

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

**Aan: de Inspecteur Generaal van de NVWA met
afschriften aan de DG Volksgezondheid van VWS
en de DG AGRO en Natuur van EZ**

**Voorlopig advies van de directeur bureau
Risicobeoordeling & onderzoek**

**Volksgezondheidsrisico's van de consumptie van
eieren die amitraz bevatten**

**Bureau Risicobeoordeling &
onderzoek**

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie

TRCVWA/2017/273

Datum

23 augustus 2017

Aanleiding

De inspecteur generaal (IG) van de NVWA heeft bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) gevraagd advies uit te brengen over de volksgezondheidsrisico's wanneer amitraz in eieren terechtkomt.

Onderzoeksvraag voor het advies

Is er een risico voor de volksgezondheid door de consumptie van eieren van kippen die amitraz bevatten?

Aanpak

Om de toxiciteit van amitraz in te schatten heeft BuRO literatuuronderzoek uitgevoerd. Daarbij heeft BuRO de meetresultaten van amitraz in bemonsterde eieren gebruikt bij de risicobeoordeling. Vervolgens heeft BuRO het RIVM Frontoffice Voedsel- en Productveiligheid gevraagd het concept-advies te toetsen.

Bevindingen

Wat is amitraz?

Buiten de EU wordt amitraz (1,5-di(2,4-dimethylfenyl)-3-methyl-1,3,4-triaza-penta-1,4-dien) gebruikt als gewasbeschermingsmiddel (insecticide en acaricide). In Europa is amitraz als gewasbeschermingsmiddel niet toegestaan¹. Als diergeneesmiddel is amitraz in Nederland wel toegestaan voor de bestrijding van ectoparasieten bij runderen, varkens en honden.

In 2016 heeft de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) een opinie gepubliceerd waarin de maximum residu levels (MRL's) voor pesticiden en diergeneesmiddelen in lijn zijn gebracht (1). De MRL's zijn vervolgens vastgesteld in Verordening 2017/623/EU², als aanvulling op de Verordening 396/2005/EG³ tot

¹ 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.

² Verordening (EU) 2017/623 van de Commissie van 30 maart 2017 tot wijziging van de bijlagen II en III bij Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de maximumgehalten aan residuen voor acequinocyl, amitraz, cumafos, diflufenican, flumechine, metribuzin, permethrin, pyraclostrobine en streptomycine in of op bepaalde producten.

vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong. De MRL voor amitraz in kippeneieren is 0,01 (mg/kg) en omvat zowel amitraz als alle metabolieten die het 2,4-dimethylanilinegedeelte bevatten (samengevat als amitraz).

Toxiciteit

Amitraz is een vetoplosbare stof (log Kow is 5,5) (2). Na orale inname wordt amitraz door het lichaam snel opgenomen, verdeeld, omgezet en uitgescheiden. Binnen 24 uur na blootstelling wordt meer dan de helft (55-75%) van de dosis uitgescheiden via de urine. In de urine worden verschillende omzettingproducten aangetroffen. De twee belangrijkste omzettingproducten bevatten het 2,4-dimethylanilinegedeelte wat mogelijk verantwoordelijk is voor effecten op de ontwikkeling en genotoxiciteit (3).

Naast effecten op het perifere zenuwstelsel zorgt blootstelling aan amitraz in zoogdieren ook voor effecten op het centrale zenuwstelsel omdat amitraz de bloed- hersenbarrière kan passeren. Onder andere zijn de volgende neurotoxische effecten beschreven: mydriase (verwijde pupil), braken, onderdrukking centraal zenuwstelsel, sedatie en hyperreactiviteit op externe stimuli (3). Twee studies waarin ratten en muizen via het drinkwater zijn blootgesteld aan amitraz lieten effecten op de reproductie zien, zoals verminderde spermaproductie (ratten) en vermindering van het aantal levende nakomelingen (muizen). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat nakomelingen effecten (o.a. verandering in gedrag) ondervinden (3). Door een gebrek aan data zijn geen uitspraken te doen over de immunotoxiciteit van de stof. Amitraz kan mogelijk DNA-mutaties induceren. In 2006 heeft 'the Committee on the Revision of the Cancer Risk Assessment' (CARC) van de 'United States Environmental Protection Agency' (US EPA) amitraz geclassificeerd als "suggestive evidence of carcinogenicity" (3). De 'International Agency for Research on Cancer' (IARC) heeft de carcinogeniteit van amitraz niet beoordeeld (2).

EFSA geeft in haar opinie uit 2016 een summier overzicht van de toxicologie waarin twee gezondheidkundige grenswaarden benoemd zijn (1), namelijk:

1. een Acute Reference Dosis (ARfD) van 0,01 mg amitraz per kg lichaamsgewicht waarboven toxische effecten niet uitgesloten kunnen worden bij kortdurende blootstelling;
2. een Acceptable Daily Intake (ADI) van 0,003 mg amitraz per kg lichaamsgewicht per dag waarboven toxische effecten niet uitgesloten kunnen worden bij levenslange blootstelling.

Voor de ARfD en de ADI heeft EFSA zich gebaseerd op de beoordeling van het EU toelatingsdossier van amitraz door Oostenrijk. Deze beoordeling is met de andere EU lidstaten besproken. In 2002 heeft Oostenrijk in het kader van Richtlijn 91/414/EEC⁴ een ARfD afgeleid gebaseerd op een tweejarige studie bij honden. In

³ 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/EG van de Raad voor de EER relevante tekst.

⁴ Richtlijn 91/414/EEG van de Raad van 15 juli 1991 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen.

het kader van dezelfde richtlijn heeft Oostenrijk ook een ADI afgeleid, gebaseerd op een tweejarige studie bij honden en een 90-dagen studie bij honden. De commissie voor medicinale producten voor veterinaire gebruik (CVMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft ook een ADI afgeleid, ook gebaseerd op een tweejarige studie bij honden. Het is onduidelijk of deze studie hetzelfde is als de studie die Oostenrijk gebruikt heeft bij de afleiding van de ADI. Zowel Oostenrijk als CVMP komen op dezelfde ADI (0,003 mg/kg lichaamsgewicht).

Voor de afleiding van de ARfD hanteert Oostenrijk een veiligheidsfactor van 25 tussen de afgeleide waarde en de toxicologische effectwaarde die in proefdierstudies gevonden wordt. Voor de afleiding van de ADI hanteren zowel Oostenrijk als CVMP een veiligheidsfactor van 100. De gekozen veiligheidsfactor bij de ARfD ligt lager dan bij de ADI omdat de data voor de afleiding van de ARfD ondersteund worden met data van blootstellingsstudie(s) met mensen.

Amitraz in eieren

Vanaf 12 augustus tot en met heden zijn ongeveer 100 monsters geanalyseerd op amitraz. In geen van de eimonsters is amitraz boven de kwantificatielimit aangetoond. Amitraz zou wel aanwezig kunnen zijn, maar dan in gehaltenes kleiner dan 0,01 mg/kg.

Risicobeoordeling

Bij de risicobeoordeling neemt BuRO aan dat een volwassene van 60 kg twee eieren per dag eet en dat een kind van 15 kg één ei per dag eet. Deze eieren hebben een gewicht van 50 gram per stuk. Aanvullend is berekend hoeveel kg ei, met een besmetting van amitraz op het niveau van de MRL, een volwassene van 60 kg of een kind van 15 kg kan consumeren voordat de acute of voordat de chronische gezondheidkundige grenswaarde wordt overschreden.

Bij deze benadering is geen rekening gehouden met eventuele blootstelling via andere levensmiddelen of uit het milieu. Voor een realistischer inschatting van de chronische blootstelling zouden data uit de Voedselconsumptiepeilingen gebruikt kunnen worden.

Kortdurende blootstelling

De ARfD voor een volwassene van 60 kg komt overeen met 0,6 mg amitraz.

Bij de consumptie van twee eieren door een volwassene van 60 kg mag één ei 0,3 mg amitraz bevatten voordat de ARfD overschreden wordt. Dit komt overeen met 6 mg amitraz per kg ei. De ARfD voor een kind van 15 kg komt overeen met 0,15 mg amitraz. Bij de consumptie van één ei mag dat ei dan 0,15 mg amitraz bevatten voordat de ARfD overschreden wordt. Dit komt overeen met 3 mg amitraz per kg ei voor het kind.

Als wordt aangenomen dat een ei een amitraz concentratie bevat van 0,01 mg/kg, gelijk aan de MRL, zou een persoon van 60 kg dus 60 kg ei op één dag mogen consumeren zonder de ARfD te overschrijden. De ARfD voor een kind van 15 komt overeen met 0,15 mg amitraz. Als wordt aangenomen dat een ei 0,01 mg/kg amitraz bevat zou een kind van 15 kg dus 15 kg ei op één dag mogen consumeren zonder de ARfD te overschrijden.

Langdurige blootstelling

De ADI voor een volwassene van 60 kg komt overeen met 0,18 mg amitraz per dag.

Bij consumptie van twee eieren per dag door een volwassene van 60 kg mag één ei 0,09 mg amitraz bevatten voordat de ADI overschreden wordt. Dit komt overeen met 1,8 mg amitraz per kg ei. De ADI voor een kind van 15 kg komt overeen met 0,045 mg amitraz per dag. Bij consumptie van één ei per dag mag dat ei 0,045 mg amitraz bevatten voordat de ADI overschreden wordt. Dit komt overeen met 0,9 mg amitraz per kg ei voor het kind.

Als wordt aangenomen dat een ei een amitraz concentratie bevat van 0,01 mg/kg, gelijk aan de MRL, zou een persoon van 60 kg dus dagelijks 18 kg ei gedurende het gehele leven mogen consumeren zonder de ADI te overschrijden. De ADI voor een kind van 15 kg komt overeen met 0,045 mg amitraz per dag. Als wordt aangenomen dat een ei 0,01 mg/kg amitraz bevat zou een kind van 15 kg dus dagelijks 4,5 kg ei gedurende het gehele leven mogen consumeren zonder de ADI te overschrijden.

Conclusies

Amitraz is een vetoplosbare stof die na orale inname door het lichaam snel wordt opgenomen, omgezet en uitgescheiden. Er zijn aanwijzingen voor effecten op het centrale zenuwstelsel, voor geno-, reproductie-, ontwikkelingstoxiciteit en voor carcinogeniteit.

Bij een amitrazconcentratie van 3 mg/kg ei (kind) of 6 mg/kg ei (volwassene) of meer kunnen acute effecten op de volksgezondheid niet uitgesloten worden. Bij een amitrazconcentratie van 0,9 mg/kg ei (kind) of 1,8 mg/kg ei (volwassene) kunnen, bij dagelijkse consumptie van eieren, effecten op de volksgezondheid niet uitgesloten worden.

Als de eieren een gehalte aan amitraz zouden hebben op het niveau van de MRL, zou een volwassene 60 kg ei op één dag mogen consumeren zonder de ARfD te overschrijden of 18 kg ei gedurende het gehele leven mogen consumeren zonder de ADI te overschrijden. Voor een kind zou dat 15 kg ei en 4,5 kg ei per dag mogen zijn voor respectievelijk de overschrijding van de ARfD of de ADI.

Na analyse van de monsters, blijkt dat er geen amitraz is aangetoond boven de kwantificatielimit van 0,01 mg/kg. Deze beperkte set van meetresultaten geven geen aanleiding tot risico's voor de volksgezondheid omdat volgens de theoretische benadering hierboven bij een concentratie in het ei van lager dan 0,9 mg/kg geen gezondheidkundige grenswaarde overschreden wordt.

Advies NVWA-BuRO

- Analyseer de eieren van alle leggenbedrijven, die worden verdacht op het gebruik van amitraz, ook op de aanwezigheid ervan.
- Neem actief maatregelen om consumptie van eieren waarin meer dan 0,9 mg/kg amitraz aanwezig is te voorkomen.
- Handhaaf in de pluimveesector op basis van de MRL (0,01 mg/kg) die door EFSA is afgeleid.

BuRO zal nog volgende stappen ondernemen ter voorbereiding van het definitief advies over amitraz: de beoordeling van de meetresultaten van de eieren op amitraz die in de komende periode zullen vrijkomen en een verzoek aan het RIVM om op basis van de concentraties van de eieren een schatting te maken voor de verdeling van de hoogte van de blootstelling in de Nederlandse bevolking én om na te gaan of de uitkomsten van het PRIMo-model van EFSA realistische

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
23 augustus 2017

Onze referentie
TRCVWA/2017/273

schattingen oplevert (de eerste resultaten leveren twijfels op over de realiteit van de uitkomsten).

Hoogachtend,

prof. dr. Antoon Opperhuizen
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Literatuur

1. EFSA (European Food Safety Authority), 2016. Reasoned opinion on the setting of maximum residue levels for amitraz, coumaphos, flumequine, oxytetracycline, permethrin and streptomycin in certain products of animal origin. EFSA Journal 2016;14(8):4570, 39 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4570
2. Hazardous Substance Databank (HSDB). Amitraz (nr. 6939). Hansch, C., Leo, A., D. Hoekman. Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995., p. 163. Beschikbaar via <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>. Geraadpleegd op 22 augustus 2017.
3. del Pino, J. et al. Molecular mechanisms of amitraz mammalian toxicity: a comprehensive review of existing data. Chem. Res. Toxicol. 2015, 28, 1073-1094.