

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

**Aan de inspecteur-generaal van de Nederlandse  
Voedsel- en Warenautoriteit**

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling  
& onderzoeksprogrammering**

**Advies over tetrodotoxines (TTX) in mosselen en oesters**

**Bureau Risicobeoordeling &  
onderzoeksprogrammering**

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

**Contactpersoon**

T 088 223 33 33  
risicobeoordeling@vwa.nl

**Onze referentie**

NVWA/BuRO/2016/79

**Datum**

9 februari 2016

**Aanleiding**

8 oktober 2015 heeft het RIKILT gemeld dat tetrodotoxines<sup>1</sup> (TTX en epi-TTX) aangetoond zijn in mosselen en oesters uit productiepercelen in de Oosterschelde. Ook is TTX vastgesteld in geïmporteerde mosselen die meegenomen zijn in het meetproces omdat deze mosselen in verband met andere metingen (verhoogde ASP) beschikbaar waren.

Het is bekend dat TTX, neurotoxische mariene bio toxines, zeer toxisch zijn. In Europa is geen wet- en regelgeving voor maximale concentraties TTX in levensmiddelen. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) wil voor haar toezicht- en handhavingstaken weten wat de gevonden waarden betekenen voor de volksgezondheid en heeft NVWA – Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd een risicobeoordeling uit te voeren voor de aanwezigheid van TTX in mosselen en oesters in Nederland met daarin antwoord op de volgende vragen:

1. Bij welke inname van TTX kunnen negatieve volksgezondheidseffecten niet worden uitgesloten (in inname per kg lichaamsgewicht)?
2. Moet daarbij bijzondere aandacht zijn voor risicogroepen (leeftijd, gezondheid of anderszins)?
3. Wat is op basis van bovenstaande het maximaal toelaatbare gehalte TTX in mosselvlees en het maximaal toelaatbare gehalte in oestervlees dat uit voorzorg gehanteerd zou moeten worden?

Hierop geeft BuRO de volgende antwoorden:

1. TTX is niet beoordeeld door de EFSA of JECFA en de toxicologische database voor TTX is beperkt. In de literatuur wordt bij de gerapporteerde waarden van resp. 4 µg/kg (effecten), 10 µg/kg (ernstige effecten), 20 - 80 µg/kg (letale

<sup>1</sup> Tetrodotoxines is de verzamelnaam voor een groep toxines die bestaat uit tetrodotoxine (=TTX) en derivaten (o.a. 4-epi-TTX, 6-epi-TTX, 11-oxo-TTX en tetrodonic acid). In deze beoordeling wordt de groep aangeduid met de term "tetrodotoxines". Als specifiek van een van de genoemde componenten sprake is wordt de afgekorte naam gebruikt.

**Datum**  
9 februari 2016

dosis) regelmatig melding gemaakt dat bij een dosis van 4 µg/kg TTX de aard en de ernst van de effecten niet duidelijk beschreven zijn en dat het niet uit te sluiten valt dat bij lagere waarden al effecten te verwachten zijn.

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

2. er geen aanwijzingen gevonden voor risicogroepen op basis van leeftijd of geslacht. Wel zijn aanwijzingen gevonden dat de effecten van TTX-intoxicatie ernstiger zijn bij mensen met zenuwaandoeningen en/of nieraandoeningen.

3. aangezien de momenteel beschikbare wetenschappelijke kennis niet toereikend is om een goed onderbouwde acute reference dose (ARfD) af te leiden is het ook niet mogelijk om een goed onderbouwd maximaal toelaatbaar gehalte in mosselen – en/of oestervlees af te leiden.

De kans dat TTX in een concentratie wordt aangetroffen dat het effecten voor de volksgezondheid teweeg brengt is klein maar daarentegen is het acute effect bij een geringe blootstelling zeer ernstig tot dodelijk;

De waarden voor TTX waarbij toxicologische effecten van minimaal tot letaal te verwachten zijn, liggen zo dicht bij elkaar en er zijn zoveel onzekerheden dat het voorzorgsprincipe gehanteerd moet worden;

#### **Advies NVWA-BuRO**

- Het onderwerp op de internationale agenda plaatsten en via de Europese Commissie een EFSA opinie op te laten stellen. Vervolgens moet worden bepaald of (geharmoniseerde) maatregelen noodzakelijk zijn ter bescherming van de volksgezondheid;
- BuRO adviseert tot het moment dat er een EFSA opinie is en (geharmoniseerde) maatregelen zijn ingesteld om schelpdieren (mosselen en oesters) waarin TTX is aangetroffen vanuit het voorzorgsprincipe niet in de handel te brengen. Dit in de geest van de wet conform EU verordening 853/2004. Het hanteren van het voorzorgsprincipe is ingegeven doordat het niet mogelijk is om een goed onderbouwd maximaal toelaatbaar gehalte in mosselen – en/of oestervlees af te leiden; het acute effect bij een geringe blootstelling zeer ernstig tot dodelijk kan zijn; de waarden voor TTX waarbij toxicologische effecten van minimaal tot letaal te verwachten zijn liggen dicht bij elkaar en er zijn nog zoveel onzekerheden.
- Om een adequaat risicogericht monitoringsprogramma in te stellen op zowel nationaal als internationaal (EU) niveau.



Datum  
9 februari 2016

- Nader onderzoek in stellen naar de herkomst van TTX in schelpdieren (mosselen en oesters) in Nederlandse mossel- en oesterpercelen waarbij ook gekeken wordt naar de relatie van algenbloei en de aanwezigheid van TTX als ook seizoen gebondenheid van het voorkomen van TTX.

Onze referentie  
NVWA/BuRO/2016/79

Hoogachtend,

prof. dr. Antoon Opperhuizen  
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

## ONDERBOUWING

### Aanleiding

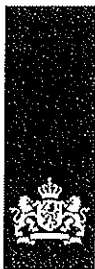
Naar aanleiding van de publicatie vanuit het Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science (Cefas) in Engeland in Eurosurveillance heeft Wageningen University & Research centre (WUR) besloten om in het project Wettelijke Onderzoekstaken (WOT) 'Methodeontwikkeling en surveys' te kijken naar de mogelijke aanwezigheid van tetrodotoxines (TTX) in schelpdieren (mosselen en oesters) in de Nederlandse productiegebieden.

8 oktober 2015 heeft het RIKILT gemeld dat tetrodotoxines<sup>2</sup> (TTX en epi-TTX) aangetoond zijn in mosselen en oesters uit productiepercelen in de Oosterschelde. Ook is TTX vastgesteld in geïmporteerde mosselen die meegenomen zijn in het meetproces omdat deze mosselen in verband met andere metingen (verhoogde ASP) beschikbaar waren.

Het is bekend dat TTX, neurotoxische mariene bio toxines, zeer toxisch zijn. In de kogelvis komt TTX van nature voor in gehalten die letaal kunnen zijn voor de consument. Dat dit toxine nu ook in Nederland in schelpdieren (mosselen en oesters) wordt aangetroffen is nieuw.

In Europa is geen wet- en regelgeving voor maximale concentraties TTX in levensmiddelen. De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) wil voor haar toezicht- en handhavingstaken weten wat de gevonden waarden betekenen voor de volksgezondheid en heeft NVWA – Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd een risicobeoordeling uit te voeren

<sup>1</sup> Tetrodotoxines is de verzamelnaam voor een groep toxines die bestaat uit tetrodotoxine (=TTX) en derivaten (o.a. 4-epi-TTX, 6-epi-TTX, 11-oxo-TTX en tetrodonic acid). In deze beoordeling wordt de groep aangeduid met de term "tetrodotoxines". Als specifiek van een van de genoemde componenten sprake is wordt de afgekorte naam gebruikt.



**Datum**  
9 februari 2016

voor de aanwezigheid van TTX in mosselen en oesters in Nederland met daarin antwoord op de volgende vragen:

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

1. Bij welke inname van TTX kunnen negatieve volksgezondheidseffecten niet worden uitgesloten (in inname per kg lichaamsgewicht)?
2. Moet daarbij bijzondere aandacht zijn voor risicogroepen (leeftijd, gezondheid of anderszins)?
3. Wat is op basis van bovenstaande het maximaal toelaatbare gehalte TTX in mosselvlees en het maximaal toelaatbare gehalte in oestervlees dat uit voorzorg gehanteerd zou moeten worden?

### **Ondernomen acties**

- BuRO heeft op verzoek van de divisie Consument & Veiligheid (C&V) van de NVWA op 13 oktober 2015 aan het frontoffice RIVM/RIKILT een beoordeling gevraagd zodat een eerste voorlopige inschatting gemaakt kan worden van de gezondheidsrisico's voor de mens bij het nuttigen van mosselen en oesters die verontreinigd zijn met TTX.
- Vanuit NVWA is het RIKILT verzocht om in het kader van reguliere monsternamen van schelpdieren ook voortaan de TTX waarden te analyseren in mosselen en oesters.
- Door de NVWA zijn de volgende instanties geïnformeerd in verband met de aanwezigheid van TTX in mosselen en oesters in percelen in de Oosterschelde:
  - contactpersonen binnen de ministeries VWS en EZ;
  - de *EU Working Group live bivalve molluscs*, waarbij verzocht is dit onderwerp te agenderen voor een volgend overleg; Ook vanuit het Europese referentie laboratorium en de nationale referentie laboratoria op het gebied van mariene toxines is aandacht gevraagd bij de Europese Commissie voor het onderwerp TTX;
  - vertegenwoordigers van de sector.
- Op basis van beschikbare informatie is op 2 november 2015 door het frontoffice RIVM/RIKILT de definitieve risicobeoordeling opgeleverd. Naar aanleiding van deze beoordeling heeft divisie C&V een advies aan BuRO gevraagd.
- BuRO heeft de beschikbare wetenschappelijke literatuur verkend met betrekking tot de schadelijke effecten van TTX voor de mens. Het frontoffice RIVM/RIKILT heeft op verzoek van BuRO nadere informatie ingewonnen naar de nog onzekere factoren die genoemd zijn in hun beoordeling.
- Daarnaast heeft BuRO de mogelijke wettelijke kaders onderzocht die in de vervolgstappen gebruikt kunnen worden om (geharmoniseerde) maatregelen te nemen vanuit het voorzorgsbeginsel.



**Datum**  
9 februari 2016

## **De onderzoeksresultaten**

BuRO baseert zich in dit advies op de resultaten uit de hiervoor genoemde ondernomen acties.

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

Meetgegevens van het RIKILT tonen aan dat in de eerste twee series (152 monsters) die gemeten zijn, in 1 serie TTX is aangetroffen. Bij deze metingen is gemeten met een nieuwe meetmethode met een LOQ van 10 µg/kg. In de volgende serie, bij de reguliere sanitaire monitoring, is de gevalideerde multi-methode gebruikt met een LOQ van 25 µg/kg. In deze serie, waar 20 monsters zijn onderzocht, is geen TTX aangetroffen.

TTX is aangetroffen in 7 monsters van oesters en mosselen afkomstig van productiepercelen in de Oosterschelde en in 4 monsters mosselen afkomstig uit een buitenlands productiegebied. Er is overigens niet gekeken naar andere schelpdieren.

De monsters waarin TTX is aangetroffen zijn afkomstig uit de periode 2 juli tot en met 27 augustus 2015. In de monsterreeksen na 27 augustus 2015 tot eind 2015 is geen TTX aangetroffen.

Mariene TTX zijn bio toxines met neurotoxische eigenschappen. Het voorkomen van TTX was vooral bekend bij tropische en subtropische oceanen en zeeën. In 2008 is het ook bij zeeslakken aangetoond in Portugal en later bij een snoerworm in de Oosterschelde<sup>3</sup>. Recent is TTX ook in Europa gekweekte mosselen en oesters aangetroffen; in 2013 - 2014 in Engeland en in 2015 in Nederlandse mossel- en oesterpercelen in de Oosterschelde.

De aanwezigheid van algenbloei in relatie tot het aantreffen van TTX in schelpdieren (mosselen en oesters) is nog onduidelijk.

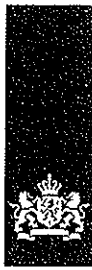
Er is een redelijk brede steun voor de hypothese dat de aanwezigheid van *Vibriobacteriën*, in het bijzonder de *V. parahaemolyticus*<sup>4</sup> en *alginolyticus*<sup>5</sup> geassocieerd kunnen worden met de aanwezigheid van TTX.

Aangenomen wordt dat er een voedselinname relatie bestaat voor de aanwezigheid van TTX in vissen.

<sup>3</sup> Taxonomic identity of a tetrodotoxin-accumulating ribbon-worm *Cephalothrix simula* (Nemertea: Palaeonemertea): a species artificially introduced from the Pacific to Europe. Kajihara H<sup>1</sup>, Sun SC, Chernyshev AV, Chen HX, Ito K, Asakawa M, Maslakova SA, Norenburg JL, Strand M, Sundberg P, Iwata F

<sup>4</sup> <sup>4</sup> (EFSA SCER briefing note on emerging issues, prepared by united Kingdom on 30/03/2015 presented to EREN 15/04/15, Updated on 05/06/15

<sup>5</sup> Asakawa et al: Highly Toxic Ribbon Worm *Cephalothrix simula* Containing Tetrodotoxin in Hiroshima Bay, Hiroshima Prefecture, Japan *in* Toxins - 2013.



**Datum**  
9 februari 2016

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

In de literatuur wordt aangegeven dat het toxine kan worden geproduceerd door bacteriën zoals *Vibrio alginolyticus*, *V. damsela*, *Staphylococcus Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp, *Shewanella* sp.. Het toxine wordt óf geabsorbeerd door, óf hecht zich aan plankton en is hierdoor aanwezig in zeewater of sediment. Vervolgens wordt het verder opgenomen in de voedselketen. Accumulatie in vissen vindt niet plaats, behalve bij vissen die TTX zelf produceren zoals kogelvis. (Yoshikawa-Ebesu et al.,2001).

#### Inkadering in de (inter)nationale regelgeving

In de Europese wet- en regelgeving wordt de aanwezigheid van TTX in levensmiddelen niet gereguleerd. De Europese verordening 853/2004 (sectie VIII, hoofdstuk V) geeft wel aan dat visserijproducten die bio toxines, zoals ciguatoxine of spierverlamende toxines bevatten, niet in de handel mogen worden gebracht. Visserijproducten op basis van tweekleppige weekdieren, stekelhuidigen, manteldieren en mariene buikpotigen mogen wel in de handel worden gebracht, indien zij geproduceerd zijn overeenkomstig sectie VII en voldoen aan de in hoofdstuk V, punt 2, van die sectie vastgestelde normen. TTX wordt hier niet genoemd.

In Japan is door het Japanse ministerie van gezondheid en welzijn een limiet vastgesteld voor TTX van 2000 µg/kg voedsel (2,2 µg TTX equivalents/g kogelvis vlees)<sup>6,7</sup>, terwijl de Amerikaanse overheid voor TTX de nultolerantie hanteert<sup>8</sup>.

#### Beoordeling TTX

Weinig epidemiologische rapporten zijn beschikbaar; deze zijn cruciaal voor de gezondheidskundige risico's van emergent toxine. De toxiciteit van TTX bij mensen is bekend uit case reports. Voor de Nederlandse situatie zijn, voor zover ons bekend, geen rapportages beschikbaar maar internationaal onderzoek of rapportages zijn wel bekend (o.a. Bane et al. 2014).

Voor Europa is slechts één recente casus in Spanje beschreven. (Fernández-Ortega et al., 2010, Fernández-Figares et al., 2013 en Rodríguez et al., 2008). Er zijn aanwijzingen dat TTX bij herhaalde blootstelling kan leiden tot lever- en nierschade (Munday, 2014). Diverse genotoxiciteitsstudies met TTX in vitro en vivo waren allemaal negatief (Guzmán et al., 2007)

TTX is niet beoordeeld door de EFSA of JECFA en de toxicologische database voor TTX is beperkt. TTX veroorzaakt spierverlamming en blootstelling kan uiteindelijk leiden tot de dood. Er is geen antitoxine beschikbaar (Islam et al., 2011; Bane et al.,

<sup>6</sup> First report on toxicity assessment of the Lessepsian migrant pufferfish *Lagocephalus sceleratus* (Gmelin, 1789) from European waters (Aegean Sea, Greece). Katikou P, Georgantelis D, Sinouris N, Petsi A, Fotaras T. *Toxicon*. 2009 Jul; 54(1):50-5.

<sup>7</sup> Hungerford JM, Committee on Natural Toxins and Food Allergens *J AOAC Int*. 2006 Jan-Feb; 89(1):248-69

<sup>8</sup> Yakes BJ, Deeds J, White K, Degrasse SL *J Agric Food Chem*. 2011 Feb 9; 59(3):839-46.

**Datum**  
9 februari 2016

2014). De enige behandeling voor TTX intoxicatie is observatie en palliatieve zorg<sup>9</sup>.

De Hazardous Substances Data Bank (HSDB) rapporteert dat een dosis van 10 µg/kg lichaamsgewicht serieuze toxische effecten zal geven bij mensen en dat een dosis van 20 – 80 µg/kg letaal is (Klaasen, 2001, zoals geciteerd in HSDB), terwijl Bane et al. (2014) een mediane letale dosis van 8,7 µg/kg rapporteert op basis van de publicatie van Chen X.-W., Liu H.-X., Jin Y.-B., Li S.-F., Bi X., Chung S., Zhang S.-S., Jiang Y.-Y. Separation, identification and quantification of tetrodotoxin and its analogs by LC-MS without calibration of individual analogs. *Toxicol.* 2011;57:938–943. doi: 10.1016/j.toxicol.2011.03.011].

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

In de literatuur wordt bij de gerapporteerde waarden van resp. 4 µg/kg (effecten), 10 µg/kg (ernstige effecten), 20 – 80 µg/kg (letale dosis) regelmatig melding gemaakt dat bij een dosis van 4 µg/kg TTX de aard en de ernst van de effecten niet duidelijk beschreven zijn en dat het niet uit te sluiten valt dat bij lagere waarden al effecten te verwachten zijn. Uitgaande van een lowest observed adverse effect level (LOAEL) van 4 µg/kg voor TTX en een veiligheidsfactor van 30 komt een maximaal toelaatbaar gehalte in mossel- en oestervlees uit op 0,13 µg/kg. Echter bij de betrouwbaarheid van 4 µg/kg als LOAEL wordt door beschrijvingen in de literatuur de nodige vraagtekens gezet.

Uit de Voedselconsumptie peilingen (VCP's) in Nederland is (zeer) beperkte informatie over consumptie van oesters en mosselen beschikbaar.

Het EFSA CONTAM Panel heeft 400 gram vlees van schelpdieren geïdentificeerd als een geschikte schatting voor een grote portie mosselen die in Europa geconsumeerd wordt. Een portiegrootte van 400 gram mosselen (als vlees) voor een volwassen liefhebber uit Nederland is niet ongebruikelijk. Over schattingen van consumpties voor kinderen van schelpdieren heeft de EFSA geen uitspraken gedaan. Waarnemingen tonen aan dat een portie van 130 mosselvlees voor een kind van 20 kg kan voorkomen. (VCP 2007 – 2010).

