Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
Ministerie van Economische Zaken

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

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

T 088 223 33 33
F 088 223 33 34
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie
NVWA/BuRO/2013/3665

Datum
16 april 2013

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Aan de directeur van de Directie PAV van het Ministerie van EZ en aan de directeur van de Directie VGP van het Ministerie van VWS

Beoordeling van het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren

Aanleiding

Recent is in een Deens onderzoek vastgesteld dat bij het gebruik van lidocaïne in voedselproducerende dieren mogelijk een genotoxisch kankerverwekkend tussenproduct (de metaboliet 2,6-xylidine) kan worden gevormd. Genotoxisch carcinogene stoffen worden voor de mens als extreem schadelijk beschouwd, en het gebruik van zulke stoffen is verboden. Hoewel het betreffende onderzoek niet duidelijk maakt of het tussenproduct in melk of vlees ook werkelijk aanwezig is, leidt dit tot de vraag of er sprake is van een risico voor de volksgezondheid. De ernst van het risico voor de volksgezondheid bepaalt de urgentie van maatregelen. Daarom heeft het Ministerie van Economische Zaken, in samenspraak met het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het bureau Risicobeoordeling en onderzoeksprogrammering (BuRO) van de NVWA gevraagd om de mogelijke risico's voor de volksgezondheid van het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren te beoordelen. Daarnaast heeft het Ministerie van Economische Zaken een onderzoek naar de metaboliet van lidocaïne in runderen bij RIKILT en RIVM uitgezet. De resultaten van dit onderzoek worden aan het eind van 2013 verwacht.

Conclusie

BuRO signaleert het volgende.

- Er is sprake van langdurig en grootschalig gebruik van lidocaïne bij mens en dier.

- Op basis van het Deense onderzoek is geen uitspraak mogelijk over de aanwezigheid van de schadelijke metaboliet (2,6-xylidine) in levensmiddelen van dieren, die met lidocaïne behandeld zijn. Het kan echter niet uitgesloten worden.
- In de onderzoeken naar de genotoxiciteit van 2,6-xylidine zijn de resultaten niet consistent. De genotoxiciteit van de metaboliet is omstreden, zodat het denkbaar is dat er voor deze stof veilige niveaus bestaan.
- EMEA heeft in 1999 het lidocaïne beoordeeld. Er wordt geconcludeerd dat er geen gegevens zijn over de omzetting van lidocaïne naar 2,6-xylidine in voedselproducerende dieren. Wel toont het onderzoek in proefdieren dat lidocaïne en zijn metabolieten binnen een paar dagen uitgescheiden worden. Men is dan ook van mening dat het gehalte van lidocaïne en het kankerverwekkende afbraakproduct in melk en vlees verwaarloosbaar is als de huidige wachttijden van 7 dagen voor melk en 28 dagen voor vlees na gebruik van lidocaïne worden aangehouden.
- De vraag is nu of risico's voor de consument optreden als de wachttijden niet worden aangehouden. Het Norwegian Scientific Committee for Food Safety (2005) is op dit punt van mening dat de wachttijden voor lidocaïne in relatie tot melk en vlees aanzienlijk korter kunnen zijn dan nu wordt voorgeschreven. De risico's voor de consument bij niet aanhouden van de wachttijden lijken dus beperkt.

Op basis van deze argumenten komt BuRO tot de conclusie dat er geen aanleiding is te veronderstellen dat het huidige gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren een dusdanig risico voor de volksgezondheid vormt, dat maatregelen ter bescherming van de consument op korte termijn genomen moeten worden.

Aanbeveling

Het nader onderzoek naar de omzetting en uitscheiding van lidocaïne in runderen dat in opdracht van het Ministerie van EZ wordt uitgevoerd zal nieuwe informatie opleveren waarmee een betere beoordeling van de gevolgen van het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren voor de consument mogelijk wordt. Er wordt aanbevolen de resultaten van dit onderzoek aan te bieden aan het Committee for Medicinal Products for Veterinairy use (CVMP) van de European Medicines Agency (EMA), met het verzoek een nieuw oordeel te vellen over het gebruik van lidocaïne in de veehouderij.

