beschouwd en mag deze niet in levensmiddelen aanwezig zijn. Met uitsluiting van genotoxische effecten wordt voor deze hypothetische waarde het meest gevoelige dosis-responsreferentiepunt voor dimethoaat beschouwd, nl. de NOAEL voor ontwikkelingsneurotoxiciteit van 0,1 mg/kg lg per dag, waargenomen in een studie bij ratten en gebaseerd op een gereduceerde overleving van de pups. Toepassing van een onzekerheidsfactor van 1.000 om rekening te houden met bijkomende onzekerheden die in de epidemiologische studies aan het licht kwamen, resulteert in een waarde van 0,0001 mg/kg lg (per dag) die relevant zou zijn voor alle toxicologische toetsingswaarden (chronisch, subchronisch, acuut) (EFSA, 2018). Deze hypothetische toetsingswaarde kan echter niet toegepast worden, tenzij met geschikte gegevens zou aangetoond worden dat genotoxische effecten uitgesloten zijn. Tot dan wordt dimethoaat als genotoxisch beschouwd en dient de risicobeoordeling op de MOE benadering gebaseerd te worden.

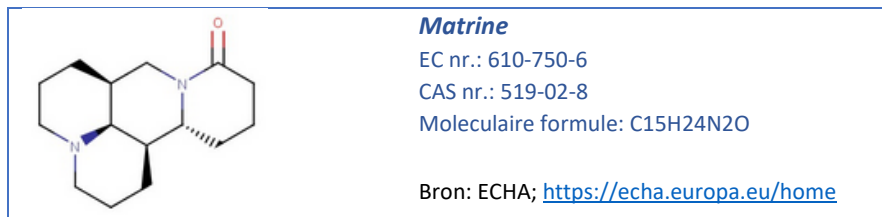
Het kritisch schadelijk effect voor zowel dimethoaat als omethoaat is neurotoxiciteit, gekoppeld aan de inhibitie van AChE-activiteit in de rode bloedcellen en de hersenen. Voor dimethoaat wordt de NOAEL van 0,1 mg/kg lg per dag voor ontwikkelingsneurotoxiciteit als meest gevoelig dosis-responsreferentiepunt aangeduid. De laagst gerapporteerde NOAEL voor neurotoxiciteit van omethoaat bedraagt 0,2 mg/kg lg per dag. Aangezien omethoaat een meer krachtiger AChE-remmer is dan dimethoaat en gezien de onzekerheden m.b.t. de toxicologische data, wordt voor omethoaat het meer conservatieve referentiepunt van dimethoaat genomen, nl. de NOAEL van 0,1 mg/kg lg per dag. Aangezien een genotoxisch potentieel niet uitgesloten kan worden, wordt een 'referentie' MOE van 10.000 beschouwd. Deze MOE van 10.000 wordt voldoende geacht om rekening te houden met zowel de potentiële genotoxiciteit als de onzekerheden die in de epidemiologische studies aan het licht kwamen.

4.4. Matrine

Matrine is een quinolizidine alkaloïde en het belangrijkste bioactieve bestanddeel van *Sophora flavescens* (ku shen) en *Sophora subprostrata* (shandougen). Deze planten zijn gekend om hun

fytotherapeutische werking en worden als traditionele Chinese geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van kanker, psoriasis en andere ziekten (Lu *et al.*, 2014). Matrine zou verschillende biologische effecten hebben, zoals antivirale, antiaritmische, anti-fibrotische, anti-inflammatoire en anti-tumor effecten. In China wordt matrine niet alleen als een geneesmiddel gebruikt, maar ook toegepast in de land- en bosbouw als insecticide, acaricide, fungicide en plantengroeieregulator (Lu *et al.*, 2014).

Matrine is als werkzame stof niet opgenomen in de EU-databank voor pesticiden en het gebruik ervan als pesticide is niet toegelaten in Europa.



4.4.1. Toxiciteit

Gegevens over de toxiciteit van matrine zijn beperkt, maar volgende gevarenklassen werden reeds toegekend volgens Verordening (EG) nr. 1272/2008 ('Classification, Labelling and Packaging'- of CLP-verordening): "Acute toxiciteit categorie 4 / H302" (schadelijk bij inslikken) en "oogirritatie categorie 2 / H319" (veroorzaakt ernstige oogirritatie).⁴

Verscheidende studies bij knaagdieren suggereren dat het zenuwstelsel het belangrijkste doelorgaan is voor mogelijke toxische effecten. Naast neurotoxiciteit zijn er op basis van dierproeven indicaties van schadelijke effecten op de lever - vermoedelijk via de generatie van reactieve zuurstofgroepen (ROS - 'Reactive Oxygen Species') - en op de voortplanting (Lu *et al.*, 2014; Luo *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2020). Er zijn ook klinische gevallen gemeld waarbij orale toediening of injectie van een hoge dosis matrine resulteert in levertoxiciteit, cardiale bijwerkingen en neurologische afwijkingen (Li *et al.*, 2015).