Gegevens over het mogelijk uitwassen van TTX in mosselen en oesters ontbreken. In de literatuur wordt aangegeven dat het sediment verontreinigd kan zijn met TTX. (FAO rapport (no. 444), (Yoshikawa-Ebesu et al.,2001)

## **Conclusies**

Naar aanleiding van het onderzoek en de gevonden resultaten concludeert NVWA-BuRO het volgende:

- het is niet bekend waarom TTX momenteel een enkele maal wordt aangetroffen in mosselen en oesters die geteeld zijn in Europa. Mogelijk er is een relatie met klimaatverandering;
- TTX is aangetroffen in mossel- en oesterperceelen in de Oosterschelde;

<sup>9</sup> {Noguchi T., Ebesu J.S.M. Puffer poisoning: Epidemiology and treatment. *Toxin Rev.* 2001;20:1–10. doi: 10.1081/txr-100103080}

Datum  
9 februari 2016

Onze referentie  
NVWA/BuRO/2016/79

- er is nog onvoldoende duidelijkheid of er een relatie bestaat tussen de aanwezigheid van algenbloei en TTX in mosselen en oesters;
- de vorming van TTX is afhankelijk van een aantal externe factoren zoals omgevingstemperatuur en mogelijk de vorming van algenbloei. Monitoring van percelen dient risicogericht uitgevoerd te worden;
- analyse van tijdreeksen kan meer informatie opleveren over de mogelijke oorzaak van aanwezigheid van TTX in mosselen en oesters.
- een EFSA opinie voor TTX is noodzakelijk nu ook is aangetoond dat deze biotoxine in Europese levensmiddelen aanwezig is;
- studies naar het ontstaan van TTX in Europese wateren zijn noodzakelijk om indien nodig risico beoordelingen op te stellen waarna een update plaats kan vinden van wettelijke regelingen om zo de schade voor de volksgezondheid te beperken alsmede economische kosten;
- aangezien de momenteel beschikbare wetenschappelijke kennis niet toereikend is om een goed onderbouwde acute reference dose (ARfD) af te leiden is het ook niet mogelijk om een goed onderbouwd maximaal toelaatbaar gehalte in mosselen – en/of oestervlees af te leiden; Dosis responds onderzoeken zijn nodig om meer inzicht te geven in de toxiciteitsdrempel.
- de kans dat TTX in een concentratie wordt aangetroffen dat het effecten voor de volksgezondheid teweeg brengt is klein maar daarentegen is het acute effect bij een geringe blootstelling zeer ernstig tot dodelijk;
- uitgegaan wordt van een minimale dosis waarbij effecten optreden van 4 µg/kg<sup>10</sup>. Vanwege de geringe verschillen tussen de gerapporteerde doseringen en omdat de doseringen niet geverifieerd konden worden is het op dit moment niet mogelijk om een met enige betrouwbaarheid Acute Reference Dose voor TTX af te leiden;
- de waarden voor TTX waarbij toxicologische effecten van minimaal tot letaal te verwachten zijn, liggen zo dicht bij elkaar en er zijn zoveel onzekerheden dat het voorzorgsprincipe gehanteerd moet worden;
- de minimale dosis waarbij effecten optreden is 4 µg/kg lichaamsgewicht, een dosis van 10 µg/kg lichaamsgewicht geeft serieuze toxische effecten en een dosis van 1-4 mg per persoon kan letaal zijn. Gezien de geringe toxische marge en de onzekerheden dient in het belang van de volksgezondheid, tijdelijk, totdat normstelling is gerealiseerd, mosselen en oesters waarin TTX wordt aangetoond niet in de handel te worden gebracht;

<sup>10</sup> lichaamsgewicht [Katikou P., Georgantelis D., Sinouris N., Petsi A., Fotaras T. First report on toxicity assessment of the Lessepsian migrant pufferfish *Lagocephalus sceleratus* (Gmelin, 1789) from European waters (Aegean Sea, Greece) *Toxicol.* 2009;54:50-55. doi: 10.1016/j.toxicol.2009.03.012. 131].





**Datum**  
9 februari 2016

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

- er geen aanwijzingen gevonden voor risicogroepen op basis van leeftijd of geslacht. Wel zijn aanwijzingen gevonden dat de effecten van TTX-intoxicatie ernstiger zijn bij mensen met zenuwaandoeningen en/of nieraandoeningen (Bane et al., 2014);

### **Advies NVWA-BuRO**

Om volksgezondheidsrisico's te vermijden adviseert BuRO in kader van TTX om:

- een adequaat monitoringsprogramma in te stellen op zowel nationaal als internationaal (EU) niveau; Intensieve monitoring moet plaatsvinden in de productiegebieden waar TTX mogelijk aangetoond kan worden. De vorming van TTX is afhankelijk van een aantal externe factoren zoals omgevingstemperatuur en mogelijk de vorming van algenbloei. Monitoring van percelen dient risicogericht uitgevoerd te worden;
- om de mogelijke oorzaak voor de aanwezigheid van TTX in Nederlandse productiegebieden van mosselen en oesters te achterhalen dient nader onderzoek plaats te vinden waarbij een analyse van een tijdreeks (> 12 maanden) vermoedens van seizoensgebondenheid al dan niet kunnen bevestigen.
- via de Europese Commissie een EFSA opinie op te laten stellen. Vervolgens moet worden bepaald of (geharmoniseerde) maatregelen noodzakelijk zijn ter bescherming van de volksgezondheid;
- tot het moment dat er een EFSA opinie is en (geharmoniseerde) maatregelen zijn ingesteld, dienen deze visserijproducten waarin TTX is aangetroffen vanuit het voorzorgsprincipe, in de geest van de wet conform EU verordening 853/2004 niet in de handel te worden gebracht. Er is geen norm vastgesteld overeenkomstig sectie VII, hoofdstuk V, punt 2, van die sectie.

Daarnaast dient:

- optimalisering en harmonisering van effectieve analyse methoden plaats te vinden. Het is noodzakelijk om snellere en meer accuratere en betrouwbare gevalideerde identificatie methoden te ontwikkelen om professionals te helpen in het stellen van de diagnose en het uitvoeren van een behandelplan bij een TTX vergiftiging ( Silva et al. (2015);
- nader onderzoek te worden ingesteld naar de herkomst van TTX in schelpdieren (mosselen en oesters) in Nederlandse mossel- en oesterpercelen;
- nader onderzoek te worden ingesteld naar de relatie van algenbloei en de aanwezigheid van TTX;
- epidemiologisch onderzoek opgestart te worden zodat een zorgprofessional een correcte diagnose kan stellen alsmede een behandelplan kan starten. Ook zijn



deze studies noodzakelijk om indien nodig risico beoordelingen op te stellen waarna een update plaats kan vinden van wettelijke regelingen om zo de schade voor de volksgezondheid te beperken en economische kosten.

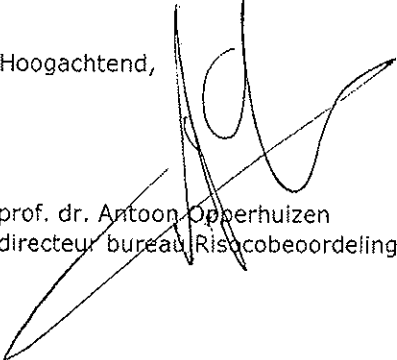
**Datum**  
9 februari 2016

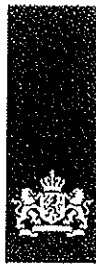
**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

### **Wat er verder nog gaat gebeuren**

NVWA, RIKILT alsmede BuRO zetten het onderwerp op de internationale agenda. Na het uitbrengen van een EFSA opinie zal BuRO nagaan of een herziening/actualisering van dit voorlopige advies noodzakelijk is.

Hoogachtend,

  
prof. dr. Antoon Opperhuizen  
directeur bureau Risicobeadeling & onderzoeksprogrammering



## Bijlage

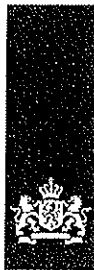
**Datum**  
9 februari 2016

Frontoffice voedsel-en productveiligheid: 'beoordeling tetrodotoxines in schelpdieren', dd. 23 oktober 2015.

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

## Literatuur

1. Taxonomic identity of a tetrodotoxin-accumulating ribbon-worm *Cephalothrix simula* (Nemertea: Palaeonemertea): a species artificially introduced from the Pacific to Europe. Kajihara H<sup>1</sup>, Sun SC, Chernyshev AV, Chen HX, Ito K, Asakawa M, Maslakova SA, Norenburg JL, Strand M, Sundberg P, Iwata F.
2. EFSA SCER briefing note on emerging issues, prepared by united Kingdom on 30/03/2015 presented to EREN 15/04/15, Updated on 05/06/15.
3. Asakawa et al: Highly Toxic Ribbon Worm *Cephalothrix simula* Containing Tetrodotoxin in Hiroshima Bay, Hiroshima Prefecture, Japan *in* Toxins - 2013.
4. Yoshikawa-Ebesu et al.,2001.
5. First report on toxicity assessment of the Lessepsian migrant pufferfish *Lagocephalus sceleratus* (Gmelin, 1789) from European waters (Aegean Sea, Greece). Katikou P, Georgantelis D, Sinouris N, Petsi A, Fotaras T. *Toxicon*. 2009 Jul; 54(1):50-5.
6. Hungerford JM, Committee on Natural Toxins and Food Allergens J AOAC Int. 2006 Jan-Feb; 89(1):248-69.
7. Yakes BJ, Deeds J, White K, Degrasse SL J Agric Food Chem. 2011 Feb 9; 59(3):839-46.
8. Bane et al. 2014.
9. Fernández-Ortega et al., 2010.
10. Fernández-Figares et al. 2013.
11. Rodríguez et al., 2008.
12. Munday, 2014.
13. Guzmán et al., 2007.
14. Islam et al., 2011.
15. Noguchi T., Ebesu J.S.M. Puffer poisoning: Epidemiology and treatment. *Toxin Rev*. 2001;20:1-10. doi: 10.1081/TXR-100103080.
16. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).



**Datum**  
9 februari 2016

17. Klaasen, 2001, zoals geciteerd in HSDB.
18. Chen X.-W., Liu H.-X., Jin Y.-B., Li S.-F., Bi X., Chung S., Zhang S.-S., Jiang Y.-Y. Separation, identification and quantification of tetrodotoxin and its analogs by LC-MS without calibration of individual analogs. *Toxicon*. 2011;57:938-943. doi: 10.1016/j.toxicon.2011.03.011].
19. Voedselconsumptie peilingen (VCP 2007 – 2010).
20. FAO rapport (no. 444).
21. Lichaamsgewicht [Katikou P., Georgantelis D., Sinouris N., Petsi A., Fotaras T. First report on toxicity assessment of the Lessepsian migrant pufferfish *Lagocephalus sceleratus* (Gmelin, 1789) from European waters (Aegean Sea, Greece) *Toxicon*. 2009;54:50-55. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.03.012. 131.
22. Silva et al. (2015).

**Onze referentie**  
NVWA/BuRO/2016/79

**Zie verder literatuurlijst bijgesloten bij de frontoffice beoordeling RIVM/RIKILT.**