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/2013/11491

Datum
11 november 2013

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering
Aan de inspecteur-generaal van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit met een afschrift aan de directeuren VGP-VWS en PAV-EZ

Advies versleping antiparasitaire middelen

Aanleiding

Antiparasitaire middelen, eveneens ontwormingsmiddelen genoemd, worden aan landbouwhuisdieren naast individuele toediening ook toegediend via gemedicineerd diervoeder. Na de bereiding van een charge gemedicineerd voer kan een volgende partij verontreinigd raken met een lage concentratie van het geneesmiddel doordat resten van de vorige partij in de productlijn achter zijn gebleven. Dit proces wordt "versleping" genoemd. De concentratie van het geneesmiddel dat onbedoeld in een partij diervoeder terechtkomt kan worden verminderd door zogeheten spoelcharges toe te passen. Lage concentraties van geneesmiddelen in diervoeder kunnen problematisch zijn omdat de afnemer vaak niet weet dat er een actieve stof in het voer zit. Ten eerste worden daardoor wachttijden voor de slacht na deze onbedoelde toediening van het middel niet in acht genomen en daardoor kan er mogelijk een niet toegestane dosis van het geneesmiddel in het vlees terecht komen. Ten tweede, in het geval dat het voer voor een andere diersoort bedoeld is dan waarvoor het geneesmiddel is toegelaten, dan wordt het middel onbedoeld gegeven aan dieren waarvoor dat niet is geoorloofd. Ten derde worden dieren aan een lage concentratie antiparasitaire middel blootgesteld waardoor de kans ontstaat op resistentie tegen het middel.

Op dit moment tolereert de NVWA een verslepingspercentage van 5% voor de in Nederland gebruikte antiparasitaire middelen ivermectine en flubendazol. Dat percentage is niet berekend op basis van meetgegevens met als doel de bovengenoemde negatieve effecten te voorkomen, maar is een arbitraire grens, bij gebrek aan kennis die nodig is voor onderbouwing.

Ondernomen acties

De Hoofdinspecteur Divisie Consument & Veiligheid heeft de Directeur Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd om advies over de tolerantie van versleping van antiparasitaire middelen en om onderbouwing van een te noemen percentage versleping waarbij de risico's aanvaardbaar zijn.

Naar aanleiding van dit verzoek heeft BuRO het Front-Office RIVM-RIKILT verzocht de relevante wetenschappelijke informatie te verzamelen en daarover te rapporteren. Op grond van deze informatie en met behulp van een eigen aanvullend literatuur onderzoek is BuRO tot het onderstaande advies gekomen.

Conclusies
Wanneer doeldieren zonder wachttijd geslacht worden na het eten van diervoeder met een verslepingsconcentraties van meer dan 2,5% bestaat er een kans dat de maximum residue level (MRL) van antiparasitaire middelen in vlees overschreden wordt. Voor niet-doeldieren is geen MRL vastgesteld. Per definitie is er dan bij toediening van verslepingsconcentraties van antiparasitaire middelen sprake van een niet wettelijk toegestaan residu, wanneer dit in vlees bestemd voor consumptie kan worden aangetoond. Wettelijk gezien is er daarom voor diervoeder voor niet-doeldieren sprake van nultolerantie. Daaraan kan alleen worden voldaan door versleping naar niet-doeldieren niet toe te staan.
Meer duidelijkheid over de kans op resistentievorming van parasieten door blootstelling aan suboptimale doseringen van wormmiddelen kan worden verkregen door naar dat onderwerp onderzoek te laten uitvoeren. Indien nodig moet het verslepingspercentage bijgesteld worden als onderzoek aantoont dat de risico's van resistentievorming onvoldoende worden beheerst.

Advies NVWA-BuRO

- ***Aan de inspecteur-generaal van de NVWA***

Op grond van de op dit moment bekende wetenschappelijke informatie over de gevolgen van blootstelling aan lage concentraties antiparasitaire middelen worden de volgende maatregelen voorgesteld om de risico's daarvan te verminderen.