De databank "Pubchem"⁵ van het Amerikaanse National Institutes of Health vermeldt voor matrine enkel LD50-waarden (dosis van een stof die voor 50% van een populatie lethaal is) na intraperitoneale injectie (LD50 van 150 mg/kg bij muizen en 125 mg/kg bij ratten), intraveneuze injectie (LD50 van 65,9 mg/kg bij muizen) en intramusculaire injectie (LD50 van 74,15 mg/kg bij muizen), maar geen gegevens na orale toediening.

In de "Bio-Pesticides DataBase" (BPDB) van de University of Hertfordshire⁶ wordt wel een orale LD50 van >10.000 mg/kg en een dermale LD50 van >2.000 mg/kg lg aangegeven voor ratten. Deze doses zijn evenwel gebaseerd op niet-geverifieerde data afkomstig van een internetbron. Er zijn geen andere toxicologische waarden m.b.t. de volksgezondheid in de databank opgenomen.

⁴ ECHA; <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/notification-details/55703/792085>; geraadpleegd in februari 2021

⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=matrine>; geraadpleegd in februari 2021

⁶ <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/3135.htm#none>

4.4.2. Risicobeoordeling

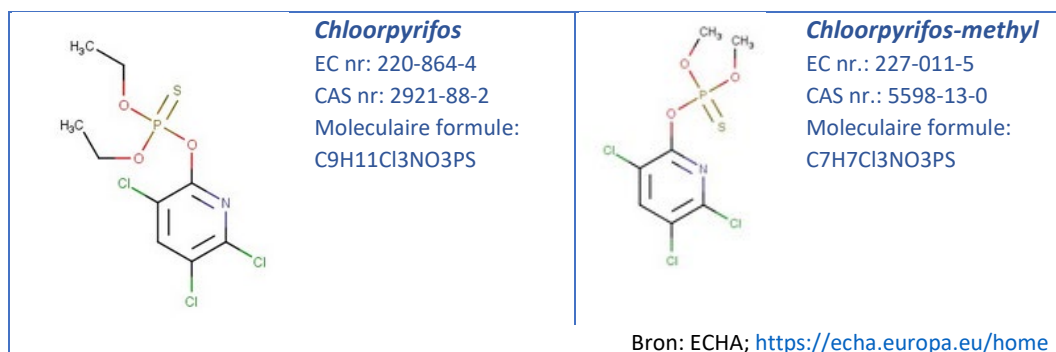
In een 'Global Agricultural Information Network' (GAIN)⁷ rapport van de Amerikaanse buitenlandse dienst voor landbouw wordt voor matrine een ADI van 0,1 mg/kg lg vermeld. Het rapport is een vertaling van een Chinees document m.b.t. MRL-waarden vastgelegd door de National Health and Family Planning Commission, Ministry of Agriculture and China Food and Drug Administration (uitgegeven 2016-12-18; implementatie 2017-06-18). Voor de handhaving worden in China tijdelijke MRLs van 5 mg/kg voor sluitkool, komkommer en peren gegeven.

De oorsprong van deze toxicologische kan echter niet worden achterhaald. Omdat deze ADI niet geverifieerd kan worden, wordt deze waarde niet weerhouden om het risico van matrine te evalueren.

In de wetenschappelijke literatuur werden geen toxicologische dosis-responspunten gevonden waarop de risicokarakterisering gebaseerd zou kunnen worden. Daarom werd aan de hand van de chemische structuur van matrine de potentiële toxiciteit *in silico* geëvalueerd. Op basis van de QSAR modellen in de programma's Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. en Vega 1.2.8 (uitgevoerd in januari 2021) kan een genotoxisch potentieel niet uitgesloten worden (**bijlage 2**). Bijgevolg beveelt het Comité aan om voor matrine de TTC ('Threshold of Toxicological Concern') voor genotoxische stoffen van 0,0025 µg/kg lg per dag toe te passen. Bij blootstelling boven deze TTC kan een risico niet uitgesloten worden en wordt toxicologisch onderzoek aanbevolen.

4.5. Chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl

Chloorpyrifos (ook wel chloorpyrifos-ethyl genoemd) en chloorpyrifos-methyl zijn organofosfaat insecticiden die gebruikt worden om insectenplagen op verschillende gewassen te bestrijden. Chloorpyrifos-methyl wordt ook gebruikt voor de behandeling van opgeslagen graankorrels en lege graanloodsen of -magazijnen. De Europese toelatingen voor het gebruik van chloorpyrifos en van chloorpyrifos-methyl werden in 2020 niet verlengd.