Hoogachtend,

Dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bijlage 1

Onderbouwing

Verzoek

Onlangs heeft het Department of Veterinary Disease Biology van de Universiteit van Kopenhagen op het International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology een poster gepresenteerd van een onderzoek met lidocaïne (Thuese and Friis, 2012). Daarin wordt gemeld, dat na toediening van lidocaïne in een *in vitro* testsysteem met cellen van ratten, varkens en runderen het 2,6-xylidine als een afbraakproduct is aangetoond.

Het 2,6-xylidine (ook soms 2,6-dimethylaniline of 2,6-DMA genoemd) staat bekend als een genotoxische kankerverwekkende stof. Genotoxische stoffen vormen een gevaar voor de volksgezondheid, en worden als ongewenst beschouwd.

Lidocaïne wordt frequent gebruikt voor een lokale verdoving bij chirurgische ingrepen bij runderen, geiten en schapen. Het is echter niet geregistreerd voor runderen en varkens, maar wordt ingezet onder de cascaderegeling. Het is nu denkbaar dat 2,6-xylidine gevormd wordt in runderen en varkens, en dat er dan 2,6-xylidine aanwezig zal zijn in vlees en melk.

In dit kader heeft de Directie PAV van het Ministerie van Economische Zaken en de Directie VGP van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering (BuRO) van de NVWA gevraagd of er bij gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren sprake is van een risico voor de volksgezondheid die per direct om maatregelen vraagt.

Lidocaïne en 2,6-xylidine

Lidocaïne is een stof die grootschalig wordt gebruikt bij mensen, gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren. Het blokkeert zenuwprikkels en is daardoor geschikt voor een lokale verdoving. Het lidocaïne is uitgebreid onderzocht in proefdierexperimenteel onderzoek met ratten, muizen, Guineese biggetjes en honden. Ook zijn er gegevens van het gebruik van lidocaïne bij de mens, paarden en varkens. Hieruit blijkt, dat lidocaïne in het lichaam binnen 24 uur wordt afgebroken. De afbraakproducten verschillen tussen de dieren; bij meerdere soorten is het 2,6-xylidine als afbraakproduct aangetoond. Het 2,6-xylidine wordt daarna binnen enige dagen uitgescheiden via de urine. Ook is enige uitscheiding via melk denkbaar.

Het afbraakproduct 2,6-xylidine is aangetoond in koemelk, enige uren na toediening van lidocaïne (Puente and Josephy, 2001). In deze studie is echter niet onderzocht hoe snel het 2,6-xylidine uit de melk verdwijnt. Volgens het Norway Scientific Committee for Food Safety (2005) is de hoeveelheid 2,6-xylidine in consumptiemelk al zeer gering na een korte tijd na de toediening van lidocaïne.

Er is geen onderzoek gepubliceerd over lidocaïne en 2,6-xylidine in het vlees of in andere eetbare producten van varkens, runderen en geiten (EMEA, 1999).

Het lidocaïne zelf is niet genotoxisch en niet kankerverwekkend, terwijl er in onderzoek met 2,6-xylidine wel effecten op de genetische materiaal in diverse *in vitro* experimenten gevonden zijn. Ook zijn tumoren gevonden bij proefdieren na toediening van 2,6-xylidine. Om die redenen kan 2,6-xylidine worden beschouwd als een genotoxisch carcinogene (i.e. kankerverwekkende) stof. Omdat het 2,6-xylidine echter in andere *in vitro* genotoxiciteits-testen niet positief is, is de genotoxiciteit van 2,6-xylidine omstreden. In de evaluatie van het International Agency for Research on Cancer (IARC, update 1997) wordt dan ook gemeld dat de resultaten van het onderzoek naar de genotoxiciteit voor 2,6-xylidine inconsistent en conflicterend zijn.