1. Een verslepingspercentage van maximaal 2,5% te tolereren voor flubendazol en ivermectine in diervoeder voor doeldieren.
2. Betreffende versleping naar diervoeder voor niet-doeldieren zijn er twee opties: 1) Dit niet toe te staan omdat het wettelijk niet in niet-doeldieren aanwezig mag zijn, of 2) Parallel aan de regelgeving voor coccidostatica een verlaagd verslepingspercentage van maximaal 1% te tolereren.
3. Versleping van antiparasitaire middelen naar voer dat andere medicijnen bevat te voorkomen door op een productielijn eerst niet-gemedicineerd voer te laten fabriceren.

Hoogachtend,

Dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
11 november 2013

Onze referentie
NVWA/BuRO/2013/11491

Bijlage 1

Advies versleping antiparasitaire middelen

Aanleiding

Antiparasitaire oftewel ontwormings -middelen worden net zo als antibiotica en andere diergeneesmiddelen via het voer toegediend. Om gemedicineerd diervoeder te maken wordt een premix met daarin een hoge concentratie van de actieve stof door een gewone charge voer gemengd. Wanneer met dezelfde apparatuur een volgende charge voer geproduceerd wordt, is enige mate van verontreiniging van de partij die geen medicijn zou moeten bevatten, aangeduid met de term "versleping", onvermijdelijk. Dit probleem kan met behulp van zogeheten "spoelcharges" tegengegaan worden. Deze spoelcharges moeten óf vernietigd worden óf gebruikt worden bij de aanmaak van een volgende charge gemedicineerd voer. Dit leidt echter tot hogere kosten voor de producent die daarom de aanmaak van spoelcharges zoveel mogelijk beperkt. Dientengevolge is de vraag hoeveel versleping kan worden toegestaan. De NVWA tolereert op dit moment een versleping van 5% van de therapeutische dosis. Dit percentage is echter niet door een risicobeoordeling onderbouwd en wordt op die grond aangevochten door de diervoederindustrie.

Omdat diervoeder dat door versleping medicijnen bevat niet als zodanig wordt aangemerkt, weet de veehouder niet dat zijn dieren blootgesteld worden aan een lage dosis van een actieve stof. Na toediening van antiparasitaire middelen worden wachttijden voor de slacht aangehouden om te voorkomen dat dierlijke producten teveel residuen van de betreffende middelen bevatten. Overschrijding van de maximaal toegestane hoeveelheid zou ook kunnen plaatsvinden als dieren na consumptie van voer met een verslepingsconcentratie aan antiparasitaire middelen, worden geslacht zonder een effectieve wachttijd aan te houden. Wanneer na gemedicineerd diervoeder voor de ene diersoort, gewoon voer voor een andere soort geproduceerd wordt kan het gebeuren dat dieren waarvoor de betreffende actieve stof niet is toegestaan dergelijk voer wel toegediend krijgen. Versleping van een wormmiddel naar een partij die een ander diergeneesmiddel bevat, is ongewenst omdat er interacties tussen die middelen kunnen optreden.

De Hoofdinspecteur Divisie Consument & Veiligheid heeft de Directeur Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering om advies gevraagd over bovengenoemde risico's verbonden aan de versleping van antiparasitaire middelen.

Vragen die zijn gesteld

De Hoofdinspecteur Divisie Veterinair en Import heeft de volgende vragen gesteld:

1. Wat zijn de risico' s bij over- of onderdosering van voormengsels met antiparasitaire middelen voor de verwerking in diervoeders?
2. Wat zijn de risico' s bij versleping of kruiscontaminatie van geringe hoeveelheden in een ander voer?

3. Zijn er risico's als na een met antibiotica gemedicineerd voer een voer met antiparasitaire middelen wordt geproduceerd, en omgekeerd; Kunnen de middelen elkaar beïnvloeden?
4. Wat zijn de risico's voor milieu van residuen van antiparasitaire middelen in de mest?
5. In de gebruiksaanwijzing staat dat het door te pelletiseren voer gemengd mag worden; Kan het ook in kruimelvoer en hoe homogeen is dit dan nog? In hoeverre heeft hittebehandeling bij pelletiseren invloed op de werkzaamheid?
6. Zijn er contra-indicaties met andere additieven bekend?
7. Is er voor feedmix met ontwormingsmiddelen een maximale toelaatbare verslepingsgrens te bepalen? Het kan zijn dat feedmix door verschillende firma' s worden geproduceerd. Mogelijk dat er verschillende dragers worden gebruikt. Van bepaalde dragers is bekend dat de een meer plakkend vermogen heeft dan de andere, en daardoor deze meer of minder kan verslepen in een ander product.

Aanpak

Naar aanleiding van de vragen van de hoofdinspecteur zijn ad-hoc vragen gesteld aan het Front-Office RIVM-RIKILT. Het RIVM heeft in samenwerking met andere partijen, te weten het Centraal Veterinair Instituut, Bureau Diergeneesmiddelen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Gezondheidsdienst voor Dieren en de Faculteit Diergeneeskunde, deze vragen beantwoord en een inventarisatie opgesteld naar aanleiding van de ad-hoc vragen (bijlage 1). In Nederland worden alleen de antiparasitaire middelen ivermectine en flubendazol met behulp van gemedicineerd diervoeder toegediend. Er is via de mail en telefonisch contact geweest met Valerie Vandenberge van het Instituut voor Landbouw en Visserij onderzoek te Melle, België, over versleping van flubendazol in kippen. Het rapport van het RIVM beperkt zich daarom tot deze middelen. Een eerdere versie van dit advies is voor peer-review voorgelegd aan een medewerker van het RIVM die niet bij het opstellen van het onderliggende rapport betrokken was en aan een deskundige van BuRO. Verder is commentaar ontvangen van RIVM medewerkers die aan het rapport hadden bijgedragen, de vraagstellers en medewerkers van de ministeries van VWS en EL&I.

Resultaten

Risico karakterisatie en inventarisatie

Diergezondheid

Voor doeldieren vormen de zeer lage verslepingsconcentraties geen risico. De productie van een volgende charge gemedicineerd voer direct na een eerdere zou de uiteindelijk concentratie kunnen verhogen tot de therapeutische plus de verslepingsconcentratie. Hiervan zijn geen toxicologische gevolgen te verwachten bij de doeldieren.
Van de niet-doeldieren zijn honden bijzonder gevoelig voor ivermectine. Voor vissen, schildpadden en andere waterorganismen en voor bepaalde soorten vogels zijn zowel ivermectine als flubendazol zeer toxisch.

Het is niet duidelijk of schadelijke effecten al kunnen optreden bij een verslepingsconcentratie van 5% of minder van de therapeutische dosis van een doeldier. Daarnaast moet verontreiniging van oppervlaktewater met ivermectine en flubendazol vermeden worden. Desondanks zijn dit voornamelijk theoretisch risico's. Wormmiddelen worden het meest frequent bij varkens toegepast. Over productielijnen waar varkensvoeder wordt geproduceerd, wordt in de praktijk geen voeder voor honden, schildpadden of waterorganismen geproduceerd. Daarom zullen de productielijnen van voeder voor verschillende diersoorten in het algemeen gescheiden zijn en in die gevallen bestaat er geen kans op kruisversleping. Ieder risico kan vermeden worden door formeel versleping van antiparasitaire middelen naar voer bestemd voor niet-doeldieren niet te tolereren.

Interacties farmacologisch actieve stoffen
Over interacties tussen antiparasitaire middelen en andere diergeneesmiddelen is weinig bekend. Mede daarom wordt bij veel preparaten uit voorzorg een vermelding gemaakt dat deze niet vermengd mogen worden met andere diergeneesmiddelen. Uit de weinige literatuur die op dit terrein beschikbaar is, kan opgemaakt worden dat interacties niet uitgesloten kunnen worden, maar het is niet goed mogelijk hier algemene conclusies aan te verbinden. Zowel voor ivermectine als voor flubendazol zijn farmacologische interacties met andere diergeneesmiddelen bekend. Daarom lijkt het af te raden onnodig antiparasitaire middelen terecht te laten komen in voer waar andere medicijnen doorheen zijn gemengd.

Resistentievorming
Inductie van resistentie tegen antiparasitaire middelen van lagere eukaryoten als gevolg van blootstelling daaraan is uit de literatuur bekend. Er is onvoldoende informatie beschikbaar om te kunnen voorspellen of verslepingsconcentraties antiparasitaire middelen al resistentie daartegen kunnen induceren. Lage in vitro concentraties van ivermectine veroorzaakten resistentie in experimenten van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht, maar het is niet duidelijk of 5% versleping dat effect al teweeg kan brengen. Onderdosering stimuleert de overdracht van resistentie op de opeenvolgende generaties, maar ook voor overdracht is het niet duidelijk of versleping daarbij een rol van betekenis speelt.

Residuen in dierlijke producten
De residugehalten van diergeneesmiddelen in vlees voor menselijke producten zijn aan een maximum, de maximum residue limit (MRL), gebonden. Flubendazol wordt ook gebruikt in de humane geneeskunde als ontwormingsmiddel in een dosering die de waarden die door consumptie van vlees bereikt kunnen worden ver overschrijdt. Voor Ivermectine heeft de European Medicines Agency een MRL afgeleid van een ADI (acceptable daily intake) die berekend is op basis van een NOEL (no observed effect level) in muizen, waarbij een factor 100 als veiligheidsmarge is aangehouden. Om te voorkomen dat deze MRL overschreden wordt zijn er voor diergeneesmiddelen wachttermijnen ingesteld, die de tijd bepalen die er minimaal tussen het toedienen van het middel en de slacht moet verstrijken. Wanneer de dosering en de wachttermijnen juist zijn toegepast zullen de residugehalten de MRL niet overschrijden en zijn er geen risico's voor de consument.

Wanneer doeldieren voer met verslepingsconcentraties diergeneesmiddelen consumeren, is de veehouder daarvan doorgaans niet op de hoogte en worden wachttermijnen niet toegepast. De berekeningen van het RIVM tonen aan dat er kans is op overschrijding van de MRL van ivermectine als gevolg van 2,5% versleping. Volgens een vergelijkbare berekening is er geen overschrijding van de MRL bij 2,5% versleping van flubendazol in varkens, maar wel in kippen. Deze berekeningen zijn bewust met ruime veiligheidsmarges uitgevoerd. Nadat het rapport van het RIVM is uitgekomen is er een publicatie verschenen met meetgegevens over residuen in eieren na toediening van 2,5%, 5% en 10% van de therapeutische dosis van flubendazol (Vandenberge et al., 2012). De MRL voor flubendazol werd bij geen van deze concentraties overschreden. Ook in het vlees van vleeskuikens werd de MRL bij blootstelling aan deze lage doseringen niet overschreden (Vandenberge, persoonlijk communicatie). Daaruit kan geconcludeerd worden dat de berekeningen van het RIVM inderdaad een grote veiligheidsmarge hebben aangehouden. Alles bijeen genomen lijkt daarom een verslepingspercentage van 2,5% van de therapeutische dosis voor antiparasitaire middelen in diervoeder bestemd voor doeldieren veilig.

Er zijn geen MRL's vastgesteld voor de aanwezigheid van antiparasitaire middelen in vlees van niet-doeldieren die aan verslepingsconcentraties zijn blootgesteld. Omdat er geen gegevens zijn over de uitscheiding ivermectine en flubendazol in niet-doeldieren, is het niet mogelijk een schatting te maken van de uiteindelijke residugehalten in vlees van niet-doeldieren die voer gegeten hebben met 2,5% van de therapeutische dosis die geldt voor een andere diersoort. Formeel kunnen eventuele risico's voor de consument die verbonden zijn aan het eten van dergelijk vlees kunnen daarom niet beoordeeld worden. Echter, er is weinig reden om aan te nemen dat de accumulatie van antiparasitaire middelen in vlees van niet-doeldieren sterk verschilt van die in doeldieren. Wettelijk gezien mogen deze middelen niet in niet-doeldieren aanwezig zijn. Hoewel daarom vanuit het gezichtspunt van het risico voor de consument voor niet-doeldieren eveneens een percentage van 2,5% zou kunnen worden aangehouden, lijkt nul-tolerantie vereist. In het geval van coccidostatica wordt in de vigerende regelgeving een verslepingspercentage van 1 % aangehouden. In parallel daarmee zou eenzelfde percentage voor niet-doeldieren ook voor ivermectine en flubendazol aangehouden kunnen worden.

Conclusies

Antwoorden op de vragen van de hoofdinspecteur

1. *Wat zijn de risico' s bij over- of onderdosering van feedmix wormmiddelen?*
   Er zijn geen risico's verbonden aan onderdosering of een beperkte overdosering van doeldieren met antiparasitaire middelen.
2. *Wat zijn de risico' s bij versleping/ kruiscontaminatie van geringe hoeveelheden in een ander voer?*
   Voor zover op dit moment bekend zijn er alleen mogelijke risico's voor honden en vissen wanneer deze aan verslepingsconcentraties van antiparasitaire middelen worden blootgesteld.

3. *Zijn er risico's als na een met antibiotica gemedicineerd voer een voer met wormmiddelen wordt geproduceerd, en omgekeerd; Kunnen de middelen elkaar beïnvloeden?*
   Voor preparaten met antiparasitaire middelen wordt doorgaans vermeld: "Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen" Er is echter onvoldoende informatie om te kunnen concluderen dat antiparasitaire middelen en antibiotica al dan niet onverenigbaar zijn.
4. *Wat zijn de risico's voor milieu van residuen van wormmiddelen in de mest?*
   Er zijn mogelijk risico's voor vissen en andere waterorganismen ten gevolge van lage concentraties antiparasitaire middelen. Als dergelijk middelen via de mest in het water terechtkomen, kunnen negatieve gevolgen niet worden uitgesloten. Het is echter niet mogelijk op grond van de beschikbare gegevens een goede voorspelling te doen van de gevolgen als mest van met antiparasitaire middelen gemedicineerde doeldieren, in water terechtkomt.
5. *In de gebruiksaanwijzing staat dat het wormmiddel door te pelleteren voer gemengd mag worden; kan het ook in kruimelvoer en hoe homogeen is dit dan nog? In hoeverre heeft hittebehandeling bij pelleteren invloed op de werkzaamheid?*
   Er is onvoldoende informatie om een uitspraak te kunnen doen over hoe homogeen antiparasitaire middelen in gepelleteerd kruimelvoer verdeeld zijn. De effectiviteit van de middelen vermindert niet als gevolg van blootstelling aan verhoogde temperaturen tijdens het pelleteren.
6. *Zijn er contra-indicaties met andere additieven bekend?*
   Hoewel er steevast tegen het vermengen van antiparasitaire middelen en andere diergeneesmiddelen gewaarschuwd wordt, zijn er geen bewezen, negatieve interacties bekend.
7. *Is er voor feedmix met antiparasitaire middelen een maximale toelaatbare verslepingsgrens te bepalen? Het kan zijn dat feedmix door verschillende firma' s worden geproduceerd. Mogelijk dat er verschillende dragers worden gebruikt. Van bepaalde dragers is bekend dat de één meer plakkend vermogen heeft dan de ander, en daardoor deze meer of minder kan verslepen in een ander product.*
   Er zijn verscheidene overwegingen voor het vaststellen van een maximale toelaatbare verslepingsgrens voor antiparasitaire middelen. Uit het bovenstaande blijkt dat een verslepingspercentage van 2,5% veilig getolereerd kan worden. Het is te verwachten dat de productiemethoden de mate van versleping beïnvloeden. Het is echter de verantwoordelijkheid van de producent aan dit of een eventueel ander vast te stellen maximum te voldoen.

Nader onderzoek
Een aantal vragen kon niet beantwoord worden omdat de wetenschappelijke informatie daarvoor ontbreekt. De meest relevante is de kans dat de parasieten resistentie ontwikkelen tegen de diergeneesmiddelen die gebruikt worden om hen te bestrijden, in het bijzonder bij blootstelling aan zeer lage concentraties. Overwogen kan worden dergelijk onderzoek te laten verrichten.

Paraaf

Dr. Antoon Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Referenties

W. Mennes (coördinator) RIVM-RIKILT Front Office Voedselveiligheid Inventarisatie voor risicobeoordeling inzake aanwezigheid van versleepte ontwormingsmiddelen in diervoeder.

V. Vandenberge, E. Delezie, P. Delahaut, G. Pierret, P. De Backer, E. Daeseleire and S. Croubels, 2012 Transfer of flubendazole and tylosin at cross contamination levels in the feed to egg matrices and distribution between egg yolk and egg white. Poultry Science, Vol. 91, No. 5, p. 1248-1255.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
11 november 2013

Onze referentie
NVWA/BuRO/2013/11491

Bijlage 2

Rapport van het RIVM/RIKILT/DLO/.....