⁷ GAIN-rapport CH17016 van 31 maart 2017; geraadpleegd in februari 2021

<https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=China%20Releases%20New%20Maximum%20Residue%20Limits%20for%20Pesticides%20in%20Food%20Beijing%20China%20-%20Peoples%20Republic%20of%204-28-2017.pdf>

4.5.1. Toxiciteit

Toxicokinetiek

Bij ratten wordt chloorpyrifos na orale toediening in ruime mate geabsorbeerd, wijd verspreid in het lichaam, matig tot uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie en hydrolyse en grotendeels via de urine uitgescheiden. Uit een *in vitro* metabolisme studie blijkt dat humane, muis en rat levermicrosomen makkelijker het ontgiftingsproduct 3,5,6-trichloor-2-pyridinol dan het activatieproduct chloorpyrifos-oxon produceren. De vorming van 3,5,6-trichloor-2-pyridinol is naar schatting met een factor 3 groter dan de vorming van chloorpyrifos-oxon (EFSA, 2019c).

Chloorpyrifos-methyl wordt bij ratten na orale toediening eveneens in ruime mate geabsorbeerd en gedistribueerd in het lichaam. Chloorpyrifos-methyl wordt uitgebreid gemetaboliseerd door demethylering, hydrolyse en conjugatie, en grotendeels binnen de 72 uren geëlimineerd via de urine. Een *in vitro* metabolisme studie geeft aan dat de metabole profielen in de rat en de mens kwalitatief vergelijkbaar zijn maar in kwantitatief opzicht verschillen, waarbij de metabolisatiesnelheid bij de mens lager is dan bij ratten (EFSA, 2019d).

Acute & (sub-)chronische toxiciteit

Chloorpyrifos toont een hoge acute toxiciteit via inname en wordt volgens de CLP-criteria geclassificeerd als "Acute toxiciteit categorie 3 / H301" (giftig bij inslikken) (EFSA, 2019c). Chloorpyrifos-methyl vertoont via inname een lage acute toxiciteit (EFSA, 2019d).

Het belangrijkste effect na herhaalde orale toediening van chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl op korte tot lange termijn is de inhibitie van de acetylcholinesterase (AChE) activiteit, wat bij hoge doses leidt tot endogene cholinerge overstimulatie met typische cholinerge symptomen tot gevolg⁸. Inhibitie van AChE van de rode bloedcellen werd als kritisch effect geïdentificeerd (EFSA, 2019 c & d). De relevante NOAEL voor chloorpyrifos bedraagt 0,1 mg/kg lg per dag voor zowel korte als lange termijn blootstelling op basis van een significante afname van de rode bloedcel AChE activiteit bij 1 mg /kg lg per dag in een 90-dagen en 2-jaar studie bij ratten, en ondersteund door een 2-jaar studie bij honden (EFSA, 2019c).

De relevante NOAEL voor de toxiciteit van chloorpyrifos-methyl op korte termijn bedraagt 0,65 mg/kg lg per dag, afkomstig uit een 28-dagen toxiciteitsstudie bij muizen, en 0,1 mg/kg lg per dag voor langdurige blootstelling, afkomstig uit een 2-jaar studie bij ratten, en dit op basis van een significante afname van de rode bloedcel AChE-activiteit in beide studies en bijniertoxiciteit in het geval van de langdurige blootstelling van ratten (EFSA, 2019d).

Zowel chloorpyrifos als chloorpyrifos-methyl zouden geen endocriene disruptor (hormoonontregelaar) zijn (EFSA, 2019 c & d).

⁸ Er zijn meerdere neurotransmitters die een effect op ons lichaam hebben en onze psyche en gedrag reguleren. Een van de belangrijkste is acetylcholine, dewelke fundamenteel is in de activiteit van de hersenschors en functionaliteit van een groot aantal mentale en fysieke processen, zoals bv. aandacht, bewustzijn, geheugen en activering van spieren. Het cholinergisch syndroom slaat op veranderingen of symptomen gegenereerd door de stimulatie van de verschillende acetylcholinereceptoren in het lichaam door een overmaat van acetylcholine, is potentieel dodelijk en vereist noodzakelijkerwijs medische aandacht. De meest voorkomende symptomen zijn overdreven afscheiding van vloeistoffen (speeksel, tranen, zweet, slijm en mucus in de luchtwegen, ...), spierpijn en verlamming alsook cardiorespiratoire aandoeningen (waaronder verlamming van de ademhaling- en hartspieren).

In een studie naar ontwikkelingsneurotoxiciteit werden drachtige ratten blootgesteld aan verschillende niveaus van chloorpyrifos (0,3; 1 en 5 mg/kg lg per dag) vanaf dag 6 van de dracht tot postnatale dag 11. Bij de laagst geteste dosis werden nog effecten waargenomen (afname in de rode bloedcel AChE, afname van de hoogte van het cerebellum, gecorrigeerd voor het hersengewicht) (ECHA, 2020; EFSA, 2019c). Er worden onzekerheden in verband gebracht met deze studie, maar de experts van de EFSA werkgroep die het gebruik van chloorpyrifos als pesticide evalueerden, menen dat de geobserveerde effecten relevant zijn voor de risicobeoordeling. Ofschoon niet alle experts het hiermee eens zijn, wordt de LOAEL van 0,3 mg/kg voor ontwikkelingsneurotoxiciteit van chloorpyrifos als referentiepunt naar voren geschoven (EFSA, 2019c).

Voor chloorpyrifos-methyl is eveneens een studie m.b.t. ontwikkelingsneurotoxiciteit beschikbaar. Deze toont geen relevante effecten aan, maar heeft aanzienlijke beperkingen in verband met de weinige beschikbare controles waardoor een betrouwbare statistische analyse niet mogelijk is. Omdat deze studie geen uitsluitel kan geven, kan een referentiepunt niet worden vastgesteld en wordt door het merendeel van de experts van de EFSA werkgroep die de veiligheid van chloorpyrifos-methyl evalueerde, gesteld dat de LOAEL van 0,3 mg/kg lg per dag uit de studie van chloorpyrifos als conservatieve benadering toegepast kan worden op chloorpyrifos-methyl (EFSA, 2019c).

De bezorgdheid over ontwikkelingsneurotoxiciteit wordt ondersteund door beschikbare epidemiologische indicaties van ontwikkelingsneurologische effecten bij kinderen voor zowel chloorpyrifos als chloorpyrifos-methyl (ECHA, 2020; EFSA, 2019 c & d).

Er is geen informatie beschikbaar over het immunotoxisch potentieel van chloorpyrifos of van chloorpyrifos-methyl, wat als een gegevenslacune wordt aangeduid (EFSA, 2019 c & d).

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Er werd geen bewijs gevonden voor een mogelijk carcinogeen effect bij toediening van chloorpyrifos of chloorpyrifos-methyl aan ratten of muizen (EFSA, 2019 c & d).

In de EU Peer Review voorafgaand aan de EFSA verklaring (EFSA, 2019c) werd vastgesteld dat op basis van het grootste deel van door de aanvrager ingediende GLP ('Good Laboratory Practices') regulatorische genotoxiciteitsstudies, chloorpyrifos niet als genotoxisch moest worden ingedeeld. In de wetenschappelijke literatuur werden toch een aantal studies gevonden (die aanvaardbaar werden bevonden ongeacht enkele restricties) die in tegenspraak waren met de GLP-studies (**bijlage 3**). Op basis van de beschikbare informatie besloot de EFSA dat een mogelijk genotoxisch potentieel van chloorpyrifos niet uitgesloten kan worden. De EFSA merkt hierbij op dat voor andere organofosfaatverbindingen gerapporteerd werd dat ze DNA schade kunnen veroorzaken (EFSA, 2019c).

De beschikbare gegevens over de mogelijke genotoxiciteit van chloorpyrifos-methyl toonden geen onmiddellijke reden tot bezorgdheid (EFSA, 2019c). De gegevens in de literatuur zijn evenwel zeer beperkt.

Omdat chemische structuurverschillen tussen chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl (aanwezigheid van een ethyl- in plaats van de methylgroep) een mogelijk verschil in het genotoxiciteitspotentieel tussen beide moleculen niet kunnen rechtvaardigen, wordt aanbevolen om uit voorzorg voor chloorpyrifos-methyl dezelfde conclusies als voor chloorpyrifos toe te passen, nl. dat er onduidelijkheid is omtrent het genotoxisch potentieel (EFSA, 2019d). Het kleine structurele verschil tussen beide kan echter wel bijdragen aan kwantitatieve verschillen in het AChE-remmend effect (en waarschijnlijk ook van andere serine-hydrolases) (EFSA, 2019d).

4.5.2. Risicobeoordeling

Omwille van onduidelijkheid over het genotoxisch potentieel van chloorpyrifos en van chloorpyrifos-methyl, kunnen geen gezondheidsgerelateerde toetsingswaarden worden vastgesteld en dient het risico geëvalueerd te worden met behulp van de MOE benadering.

Het meest kritisch (en op een meer robuuste manier aangetoond) eindpunt voor chloorpyrifos is ontwikkelingsneurotoxiciteit (**bijlage 3**) waarvoor een LOAEL van 0,3 mg/kg lg per dag gerapporteerd is. Gezien de structurele overeenkomsten tussen chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl kunnen toxiciteitsgegevens voor chloorpyrifos gebruikt worden om lacunes in de gegevens voor chloorpyrifos-methyl op te vullen (EFSA, 2019d; EPA, 2004). Aangezien chloorpyrifos-methyl op basis van een vergelijking van de AChE remmingsniveaus in bestaande studies vermoedelijk minder toxisch is dan chloorpyrifos (EFSA, 2019d; EPA, 2004), wordt voorgesteld geen bijkomende onzekerheidsfactor voor 'read-across' in rekening te brengen en voor de inschatting van het risico voor chloorpyrifos-methyl eenzelfde benadering als voor chloorpyrifos te volgen.

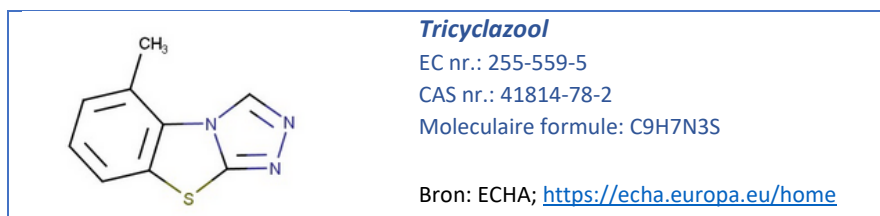
Toepassing van een onzekerheidsfactor van 3 omdat een LOAEL en geen NOAEL als referentiepunt beschouwd wordt (zie ook 4.2.2), resulteert in eenzelfde uitkomst voor de risicobeoordeling als wanneer de lagere NOAEL van 0,1 mg/kg lg per dag voor de inhibitie van rode bloedcel AChE-activiteit als referentiepunt genomen zou worden (Tabel 2).

Tabel 2. Overzicht van mogelijke benaderingen voor de gevaarkarakterisering en risicobeoordeling van chloorpyrifos en chloorpyrifos-methyl

<u>LOAEL = 0,3 mg/kg lg per dag</u> blootstelling	>	MOE = 30.000	
-----		-----	→ Weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid
<u>NOAEL = 0,1 mg/kg lg per dag</u> blootstelling		MOE = 10.000	

4.6. Tricyclazool

Tricyclazool (5-methyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]benzo-1,3-thiazole) is een fungicide dat gebruikt wordt op rijst. Het gebruik van tricyclazool is niet toegelaten in de EU (EFSA, 2015).



4.6.1. Toxiciteit

In wat volgt, wordt verwezen naar twee EFSA documenten: een wetenschappelijke opinie op basis van een initiële risicobeoordeling uitgevoerd door een lidstaat op basis van de door sector aangeleverde informatie (EFSA, 2013) en de conclusies die op basis van onder meer deze opinie door de EFSA getrokken werden (EFSA, 2015).

Toxicokinetiek

Tricyclazool wordt uitgebreid en snel geabsorbeerd. De orale absorptie wordt geschat meer dan 90% te zijn. Tricyclazool vertoont geen potentieel voor accumulatie. Excretie vindt voornamelijk plaats via de gal en de urine. Tricyclazool wordt uitgebreid gemetaboliseerd, wat gekenmerkt wordt door een conjugatie met glutathione, met daaropvolgende β -lyase-splitsing van de overeenkomstige thiol en verdere conjugatie met glucuronide of methylering (EFSA, 2015).

Acute en (sub-)chronische toxiciteit

De korte termijn toxiciteit werd geëvalueerd bij muizen en honden in studies van een aanvaardbare kwaliteit. Een 90-dagen studie bij ratten was van mindere kwaliteit en werd door de EFSA enkel ter ondersteuning van de evaluatie beschouwd. Tricyclazool vertoonde een consistent toxicologisch profiel bij alle geteste species na herhaalde orale toediening, waarbij de hond de meest gevoelig bleek. Het primaire doelorgaan van toxiciteit is de lever. Verhoogd gewicht van de nieren (bij honden) en de eierstokken (bij muizen) en niet-specifieke bijwerkingen, zoals een verminderde toename van het lichaamsgewicht (bij de rat en de hond), werden eveneens waargenomen. De relevante orale NOAEL die door de experts bepaald werd, bedraagt 15 mg/kg lg per dag en is gebaseerd op een toegenomen absoluut en relatief gewicht van lever en nieren en een verminderde gewichtstoename in een 1-jaar studie bij honden (EFSA, 2015).

De lange termijn toxiciteit (en carcinogeniciteit, *zie verder*) van tricyclazool werd bestudeerd in een studie bij ratten en een studie bij muizen. Tricyclazool vertoonde hetzelfde toxicologisch profiel als in de korte termijn studies, met de lever als doelorgaan. Niet-specifieke effecten, zoals verminderde gewichtstoename, werden eveneens waargenomen. Bij gebrek aan meer gegevens werd de laagst geteste dosis van 4,2 mg/kg lg per dag bij ratten beschouwd als de LOAEL (EFSA, 2015 & 2013). Bij muizen bedraagt de NOAEL 6,67 mg/kg lg per dag (EFSA, 2015).

De reproductietoxiciteit omvat een toxiciteitsstudie met twee generaties bij ratten en studies naar de ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. In de 2-generatie studie bedraagt de NOAEL voor toxiciteit bij ouders en nakomelingen 7 mg/kg lg per dag en de NOAEL m.b.t. effecten op de voortplanting 27,7 mg/kg lg per dag. De relevante NOAEL waarden voor toxiciteit voor de moeder en ontwikkelingstoxiciteit zijn 5 en 25 mg/kg lg per dag bij respectievelijk ratten en konijnen (EFSA, 2015). Er werd geen neurotoxisch potentieel waargenomen (EFSA, 2015).

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Het carcinogeen potentieel van tricyclazool werd nagegaan bij ratten en muizen. De EFSA is echter van mening dat er op basis van de beschikbare studies geen duidelijke conclusie kan worden getrokken met betrekking tot het carcinogene potentieel bij ratten. Bij muizen vertoonde tricyclazool geen carcinogeen potentieel (EFSA, 2015 & 2013).

De reeks van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten nodig om het genotoxisch potentieel te evalueren, is onvolledig. *In vitro* induceerde tricyclazool geen genmutaties in de Ames-test en in CHO-K1-B4-cellen, terwijl een duidelijke positieve respons werd waargenomen in muis-lymfocytcellen met en zonder metabole activering. Een *in vitro* clastogeniciteits-/aneugeniciteitstest was niet beschikbaar, ofschoon dit een gegevensvereiste is in pesticiden dossiers. *In vivo* induceerde tricyclazool geen micronuclei (MN) bij muizen en gaf de *in vivo* ongeplande DNA-synthese (UDS) test een negatieve respons.

Volgens de verslaggevende lidstaat (Italië) wordt tricyclazool niet als een genotoxische verbinding beschouwd. De EFSA is daarentegen van mening dat vanwege het gebrek aan een *in vitro* clastogeniciteits-/aneugeniciteitstest en vanwege het ontbreken van bewijs van beenmergblootstelling

in de *in vivo* MN-test, er geen definitieve conclusie kan worden getrokken met betrekking tot het genotoxische potentieel van tricyclazool (EFSA, 2013). Er werd geen consensus gevonden m.b.t. het genotoxisch potentieel van triacyclazool (EFSA, 2015).

4.6.2. Risicobeoordeling

De EFSA is van mening dat het vaststellen van een toxicologische gezondheidsgerelateerde toetsingswaarde op basis van de momenteel beschikbare studies niet aan de orde is, omdat het genotoxisch potentieel niet volledig kan worden genegeerd. Daarnaast identificeerde de EFSA onzekerheden met betrekking tot het carcinogeen potentieel bij ratten waarbij levertumoren werden waargenomen vanaf de laagst geteste dosis (4,2 mg/kg lg per dag) (EFSA, 2015).

Desalniettemin wordt in de initiële risicobeoordeling vermeld dat indien het genotoxisch potentieel van tricyclazool zou worden weerlegd, de EFSA een ADI van 0,0042 mg/kg lg per dag zou voorstellen. Deze ADI werd bepaald op basis van de LOAEL van 4,2 mg/kg lg per dag en een onzekerheidsfactor van 1.000 (x10 voor intraspecies variabiliteit, x10 voor interspecies variabiliteit en x10 omdat het referentiepunt een LOAEL en geen NOAEL betreft). Indien het genotoxisch potentieel van tricyclazool kan worden weerlegd, kan een ARfD van 0,05 mg/kg lg beschouwd worden. Deze ARfD is gebaseerd op basis van de NOAEL van 5 mg/kg lg per dag die werd waargenomen in het onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en een onzekerheidsfactor van 100 (EFSA, 2013). In de meest recente evaluatie van de EFSA (2015) werd deze 'voorwaardelijke' ARfD niet meer opgenomen.

Zolang er onzekerheid is over het genotoxisch potentieel van tricyclazool, dient een conservatieve benadering gevolgd te worden en het risico van blootstelling met behulp van de MOE benadering voor genotoxische stoffen geëvalueerd te worden. Als dosis-responsreferentiepunt voor de berekening van de MOE, kan de LOAEL van 4,2 mg/kg lg per dag beschouwd worden. Omdat dit een LOAEL en geen BMDL of NOAEL betreft, wordt een bijkomende onzekerheidsfactor van 3 in rekening gebracht. Bij een MOE of een ratio van de LOAEL en de blootstelling hoger dan 30.000 kan volgens deze benadering aangenomen worden dat de blootstelling weinig zorgwekkend is.

5. Onzekerheden

De gevaarkarakterisering van antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat en tricyclazool gaat met een aantal onzekerheden gepaard die voornamelijk te wijten zijn aan het feit dat het werkzame stoffen zijn die reeds lange tijd op de markt zijn, waardoor hun evaluatiedossier voor hernieuwde toelating op de Europese markt veelal niet aangevuld werd met de toxiciteitstesten die momenteel vereist zijn.⁹ De beschikbare studies zijn vaak oudere studies die niet overeenstemmen met (nieuwste) protocollen om een geschikt referentiepunt te bepalen.

Door onvolkomenheden en lacunes in de beschikbare (reeks van) toxiciteitstesten kan bijgevolg geen uitsluitel gegeven worden over hun genotoxisch (en carcinogeen) potentieel, zijn er onvoldoende dosis-responsdata beschikbaar om een referentiepunt te bepalen en/of dient de laagst geteste dosis (LOAEL), m.a.w. de laagste dosis waarbij nog een effect waargenomen wordt, als referentiepunt genomen te worden. Deze onzekerheden worden in dit advies ruim gedekt door toepassing van onzekerheidsfactoren (cf. MOE waarden).

⁹ <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides/regulationsandguidance>

Wat matrine betreft, is er hoegenaamd geen (verifieerbare) toxicologische informatie beschikbaar. De gevaarkarakterisering diende zich bijgevolg te baseren op *in silico* toxicologische tools en de TTC benadering, met inherente onzekerheden maar ook het nodige conservatisme.

6. Conclusies

Op basis van de beschikbare informatie komt het Comité tot volgende conclusie m.b.t. de gevaarkarakterisering van antrachinon, chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, dimethoaat, omethoaat, matrine en tricyclazool, die aangewend kan worden om het risico bij blootstelling aan deze residuen te beoordelen:

antrachinon	LOAEL = 20 mg/kg lg per dag (carcinogeniciteit)	MOE = 30.000
dimethoaat	NOAEL = 0,1 mg/kg lg per dag (ontwikkelingsneurotoxiciteit)	MOE = 10.000
omethoaat	idem als dimethoaat	
matrine	TTC = 0,0025 µg/kg lg per dag (genotoxiciteit)	
chloorpyrifos	LOAEL = 0,3 mg/kg lg per dag (ontwikkelingsneurotoxiciteit)	MOE = 30.000
chloorpyrifos-methyl	idem als chloorpyrifos	
tricyclazool	LOAEL = 4,2 mg/kg lg per dag (levertumoren)	MOE = 30.000

Wanneer de marge tussen het referentiepunt (NOAEL of LOAEL en de blootstelling hoger is dan de MOE, of wanneer de blootstelling lager is dan de TTC, kan aangenomen worden dat de blootstelling weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid.

Deze toxicologische eindpunten gaan met onzekerheden gepaard die te maken hebben met verschillende lacunes in de beschikbare toxicologische data en studies. Deze onzekerheden worden opgevangen door een voldoende conservatieve benadering te hanteren. Uiteraard dient de keuze van de eindpunten herzien te worden wanneer nieuwe informatie met betrekking tot het schadelijk effect van deze stoffen beschikbaar zou komen.

Tot slot wordt opgemerkt dat de risicobeoordeling van pesticiden waarvan het gehalte in een product de MRL overschrijdt, standaard gebaseerd is op een schatting van de acute blootstelling (PSTI). De benaderingen die voorgesteld worden voor de stoffen die in dit advies besproken worden, zijn gebaseerd op een mogelijk carcinogeen en/of genotoxisch potentieel van deze stoffen of de TTC benadering. Carcinogene en genotoxische effecten worden meestal geassocieerd met een langdurige (chronische) blootstelling en ook de TTC benadering gaat uit van een langdurige blootstelling. Bijgevolg wordt een bijkomend conservatisme of veiligheid in de risicobeoordeling ingebouwd door de acute en niet de chronische blootstelling te beschouwen.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

Dr. Lieve Herman (Get.)
Voorzitter
30/03/2021

Referenties

Anses (2011). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux origines et risques sanitaires liés à la présence d'antraquinone dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2010-SA-0184 « Anthraquinone ».

<https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX2010sa0184Ra.pdf>

BfR (2013). BfR removes anthraquinone from its list of recommendations for food packaging. BfR opinion No. 005/2013. <https://www.bfr.bund.de/cm/349/bfr-removes-anthraquinone-from-its-list-of-recommendations-for-food-packaging.pdf>

Butterworth, B.E., Mathre, O.B., & Ballinger, K. (2001). The preparation of anthraquinone used in the National Toxicology Program cancer bioassay was contaminated with the mutagen 9-nitroanthracene. *Mutagenesis*, 16(2), 169-77. <http://mutage.oxfordjournals.org/content/16/2/169.long>.

Dodd, D.E., Layko, D.K., Cantwell, K.E., Willson, G.A., & Thomas, R.S. (2013). Subchronic Toxicity Evaluation of Anthraquinone in Fischer 344 Rats. *Int. J. Toxicol.* 32(5), 358-367.

ECHA (2015). CLH Report. Proposal for Harmonized Classification and Labeling –Substances name: Anthraquinone; EC Number: 201-549-0;CAS Number: 84-65-1. Version number: 2.0; Date: January 2015. <https://echa.europa.eu/documents/10162/60be7d85-630f-438d-3926-45e66b019a00>

ECHA (2020). Draft proposal for listing chlorpyrifos in Annex A to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. October, 2020. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bb4342c2-64f1-d184-e8d8-334f02842f9b>

EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *The EFSA Journal* 282, 1-31.

EFSA (2012a). Scientific Opinion. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA Journal* 10(3):2578.

EFSA (2012b). Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for anthraquinone according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. *EFSA Journal* 10(6):2761. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2761>

EFSA (2013). Reasoned opinion on the modification of the existing MRL for tricyclazole in rice. *EFSA Journal* 11(4):3198. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3198>

EFSA (2015). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tricyclazole. *EFSA Journal* 13(2):4032. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4032>

EFSA (2017). Scientific Committee - Update: Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 15(1):4658. doi:10.2903/j.efsa.2017.4658

EFSA (2018). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethoate. *EFSA Journal* 16(10). <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2018.5454>

EFSA (2019a). Technical report: Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications: Rapid Assessment of Contaminant Exposure tool (RACE). *EFSA Supporting publication* 2019:EN-1625. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1625>

EFSA (2019b). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal* 17(6):5708. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>

EFSA (2019c). Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos. *EFSA Journal* 17(8):5809. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809>

EFSA. (2019d). Updated statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos-methyl. *EFSA Journal* 17(11):5908. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5908>

EPA (2004). Federal Register, Vol. 69, No. 129, Wednesday, July 7, 2004. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2004-07-07/pdf/04-15209.pdf>

IARC (2013). Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Volume 101.

Li, Z., Zheng, L., Shi, J., Zhang, G., Lu, L., Zhu, L., Zhang, J., & Liu, Z. (2015). Toxic markers of matrine determined using ¹H-NMR-based metabolomics in cultured cells *in vitro* and rats *in vivo*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2015, Article ID 598412, <https://doi.org/10.1155/2015/598412>

Liu, J., Zhao, Y., Xia, J., & Qiu, M. (2020). Matrine induces toxicity in mouse liver cells through an ROS-dependent mechanism. ROS in matrine-induced mice liver toxicity. *Research in Veterinary Science*. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.07.006>

Lu, Z.-G., Li, M.-H., Wang, J.-S., Wie D.-D., Liu Q.-W., & Kong, L.-Y. (2014). Developmental toxicity and neurotoxicity of two marine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae. *Reproductive Toxicology* 47, 33-41.

Luo, T., Zou, Q.-x., He, Y.-q., Wang, H.-f., Wang, T., Liu, M., Chen, Y., & Wang B. (2016). Matrine comprises mouse sperm functions by a [Ca²⁺]_i-related mechanisms. *Reproductive Toxicology* 60, 69-75.

NTP - National Toxicology Program (2005). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS NO 84-65-1) in F344IN rats and B6C3F1 Mice (feed studies) NTP TR494. National Toxicology Program technical report series(494): 1-358. NIH Publication No. 05-3953. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr494.pdf

SciCom (2016). Advies 03-2016: Oorsprong van antrachinon en bifenyl in gedroogde diervoeders. <http://www.favv-afsca.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>

SciCom (2019). Advies 15-2019: Gebruik van de 'margin of exposure' (MOE) benadering voor het afleiden van risicogebaseerde actielimieten voor carcinogenen die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn. <http://www.favv-afsca.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>

TNO (2011). Statement - Evaluation of the possible health relevance as a consequence of the presence of anthraquinone in wheat fibre used in ingredients for consumer food products. 1 July 2011, ref. AR 11-0694/SYE-brm

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité (SciCom) is een adviesorgaan ingesteld bij het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat **onafhankelijk wetenschappelijk advies** verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen **aanbevelingen** bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

Tot 24 januari 2021:

S. Bertrand ¹, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau ²

¹ lid tot maart 2018; ² lid tot juni 2018

Vanaf 25 januari 2021:

A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, J. Dewulf, L. De Zutter, A. Geeraerd, N. Gillard, L. Herman, K. Houf, N. Korsak, L. Maes, M. Mori, A. Rajkovic, N. Roosens, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, K. Van Hoorde, Y. Vandenplas, F. Verheggen, S. Vlaeminck

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten vastgesteld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies en de twee deep readers (L. Maes en N. Gillard).

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité:	P. Spanoghe (verslaggever), B. De Meulenaer, P. Delahaut, M.-L. Scippo
Externe experts:	P. Castelain (Sciensano), P. Hoet (KULeuven), C. Vleminckx (Sciensano)
Dossierbeheerder:	W. Claeys

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgend lid van de administratie (als waarnemer): J.-F. Schmit (DG Controlebeleid, FAVV)

Wettelijk kader

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 24 september 2020.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.