Het beleid rondom kankerverwekkende stoffen

In het Europese stoffenbeleid ten aanzien van stoffen geldt, dat er bij de beoordeling van de schadelijkheid van een stof onderscheid gemaakt moet worden tussen stoffen die aanzetten tot het ontstaan van kanker (de genotoxische carcinogenen) en overige stoffen. Voor de genotoxische carcinogenen wordt verondersteld dat er geen veilige niveau's bestaan. In dat geval geldt het voorzorgbeginsel waarbij het doel is om de blootstelling van mensen aan zulke stoffen zo laag als mogelijk te houden. Bij de toelating van een stof voor humaan of veterinair gebruik zal genotoxiciteit leiden tot een verbod op het gebruik van zo'n stof. Om vast te stellen of een stof wel of niet genotoxisch carcinogeen is, bestaan er internationale afspraken over de wijze van onderzoek en hoe de resultaten geïnterpreteerd dienen te worden. Hierbij is de regel dat een stof niet als genotoxisch mag worden beschouwd als hij slechts in een beperkt aantal studies is onderzocht of als de resultaten strijdig zijn.

Bij de overige stoffen die niet als genotoxische carcinogenen worden aangemerkt kan het gebruik worden toegestaan bij voedselproducerende dieren. In zo'n geval zullen productnormen (MRL's) voor de stof worden afgeleid, die gebaseerd zijn op het veilig gebruik voor de toepasser en voor de consument van levensmiddelen waarin de stof aanwezig kan zijn. Hierbij dient men zich te realiseren dat deze stoffen geen MRL kunnen krijgen als op basis van onvoldoende gegevens geen veilig niveau kan worden vastgesteld. In zo'n situatie zal deze (niet genotoxische)

stof niet toegelaten worden, hetgeen feitelijk overeenkomt met een verbod op het gebruik van die stof bij voedselproducerende dieren. Dit geldt ook als er geen toelating voor het gebruik van de stof bij voedselproducerende dieren is aangevraagd. In zo'n geval is er geen dossier op basis waarvan veilig gebruik beoordeeld kan worden, zodat er dan ook geen MRL bepaald kan worden.

Oordeel

Voor de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren in relatie tot de aanwezigheid van de kankerverwekkende metaboliet in levensmiddelen van dierlijke oorsprong plaatst BuRO de volgende opmerkingen.

- Lidocaïne wordt op grote schaal gebruikt bij mens en dier. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat het gebruik van lidocaïne leidt tot ongewenste c.q. schadelijke bijwerkingen zoals tumoren.
- Het Deense onderzoek betreft een *in vitro* onderzoek waarin wordt aangetoond dat het genotoxisch carcinogene tussenproduct 2,6-xylidine kan worden gevormd in de levercellen van rat, varken en rund. Het is gepresenteerd als een poster op een internationaal congres, waarbij géén peer-review plaats vindt. Het ontbreekt dus aan een wetenschappelijk oordeel van de kwaliteit en betrouwbaarheid van dit onderzoek door onafhankelijke deskundigen.
- De genotoxiciteit van het 2,6-xylidine is omstreden. De aanwijzingen hieromtrent zijn tegenstrijdig. Daardoor kan binnen het bestaande beleid verondersteld worden, dat er veilige niveau's voor de metaboliet kunnen bestaan.
- Het betreffende onderzoek doet geen uitspraak over de feitelijke aanwezigheid van de kankerverwekkende metaboliet in levensmiddelen zoals melk en vlees van dieren die met lidocaïne behandeld zijn. Op basis van de resultaten van het Deense onderzoek kan dit niet uitgesloten worden. Wel is de heersende opinie dat lidocaïne en zijn metaboliet snel worden uitgescheiden en het gehalte van de metaboliet in consumptiemelk en vlees verwaarloosbaar is als de huidige wachttijden voor melk en vlees na gebruik van lidocaïne worden aangehouden.
- Er bestaan wetenschappelijke opinies zoals dat van de Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2005 waarin wordt geconcludeerd dat de huidige wachttijden van 7 dagen voor melk en van 28 dahen voor vlees na gebruik van lidocaïne korter kunnen zijn dan die waarden die nu gehanteerd worden. Op basis van dit oordeel kan verondersteld worden dat het risico voor de volksgezondheid beperkt is indien de wachttijden niet aangehouden worden.

Conclusie

De posterpresentatie van het Deense onderzoek wekt de suggestie dat 2,6-xylidine aanwezig kan zijn in levensmiddelen van voedselproducerende dieren die met lidocaïne behandeld zijn, maar de studie toont dit niet aan. Op basis van de

informatie over de snelle afbraak van lidocaïne komt BuRO tot de conclusie dat er geen aanwijzingen zijn voor een blootstelling van consumenten aan 2,6-xylidine uit levensmiddelen van voedselproducerende dieren na het gebruik van lidocaïne.

Op basis van de bekende informatie over de schadelijke effecten van 2,6-xylidine bij proefdieren is geconcludeerd dat het 2,6-xylidine een genotoxisch carcinogeen is. Deze conclusie wordt door internationale gremia zoals het IARC bestreden. Daardoor concludeert BuRO dat er verondersteld mag worden dat het 2,6-xylidine vooralsnog níet beschouwd mag worden als een genotoxische stof, en dat er veilige gehaltes in levensmiddelen kunnen bestaan. Wel moet worden geconcludeerd dat nader onderzoek naar de mogelijke aanwezigheid van 2,6-xylidine in producten van voedselproducerende dieren wenselijk is.

BuRO meent dan ook dat de informatie van de Deense studie onvoldoende aanleiding geeft te veronderstellen dat er bij het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren risico's voor de volksgezondheid bestaan. Er bestaat dan ook geen urgentie voor directe maatregelen.

Aanbevelingen

Het is niet duidelijk of het gebruik van lidocaïne als lokaal verdovingsmiddel bij runderen en varkens leidt tot de metaboliet 2,6-xylidine in vlees of melk. Op basis van de resultaten van het Deense onderzoek kan dit vooralsnog niet uitgesloten worden. In 2012 is besloten dat RIKILT en het RIVM op verzoek van het Ministerie van EZ en de NVWA een *in vivo* onderzoek zullen gaan doen met lidocaïne in runderen. De resultaten van dit onderzoek zullen uitsluitsel moeten geven over de vraag of residuen van schadelijke metabolieten van lidocaïne zoals het 2,6-xylidine in levensmiddelen aanwezig kunnen zijn en hoelang ze na de toepassing van lidocaïne aanwezig blijven.

Het verdient aanbeveling een nieuw advies over lidocaïne door het Committee for Medicinal Products for Veterinairy use (CVMP) van de European Medicines Agency (EMA) te laten opstellen. Het CVMP zal hierbij de nieuwe informatie over de afbraak van lidocaïne na veterinair gebruik moeten betrekken zoals de resultaten van de Deense studie, én de resultaten van het Nederlandse onderzoek naar de omzetting en uitscheiding van lidocaïne in runderen. Ook is een hernieuwde evaluatie van de genotoxiciteit van het 2,6-xylidine aan te bevelen. Op basis van deze nieuwe adviezen kan beoordeeld worden of het Nederlandse beleid rondom het gebruik van lidocaïne bij voedselproducerende dieren een fundamentele aanpassing behoefd.

Literatuur

Line R. Thuesen and Christian Friis. In Vitro metabolism of Lidocaïne in pig, cattle and rat. 12th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, 8-12 July 2012, Noordwijkerhout, the Netherlands
Neil W. Puente and P. David Josephy. 2001. Analysis of the Lidocaïne Metabolite 2,6-Dimethylaniline in Bovine and Human Milk. J.Anal.Toxicol. 25, 711-715
Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Risk assessment of lidocaïne residues in food products from cattle, swine, sheep and goats: withdrawal periods for meat and milk. 10 June 2005
EMEA, July 1999. Lidocaïne Summary Report, Committee for veterinary medical products. EMEA/MRL/584/99-FINAL
IARC, 2,6-Dimethylaniline (2,6-Xylidine), monograph Volume 57 (last updated 08/22/1997)

Paraaf

Dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering