Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
Ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Inspecteur-Generaal van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

over het gebruik van pijnstillers en/of antibiotica in de roodvleesketen in Nederland: chemische voedselveiligheid en dierenwelzijn.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

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

Contact
risicobeoordeling@nvwa.nl

Datum
12 oktober 2026

Onze referentie
2026-010081960

Advies van BuRO

Runderen en andere dieren mogen niet naar de slacht vervoerd worden als zij ziek zijn of letsel hebben. Daarnaast moet, als diergeneesmiddelen toegediend zijn, de wachttijd verstreken zijn. Toch worden deze dieren soms vervoerd naar het slachthuis. Hierdoor kan het vlees of de organen van deze dieren residuen van deze middelen bevatten. De consument kan blootgesteld worden aan deze residuen door de consumptie van vlees of organen. Daarnaast kan het welzijnsproblemen voor de dieren opleveren. Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) heeft de risico's voor de gezondheid van de consument en het dierenwelzijn onderzocht en komt met de volgende adviezen.

Aan de Inspecteur-Generaal van de NVWA:

- Zie toe op juist gebruik van medicatie in alle stappen van de keten, zowel vanuit het oogpunt van dierenwelzijn, diergezondheid, voedselveiligheid als antimicrobiële resistentie ontwikkeling.
- Onderzoek de motivatie van veehouders waarom zij zich niet houden aan de wettelijke voorschriften met betrekking tot het toedienen van medicatie aan hun dieren.
  - Neem daarin de transportwaardigheid en onderliggende dierziektes mee.
  - Gebruik de resultaten van het onderzoek bij de invulling van het toezicht.
- Gebruik de maximaal veilige indicatorresidugehalten voor vlees (Tabel 2) en nier (Tabel 3) uit deze risicobeoordeling om de risico's voor de gezondheid van de consument in te schatten wanneer een stof aangetroffen wordt waarvoor geen maximum residulimiet (MRL) is afgeleid.

Hoogachtend,

Prof. dr. Dick T.H.M. Sijm

Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Aanleiding

De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) ontvangt signalen dat runderen, die mogelijk niet geschikt zijn om getransporteerd te worden, mogelijk (clandestien) pijnstillers en/of antibiotica krijgen toegediend zodat deze dieren alsnog naar het slachthuis gebracht kunnen worden. Een niet-transportwaardig rund wordt daardoor blootgesteld aan de gevaren van transport. Deze gevaren verergeren als het dier onvoldoende pijnstilling krijgt of wanneer pijnstilling uitgewerkt raakt. Hierdoor kan vermijdbaar lijden optreden of bestaand lijden verergeren.

Uit verschillende onderzoeken door onder andere de NVWA blijkt dat het vlees of organen van runderen en ook het vlees of de organen van varkens, geiten, schapen en paarden residuen van diergeneesmiddelen kan bevatten; specifiek residuen van antibiotica en pijnstillers. Wanneer dit vlees of deze organen vervolgens gegeten worden door de consument, leidt het mogelijk tot risico's voor de gezondheid.

Onderzoeksvragen en antwoorden

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) van de NVWA heeft, op eigen initiatief, besloten om twee onderzoeksvragen te beantwoorden. Deze worden hieronder gesteld en beantwoord. De onderbouwing van de antwoorden staat in het vervolg van het advies.

1. Leidt de consumptie van roodvlees dat residuen van pijnstillers of antibiotica bevat tot een risico voor de gezondheid van de consument?

Antibiotica en pijnstillers waarvoor een maximum residulimiet (MRL) is vastgesteld

In vlees van geiten en schapen en nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden worden residuen van antibiotica en/of pijnstillers aangetroffen. Er is geen risico voor de gezondheid van de consument als de gehalten kleiner zijn dan de maximum residulimiet (MRL) voor de betreffende stof-dier-combinatie.

Daarentegen is er mogelijk een risico voor de gezondheid van de consument wanneer de aangetroffen gehalten groter zijn dan de MRL. Dit is het geval bij 2,5% van de onderzochte runder- en varkensnieren.

Daarnaast dragen (ook lage) antibiotica gehalten in het algemeen bij tot de ontwikkeling van resistente bacteriën, wat een risico vormt voor de volksgezondheid.

Antibiotica en pijnstillers waarvoor GEEN MRL is vastgesteld

Gemeten indicatorresidugehalten in vlees van geiten en schapen en nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden overschrijden de door BuRO berekende veilige gehalten niet. Er is geen sprake van een risico voor de gezondheid van de consument.

Dit geldt niet voor de aanwezigheid van (oxy)fenylbutazonresiduen in roodvlees. Voor fenylbutazon kon geen drempelwaarde worden vastgesteld omdat theoretisch elke blootstelling tot een nadelig gezondheidseffect kan leiden en daarmee een gezondheidsrisico betekent voor de consument.

2. Wat zijn de dierenwelzijnsrisico's voor runderen die pijnstillers toegediend krijgen met als doel het dier te kunnen transporteren?

Transport van niet-transportwaardige runderen vormt een dierenwelzijnsrisico. Eerder is door BuRO (2022) geschat dat 0,05% tot 5% van de afgemolken melkkoeien met een slechte conditie afgevoerd wordt, ondanks ongeschiktheid

voor transport. Bij deze dieren kunnen tijdens transport verschillende verwondingen ontstaan of verergeren. Deze dieren kunnen daardoor extra lijden als onvoldoende pijnstilling wordt toegediend, of als de pijnstilling niet lang genoeg werkt.

Runderen met gezondheidsproblemen krijgen soms pijnstillers toegediend en dit lijkt met name het geval bij runderen die voor de slacht gezond lijken en dat na de slacht niet blijken te zijn. Hoewel de dataset voor andere diersoorten beperkt was, lijken ook varkens, schapen, geiten en paarden ongeregistreerde medicatie toegediend te krijgen voordat ze naar het slachthuis vervoerd worden.

Bovendien wordt vaak salicylzuur gevonden, een pijnstiller die relatief snel uit het bloed verdwijnt. Verder onderzoek naar de redenen van toediening en de gezondheidsstatus van landbouwhuisdieren en paarden is van belang om risico's voor dierenwelzijn te kunnen bepalen.

Aanpak

Om de eerste onderzoeksvraag te beantwoorden heeft BuRO een risicobeoordeling uitgevoerd op basis van de vier stappen van de risicobeoordeling zoals gedefinieerd in de Codex Alimentarius. Voor meer details over de algemene risicobeoordelingsmethodiek van chemische stoffen in levensmiddelen en diervoeder van BuRO wordt verwezen naar de website van NVWA-BuRO. Voor details over de specifieke aanpak van deze risicobeoordeling wordt verwezen naar de onderbouwing van dit advies.

Om de tweede onderzoeksvraag te beantwoorden worden in dit stuk kort de meest relevante bevindingen uit het advies van BuRO (2022) over de transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien aangehaald. Hiervoor is geen nieuwe risicobeoordeling uitgevoerd. Daarnaast heeft BuRO in twee datasets het verband geanalyseerd tussen de gezondheidsstatus van runderen bij slachting en de aanwezigheid van residuen van pijnstillers en antibiotica. Hiermee probeert BuRO inzicht te krijgen in de vraag of deze middelen mogelijk ingezet worden om niet-transportwaardige runderen alsnog te vervoeren. Eén van de datasets bevatte ook data over geiten, schapen, varkens en paarden. Deze gegevens zijn meegenomen als eerste indicatie van aanwezigheid van residuen in deze diersoorten. De aanwezigheid zou kunnen wijzen op het transporteren van dieren die mogelijk niet geschikt zijn voor transport.

De inhoud van deze risicobeoordeling is onderworpen aan een externe peer-review.

Afbakening

De eerste onderzoeksvraag is gericht op het publieke belang voedselveiligheid en is alleen gericht op residuen van pijnstillers en antibiotica. De keuze voor deze twee stofgroepen is tweeledig. Allereerst heeft het toedienen van pijnstilling een direct effect en maskeert het mogelijke gezondheidsproblemen van dieren. Daarnaast kan blootstelling aan lage gehalten antibiotica leiden tot resistentievorming. De nadruk ligt op runderen, varkens, geiten, schapen en paarden. Pluimvee wordt buiten beschouwing gelaten, omdat deze dieren niet individueel met diergeneesmiddelen behandeld worden. Mogelijke risico's voor de voedselveiligheid als gevolg van een onderliggende infectie of een andere ziekte worden niet beoordeeld.

De tweede onderzoeksvraag is gericht op het publieke belang dierenwelzijn en richt zich hoofdzakelijk op runderen (afgemolken melkkoeien), omdat de

transportwaardigheid van melkkoeien in een eerdere risicobeoordeling is behandeld. In die beoordeling is aanbevolen nader onderzoek te doen naar het gebruik van pijnstillers ter maskering van niet-transportwaardigheid. Voor de overige diersoorten (varkens, schapen, geiten) is wel onderzocht of er medicatie is toegediend, maar is in deze fase nog geen welzijnsrisicobeoordeling uitgevoerd. Ook is geen onderzoek gedaan naar de motivatie van dierhouders om medicatie toe te dienen en dieren vervolgens te transporteren, waardoor niet bekend is of deze dieren bewust op transport zijn gezet. De verkregen informatie wordt hier als signaal gegeven.

Bevindingen: Chemische voedselveiligheid

Welke wetgeving is van toepassing?

Voor de residuen van toegelaten diergeneesmiddelen bij voedselproducerende dieren zijn volgens Verordening (EG) nr. 470/2009 en Verordening (EU) nr. 37/2010 maximum residulimieten (MRLs) vastgesteld of is vastgesteld dat MRLs niet noodzakelijk zijn. De MRL is gebaseerd op een indicatorresidu. Een indicatorresidu is een residu waarvan het gehalte in een bekende relatie staat tot het totale residugehalte in een eetbaar weefsel. Het indicatorresidu kan het oorspronkelijke diergeneesmiddel zijn of een metaboliet of combinatie van de oorspronkelijke stof en metaboliet(en).

Voedselproducerende dieren mogen alleen diergeneesmiddelen toegediend krijgen als voor de werkzame stoffen een MRL is vastgesteld, of wanneer bepaald is dat deze limiet niet nodig is.

Bij het vaststellen van een MRL voor diergeneesmiddelen wordt onder andere rekening gehouden met de gezondheidskundige grenswaarde van een stof. Dit betekent dat een MRL overschrijding van een diergeneesmiddel mogelijk kan leiden tot een risico voor de consument.

Gevareninventarisatie: Welke stoffen zijn aangetroffen?

Uit verschillende Nederlandse onderzoeken blijkt dat vlees of nieren van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden residuen van antibiotica en/of pijnstillers kunnen bevatten. De volgende groepen stoffen zijn gevonden:

- Antibiotica: ampicilline, chlooramfenicol, oxytetracycline, tetracycline en tylvalosine.
- Pijnstillers: carprofen, diclofenac, (oxy)fenylbutazon, firocoxib, flunixine, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, paracetamol, salicylzuur en tolfenaminezuur.

Voor meer details naar de achtergrond van de onderzoeken wordt verwezen naar Bijlage 6.3. Daarnaast geeft Tabel 5 in de onderbouwing van dit advies een overzicht van de MRLs voor de bovengenoemde stoffen.

Gevarenkarakterisatie: Wat zijn de gezondheidskundige grenswaardes?

Tabel 1 geeft een overzicht van de gezondheidskundige grenswaardes (acceptable daily intake; ADI) die per stof zijn afgeleid. Voor nadere details met betrekking tot de toxicokinetiek en -dynamiek per individuele stof wordt verwezen naar de onderbouwing van dit advies.

Tabel 1 Een overzicht van de gezondheidskundige grenswaardes die afgeleid zijn voor verschillende antibiotica en pijnstillers die worden aangetroffen in producten van dierlijke oorsprong.

Stofgroep	Stof	ADI (µg/kg lichaamsgewicht per dag)
Antibiotica	Ampicilline	NA[a]
	Chlooramfenicol	NA
	Oxytetracycline	3[b]
	Tetracycline	
	Tylvalosine	2,07[b]
Pijnstillers	Carprofen	10[c]
	Diclofenac	0,5[cd]
	(Oxy)fenylbutazon	NA
	Firocoxib	0,215[c]
	Flunixine	6[c]
	Ibuprofen	NA
	Ketoprofen	5[c]
	Meloxicam	1,25[c]
	Paracetamol	50[d]
	Salicylzuur	6,3[d]
	Tolfenaminezuur	10[c]

[a] Niet aanwezig: Een gezondheidskundige grenswaarde is door de Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of andere toelatingsautoriteiten niet afgeleid. Specifiek voor ampicilline geldt dat CVMP de minimale dosis van 6 µg penicilline als gezondheidskundige grenswaarde gebruikt. Dit is de minimale dosis die nodig is om een allergische reactie te veroorzaken. [b] Gebaseerd op microbiologische effecten. [c] Gebaseerd op toxicologische effecten. [d] Gebaseerd op farmacologische effecten.

Blootstellingsschatting: Wordt een MRL overschreden?

Antibiotica en pijnstillers waarvoor een MRL is vastgesteld

Van de 522 onderzochte rundernieren bevat één nier (0,2%) een oxytetracyclinegehalte groter dan de MRL, bevat één nier (0,2%) een tetracyclinegehalte groter dan de MRL, bevatten drie nieren (0,6%) een ketoprofengehalte groter dan de MRL en bevatten acht nieren (1,5%) een meloxicamgehalte groter dan de MRL.

Van de 170 onderzochte varkensnieren bevat één nier (0,6%) een ampicillinegehalte groter dan de MRL en bevatten drie nieren (1,8%) een oxytetracyclinegehalte groter dan de MRL. In totaal bevatte 2,5% (17/692) van de onderzochte runder- en varkensnieren residugehalten groter dan de MRL.

Blootstellingsschatting: Wat is het maximum indicatorresidugehalte?

Antibiotica en pijnstillers waarvoor geen MRL is vastgesteld

Op basis van de gezondheidskundige grenswaarden en de inname volgens het standaard voedselpakket is het maximaal veilige indicatorresidugehalte in vlees en nier berekend. Voor meer details met betrekking tot de berekening wordt verwezen naar paragraaf 3.4 van de onderbouwing. Het maximaal veilige

indicatorresidugehalte is alleen berekend voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL is vastgesteld (Tabel 2 voor vlees en Tabel 3 voor nier). Bij de berekening is ervan uitgegaan dat alleen het specifieke weefsel (vlees of nier) wordt geconsumeerd. In de berekening is geen rekening gehouden met de blootstelling door het nemen van geneesmiddelen voor de mens. Het betreft een worst-case berekening die ook dekkend is voor kinderen. Kinderen hebben weliswaar een lager lichaamsgewicht, maar zullen ook minder dierlijke producten eten. Daarom is geen aparte berekening voor kinderen nodig.

Tabel 2 De berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten in vlees (µg/kg) voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL beschikbaar is. Gebaseerd op een consumptie volgens het standaard voedselpakket (300 gram (spier)vlees per dag door een volwassene van 60 kg).

Stof	Maximum indicatorresidugehalte in vlees (µg/kg)				
	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Tylvalosine	414	-[a]	414	414	414
Carprofen	-[a]	680	680	680	-[a]
Diclofenac	-[a]	-[a]	10	10	10
(Oxy)Fenyl-butazon	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Firocoxib	33	33	33	33	-[a]
Flunixine	-[a]	-[a]	300	300	-[a]
Ibuprofen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Meloxicam	-[a]	-[a]	168	-[a]	-[a]
Paracetamol	400[c]	400	400	400	400
Salicylzuur	-[a]	1260	1260	-[a]	-[a]
Tolfenamine-zuur	-[a]	-[a]	1200	1200	1200

[a] Niet berekend want er is een MRL beschikbaar. [b] Niet berekend want er is geen gezondheidskundige grenswaarde beschikbaar. [c] Reeds berekend in eerder BuRO advies (BuRO, 2018).

De Nederlandse voedselconsumptiepeiling (VCP) bevat geen of beperkte gegevens over de consumptie van vlees of nier van runderen, kalveren, varkens, schapen, geiten en paarden. Daarom wordt bij de berekening van het maximaal veilig indicatorresidugehalte in vlees en nier gebruik gemaakt van hoeveelheden uit het standaard voedselpakket (300 gram (spier)vlees en 50 gram nier per dag voor zoogdieren).

Tabel 3 De berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten in nier (µg/kg) voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL beschikbaar is. Gebaseerd op een consumptie volgens het standaard voedselpakket (50 gram nier per dag door een volwassene van 60 kg).

Stof	Maximum indicatorresidugehalte in nier (µg/kg)				
	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Tylvalosine	621	-[a]	621	621	621
Carprofen	-[a]	3240	3240	3240	-[a]
Diclofenac	-[a]	-[a]	72	72	72
(Oxy)Fenyl-butazon	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Firocoxib	116	116	116	116	-[a]
Flunixine	-[a]	-[a]	504	504	-[a]
Ibuprofen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Meloxicam	-[a]	-[a]	600	-[a]	-[a]
Paracetamol	4200	4200	4200	4200	4200
Salicylzuur	-[a]	7560	7560	-[a]	-[a]
Tolfenamine-zuur	-[a]	-[a]	2400	2400	2400

[a] Niet berekend want er is een MRL beschikbaar. [b] Niet berekend want er is geen gezondheidskundige grenswaarde beschikbaar.

Risicokarakterisatie: Is er een risico voor de gezondheid van de consument?

Antibiotica en pijnstillers waarvoor een MRL is vastgesteld

Een klein percentage (2,5%) van de onderzochte runder- en varkensnieren bevatten residugehalten groter dan de MRL. Het betrof de aanwezigheid van residuen van antibiotica (ampicilline, oxytetracycline en tetracycline) en pijnstillers (ketoprofen en meloxicam). Wanneer een MRL voor diergeneesmiddelen overschreden wordt, is er, bij consumptie, sprake van een mogelijk risico voor de gezondheid van de consument. Bij diergeneesmiddelen is een MRL namelijk een maximaal veilig gehalte gebaseerd op de gezondheidskundige grenswaarde van een stof en de consumptie van 2 kilogram dierlijk product per dag bestaande uit een combinatie van vlees, lever, vet, nier en melk van één dier. Daarnaast dragen (ook lage) antibioticaresiduen ook bij aan resistentievorming, wat een risico vormt voor de volksgezondheid.

Antibiotica en pijnstillers waarvoor geen MRL is vastgesteld

Wanneer de berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten van de stoffen waarvoor geen MRL is vastgesteld in vlees en nier vergeleken worden met de aangetroffen residugehalten in de verschillende Nederlandse onderzoeken, blijven de gemeten gehalten onder de berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten.

Omdat voor (oxy)fenylbutazon en ibuprofen geen gezondheidskundige grenswaarde is afgeleid kan het maximaal veilige indicatorresidugehalte niet berekend worden en vervolgens niet vergeleken worden met de aangetroffen residugehalten.

In het geval van fenylbutazon kon door EFSA en CVMP geen drempelwaarde vastgesteld worden voor het optreden van toxische effecten zodat theoretisch elke blootstelling tot een effect kan leiden en daarmee tot een mogelijk risico voor de gezondheid van de consument.

Voor ibuprofen is berekend dat het residugehalte in vlees gelijk moet zijn aan 1,3 g/kg voordat consumptie van 300 gram vlees leidt tot een laagste therapeutische ibuprofenblootstelling (400 mg per dag voor personen vanaf 40 kg). Om een dusdanig hoog indicatorresidugehalte te bereiken in een koe van 500 kg is een dosering nodig van enkele honderden grammen. Dit lijkt BuRO onrealistisch waardoor er geen risico is voor de consument.

Bevindingen: Dierenwelzijn

Zijn er welzijnsrisico's voor runderen?

Dieren die ziek zijn of letsel hebben mogen niet getransporteerd worden (Verordening (EG) Nr. 1/2005).

Uit het advies van BuRO over transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien (2022) en de risicobeoordeling van de roodvlees- en grofwildketen van BuRO (2024) blijkt dat bij transport van runderen en andere slachtdieren risico's voor dierenwelzijn kunnen optreden. Dit geldt met name voor de groep dieren met afwijkingen, zoals huidbeschadigingen en verwondingen door uitglijden en/of vallen. Die risico's zijn: bestaande of verergerende kreupelheid; algehele malaise, oververmoeidheid, uitputting, overlopen worden, uitzichtloos lijden, sterfte/euthanasie.

Worden diergeneesmiddelenresiduen vaker aangetroffen bij zieke runderen?

Data uit 2022 (zie Hoofdstuk 4 in de onderbouwing) laten zien dat bij één op de vijf einde-carrière melkkoeien pijnstillers aangetroffen werden. Deze residuen werden drie tot vier keer vaker aangetroffen in (mogelijk) zieke runderen of runderen met een aanmerking, dan bij gezonde runderen. Deze dieren leken bij de keuring voor de slacht (ante mortem (AM) keuring) gezond, maar bleken bij de keuring na de slacht (post mortem (PM) keuring) toch een aanmerking te krijgen of niet gezond bevonden te worden. Dit betekent dat de dieren binnen de wachttermijn van het toedienen van medicatie afgevoerd zijn naar het slachthuis. Of deze dieren bewust te vroeg zijn afgevoerd is niet onderzocht, maar de data suggereren dat er mogelijk sprake is van maskering van ongeschiktheid voor transport en/of slacht door toedienen van medicatie.

Maskering transportwaardigheid?

Dieren die niet geschikt zijn voor transport, mogen volgens de wet niet getransporteerd worden. Toediening van pijnstillers voor transport naar het slachthuis is bij wet niet per se verboden, maar in dat geval moet de juiste wachttijd aangehouden worden. Dit betekent dat dieren 'schoon' (zonder meetbare geneesmiddelenresiduen) moeten worden aangeboden voor de slacht. Bovendien mogen pijnstillers niet worden toegediend om ongeschiktheid voor transport te maskeren, omdat dit geen diergeneeskundige behandeling betreft die wordt toegediend ter bevordering van de genezing.

Het toedienen van pijnstilling om gezondheidsproblemen bij slachtdieren te maskeren, maakt ontdekking van deze mogelijke gezondheidsproblemen lastiger[1]. Ook is de kans groot dat deze pijnstilling uitgewerkt raakt, met het risico dat het lijden van deze dieren verergert tijdens transport. Legale toediening betekent dat het dier medicatie krijgt op het primaire bedrijf en daar gedurende de wachttijd gehouden wordt. Vervolgens dient de medicatie vermeld te worden op het VKI-formulier als het dier, na de geldende wachttijd, aangeboden wordt voor de slacht.

Sommige pijnstillers, zoals salicylzuur, hebben een zeer korte halfwaardetijd. Het aantal dieren dat pijnstillers toegediend krijgt voor transport kan daarom onderschat zijn.

[1] NVWA Slachttoezicht, mededelingen inspecteurs.

Onderbouwing

Inhoud

1 Inleiding 11
2 Aanpak 11
2.1 Methodiek 11
2.2 Afbakening 12
3 Chemische voedselveiligheid 13
3.1 Gevareninventarisatie 13
3.2 Gevarenkarakterisatie 13
3.3 Wettelijk kader 23
3.4 Blootstellingsschatting 28
3.5 Risicokarakterisatie 36
3.6 Onzekerheidsanalyse 37
3.7 Conclusie 37
4 Dierenwelzijn 38
4.1 Risico's voor afgemolken melkkoeien 38
4.2 Medicatie-residuen in geslachte dieren 40
4.3 Conclusie 42
5 Referenties 43
6 Bijlage 47
6.1 Begrippenlijst 47
6.2 Literatuuronderzoek 47
6.3 Data-analyse 48

1 Inleiding

De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) ontvangt signalen dat diergeneesmiddelen zoals pijnstillers en/of antibiotica toegediend worden aan runderen die kort daarna geslacht worden. Residuen van pijnstillers en antibiotica zijn aangetroffen in vlees en organen van deze dieren (van der Ark et al., 2023). Wanneer dit vlees of deze organen vervolgens gegeten worden door de consument, leidt het mogelijk tot risico's voor de gezondheid. Uitgaande van de toediening van diergeneesmiddelen zijn er twee oorzaken waardoor residuengehalten in vlees of organen aangetoond kunnen worden in niet toegestane hoeveelheden. Het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen waarvan het gebruik bij voedselproducerende dieren verboden of niet toegelaten is. Het gebruik van toegestane diergeneesmiddelen waarbij de wachttijd niet in acht is genomen, waardoor de maximum residu limiet (MRL) in vlees overschreden wordt.

De signalen die de NVWA ontvangt geven aan dat mogelijk pijnstillers al of niet met antibiotica worden toegediend aan runderen die mogelijk niet geschikt zijn om getransporteerd te worden, zodat deze dieren alsnog naar het slachthuis gebracht kunnen worden. Een niet-transportwaardig rund wordt daardoor blootgesteld aan de gevaren van transport, die kunnen verergeren als het dier onvoldoende pijnstilling krijgt of wanneer pijnstilling uitgewerkt raakt. Hierdoor kan vermijdbaar lijden optreden of bestaand lijden verergeren (BuRO, 2022).

Nu blijkt uit verschillende onderzoeken door onder andere de NVWA dat naast het vlees of de organen van runderen ook het vlees of de organen van varkens, geiten, schapen en paarden residuen van diergeneesmiddelen kan bevatten; specifiek residuen van antibiotica en pijnstillers. Daarom heeft bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) van de NVWA, op eigen initiatief, besloten om de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden:

1. Leidt de consumptie van roodvlees dat residuen van pijnstillers of antibiotica bevat tot een risico voor de gezondheid van de consument?

2. *Wat zijn de dierenwelzijnsrisico's voor runderen die pijnstillers toegediend krijgen met als doel het dier te kunnen transporteren?*

2 Aanpak

2.1 Methodiek

Afkortingen en begrippen worden uitgelegd in Bijlage 6.1.

BuRO heeft literatuuronderzoek uitgevoerd. Hierbij is gezocht naar studies waarin de relatie gelegd wordt tussen het toedienen van pijnstillers en/of antibiotica en niet-transportwaardigheid van dieren en eventuele gevolgen voor dierenwelzijn of de voedselveiligheid. Voor meer details met betrekking tot de zoekstrategie en resultaten wordt verwezen naar Bijlage 6.2.

Daarnaast heeft BuRO via het Nederlandse EFSA focal point een request for information ingediend. Voor meer details wordt hiervoor ook verwezen naar Bijlage 6.2.

2.1.1 Eerste onderzoeksvraag

Om de eerste onderzoeksvraag te beantwoorden heeft BuRO een risicobeoordeling uitgevoerd op basis van de vier stappen van de risicobeoordeling zoals gedefinieerd in de Codex Alimentarius. Voor meer details met betrekking tot de risicobeoordelingsmethodiek van BuRO wordt verwezen naar de website van NVWA-BuRO.

In de risicobeoordeling roodvlees- en grofwildketen worden data gegeven over de aanwezigheid van residuen van pijnstillers en antibiotica tot en met 2019 (BuRO, 2024a;2024b). In de gevareninventarisatie en blootstellingsschatting van deze risicobeoordeling is gebruik gemaakt van data uit Nederlandse onderzoeken na 2019. Zie hiervoor Bijlage 6.3.

In de gevarenkarakterisatie zijn van de geïnventariseerde pijnstillers en antibiotica het gebruik als diergeneesmiddel beschreven, de toxicologie en informatie over de gezondheidskundige grenswaarde. Hiervoor vormen de opinies van de Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) van het European Medicines Agency (EMA) de primaire informatiebron. Daarnaast zijn de geneesmiddelen-, de diergeneesmiddeleninformatiebank, het farmacotherapeutisch kompas, monografieën van het Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) en de lijsten met

gezondheidskundige grenswaarden van Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA) geraadpleegd.

Bij de blootstellingsschatting is onderscheid gemaakt tussen pijnstillers en antibiotica waarvoor in diersoorten een MRL is vastgesteld en pijnstillers en antibiotica waarvoor in diersoorten geen MRL is vastgesteld. In het eerste geval is gekeken in hoeveel stof-dier-combinaties de MRL overschreden werd. In het tweede geval is berekend wat het maximaal veilige indicatorresidugehalte in vlees of organen is voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt.

2.1.2 Tweede onderzoeksvraag

Om de tweede onderzoeksvraag te beantwoorden is geen risicobeoordeling uitgevoerd, maar is een samenvatting gegeven van de bevindingen uit de risicobeoordeling over de transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien (BuRO, 2022). Daarnaast zijn data over de aanwezigheid van residuen van pijnstillers in runderen geanalyseerd om inzicht te krijgen in de prevalentie van gebruik van pijnstillers bij deze dieren en om deze te kunnen relateren aan de beoordeelde gezondheidsstatus in het slachthuis.

Hiervoor zijn twee datasets gebruikt (zie voor meer details Bijlage 6.3):

- Dataset A: Programma 9 (van der Ark et al., 2023) in opdracht van NVWA

  Aantal runderen: 240, bestaande uit 160 einde-carrière melkkoeien, 41 stuks vleesvee, 29 zoogkoeien, 6 runderen ingezet voor landschapsbeheer en 4 runderen met onbekende achtergrond. Bij elk dier zijn na de slacht monsters genomen van bloed, vlees, milt, nier, haar en urine. Deze zijn geanalyseerd op de aanwezigheid van een of meerdere pijnstillers of antibiotica. De laboratoriumuitslagen zijn in de analyse per dier gecategoriseerd als 'aanwezig boven de kwantificatielimiet (LOQ)' of 'niet aanwezig'. De gezondheidstoestand van de dieren is ter plaatse ingeschat door onderzoekers, zowel voor de slacht (ante mortem (AM)) als op basis van gecombineerde informatie voor en na de slacht (AM- en post mortem (PM)-informatie). Hierbij is gebruikgemaakt van de categorieën: gezond, lokale infectie, twijfelachtig of ziek.

- Dataset B: NVWA monsterdata (NVWA, 2023a)

  Aantal runderen: 282, bestaande uit 192 runderen (voornamelijk einde-carrière melkkoeien) en 90 vleeskalveren. Data zijn afkomstig uit 40 slachthuizen verspreid in Nederland, verzameld van augustus tot en met december 2022. Net als in dataset A zijn de laboratoriumresultaten per dier gecategoriseerd als 'aanwezig boven de LOQ' of 'niet aanwezig'. Daarbij zijn de kwalificaties 'aangetoond', 'niet conform' en 'positief' beschouwd als indicatief voor aanwezigheid boven de kwantificatielimiet. In tegenstelling tot dataset A is de gezondheidstoestand van de dieren in deze dataset niet ter plaatse beoordeeld. De indeling in gezondheidsklassen (gezond, lokale infectie, letsel, twijfel of ziek) is achteraf uitgevoerd door experts binnen de NVWA, op basis van beschikbare AM- en PM-gegevens.

2.2 Afbakening

De eerste onderzoeksvraag is gericht op het publieke belang voedselveiligheid en is alleen gericht op residuen van pijnstillers en antibiotica. De keuze voor deze twee stofgroepen is tweeledig. Allereerst heeft het toedienen van pijnstilling een direct effect en maskeert het mogelijke gezondheidsproblemen van dieren. Daarnaast kan blootstelling aan lage gehalten antibiotica leiden tot resistentievorming. Verder ligt de nadruk op runderen, varkens, geiten, schapen en paarden. Pluimvee wordt buiten beschouwing gelaten omdat deze dieren niet individueel met diergeneesmiddelen behandeld worden. Mogelijke risico's voor de voedselveiligheid als gevolg van een onderliggende infectie of een andere ziekte worden niet beoordeeld.

De tweede onderzoeksvraag is gericht op het publieke belang dierenwelzijn en richt zich op runderen.

3 Chemische voedselveiligheid

3.1 Gevareninventarisatie

Uit verschillende Nederlandse onderzoeken blijkt dat vlees of organen van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden residuen van antibiotica en/of pijnstillers kunnen bevatten (WFSR, 2021;2022a;2022b; NVWA, 2023a; van der Ark et al., 2023). Het betrof de antibiotica ampicilline, chlooramfenicol, oxytetracycline, tetracycline en tylvalosine en de pijnstillers carprofen, diclofenac, fenylbutazon, firocoxib, flunixine, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, oxyfenylbutazon, paracetamol, salicylzuur en tolfenaminezuur. In onderzoek door van der Ark en collega's werden in 20% van de 240 onderzochte rundernieren residuen van pijnstillers en in 5% antibioticaresiduen aangetroffen (van der Ark et al., 2023) (Dataset A). In aanvullend onderzoek door de NVWA lag zowel het percentage aangetroffen residuen van pijnstillers in rundernieren (9% van 282 onderzochte rundernieren) als het percentage aangetroffen antibioticaresiduen (0% van 282 onderzochte rundernieren) lager (NVWA, 2023a) (Dataset B). Voor meer details wordt verwezen naar Bijlage 6.3.

3.2 Gevarenkarakterisatie

In de gevarenkarakterisatie wordt eerst de algemene werking van antibiotica en pijnstillers beschreven. Vervolgens worden per individuele stof de volgende aspecten toegelicht:

- Gebruik als diergeneesmiddel bij runderen, varkens, schapen, geiten of paarden
  Hiervoor is gebruik gemaakt van de diergeneesmiddeleninformatiebank, geraadpleegd op 25 februari 2026. De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat informatie over alle in Nederland geregistreerde diergeneesmiddelen. Wanneer een middel in Nederland niet geregistreerd is voor toepassing bij runderen, varkens, schapen, geiten of paarden is de Veterinary Medicines Information website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) geraadpleegd. Ook deze website is geraadpleegd op 25 februari 2026.
- Toxicologie
  Voor de beschrijving van de toxicokinetiek en -dynamiek vormen de opinies van Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) van EMA de primaire informatiebron. Daarnaast zijn het farmacotherapeutisch kompas en monografieën van het Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) geraadpleegd. De toxicokinetiek beschrijft wat het lichaam doet met een stof terwijl de toxicodynamiek beschrijft wat een stof doet met het lichaam.
- Gezondheidskundige grenswaarde
  Een gezondheidskundige grenswaarde geeft aan wat de maximale hoeveelheid van een stof is die een mens binnen mag krijgen zonder dat dit gevolgen heeft voor zijn gezondheid. De gezondheidskundige grenswaarde kan gebaseerd zijn op toxicologische, farmacologische of microbiologische effecten. Bij de risicobeoordeling van diergeneesmiddelen maakt het CVMP over het algemeen gebruik van de gezondheidskundige grenswaarde met de laagste concentratie omdat deze ook beschermt tegen de andere geïdentificeerde effecten. Voor de beschrijving van de gezondheidskundige grenswaarden vormen de opinies van CVMP de primaire informatiebron. Daarnaast zijn de lijsten met gezondheidskundige grenswaarden van Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA) geraadpleegd.

3.2.1 Werking van antibiotica

Oxytetracycline en tetracycline horen bij de groep tetracyclines en beide zijn bacteriostatische antibiotica. Chlooramfenicol is ook een bacteriostatisch antibiotica. Deze antibiotica remmen de groei en vermenigvuldiging van bacteriën. Bacteriën worden niet direct gedood zodat het lichaam zelf de tijd krijgt om een infectie op te ruimen. Tetracycline bindt reversibel aan de ribosomen in de bacteriële cel zodat remming optreedt van de ribosomale eiwitsynthese. Afhankelijk van de bereikte concentratie en de bacteriesoort kan er ook een bactericide effect (i.e. het vermogen bezittend om bacteriën te doden) optreden (Zorginstituut Nederland). Ampicilline behoort tot de penicillinen. Penicillinen binden zich aan bepaalde eiwitten in de celwand van bacteriën met als gevolg een verzwakte bacteriële celwand en celdood. Daarnaast wordt zelfvernietiging van bacteriën door afbraak van eigen celmateriaal (i.e. bacteriële autolyse) bevorderd en hebben penicillinen het vermogen snelgroeiende bacteriën te doden (Zorginstituut Nederland).

Het gebruik van antimicrobiële middelen bij voedselproducerende dieren kan op verschillende manieren bijdragen aan de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie die een bedreiging vormt voor de volksgezondheid. Eén van de manieren is de blootstelling aan antibioticaresiduen door het eten van dierlijke voedingsmiddelen. De residuen kunnen in het lichaam van de consument zorgen voor selectiedruk en het ontstaan van resistentie. Wanneer voor de mens pathogene bacteriën ongevoelig worden voor de antimicrobiële middelen die worden gebruikt om infecties met deze micro-organismen te bestrijden, kan dit leiden tot een uitputting van behandelingsmogelijkheden. Dit kan vervolgens leiden tot een toename van ziektelast en sterfte als gevolg van bacteriële infecties.

Voor meer details met betrekking tot de risico's van resistentieontwikkeling wordt verwezen naar Bijlage 'H14 antimicrobiële resistentie' van de roodvlees- en grofwildketen (BuRO, 2024c).

3.2.2 Ampicilline

3.2.2.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 12 geregistreerde diergeneesmiddelen met ampicilline als werkzame stof die bestemd zijn voor behandeling van runderen, varkens, schapen, kalveren en paarden. De middelen kunnen intramusculair (in de spier), subcutaan (onder de huid), intraveneus (in een ader) of oraal (via de mond) toegediend worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier en het toegediende middel en varieert tussen één dag en 28 dagen.

3.2.2.2 Toxicologie

Ampicilline behoort tot de penicillines met een lange historie als diergeneesmiddel bij de behandeling van verschillende bacteriële infecties. Na absorptie worden penicillines snel en voornamelijk onveranderd uitgescheiden via urine.

Penicillines hebben een lage toxiciteit voor de mens. Het verschil tussen de net niet toxische dosering en de net effectieve dosering (therapeutische index) is groter dan 100. Daarnaast zijn toxische effecten alleen waargenomen bij extreem hoge doseringen. De hoogte van deze doseringen wordt niet genoemd (CVMP, 2008). Wel kunnen penicillines allergische reacties veroorzaken. CVMP concludeert echter dat de kleine hoeveelheden penicillines die aanwezig kunnen zijn in levensmiddelen van dierlijke oorsprong de consument niet kunnen sensibiliseren, maar hooguit een reactie kunnen uitlokken bij al gesensibiliseerde mensen. CVMP schrijft dat een minimale dosis van 6 µg penicilline noodzakelijk lijkt te zijn om een allergische reactie te veroorzaken (CVMP, 2008).

3.2.2.3 Gezondheidskundige grenswaarde

Wegens de lage toxiciteit van ampicilline heeft CVMP geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid. Wel gebruikt CVMP de minimale dosis van 6 µg penicilline die noodzakelijk lijkt te zijn om een allergische reactie te veroorzaken voor de afleiding van een MRL (CVMP, 2008).

3.2.3 Chlooramfenicol

3.2.3.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat geen geregistreerde diergeneesmiddelen met chlooramfenicol als werkzame stof bestemd voor de behandeling van runderen, varkens, schapen, geiten of paarden. Ook de Veterinary Medicines Information website van EMA bevat geen geregistreerde diergeneesmiddelen voor deze diersoorten.

3.2.3.2 Toxicologie

Na orale inname door de mens wordt chlooramfenicol omgezet naar glucuronide derivaten en vervolgens uitgescheiden in urine. Wanneer deze omzetting niet mogelijk is, kunnen door reductie of oxidatie toxische of reactieve metabolieten ontstaan.

Blootstelling bij de mens kan leiden tot reversibele en dosis-gerelateerde afname in productie van rode bloedcellen en afname in de aanwezigheid van niet volgroeide rode bloedcellen (i.e. reticulocyten). Daarnaast kan blootstelling ook leiden tot irreversibele aplastische anemie. Dit is een levensbedreigende aandoening waarbij alle bloedceltypen verminderd aanwezig zijn. Verder is

chlooramfenicol genotoxisch. Wegens een gebrek aan data kon EFSA geen uitspraak doen over mogelijke carcinogeniteit (EFSA CONTAM panel, 2014).

3.2.3.3 Gezondheidskundige grenswaarde
EFSA en CVMP hebben geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid.

3.2.4 (Oxy)tetracycline

3.2.4.1 Gebruik als diergeneesmiddel
De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 35 geregistreerde diergeneesmiddelen met oxytetracycline als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens, schapen en paarden waarbij het middel oraal, cutaan (op de huid), intramusculair of intra-uterien (in de baarmoeder) toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier, het gebruikte product en de toedieningsroute en varieert tussen nul dagen en twee maanden.

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 10 geregistreerde diergeneesmiddelen met tetracycline als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens, schapen en paarden waarbij het middel cutaan, oraal, oculair (in het oog) of intra-uterien toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier, het toegediende middel en de toedieningsroute en varieert tussen nul dagen en zes maanden.

3.2.4.2 Toxicologie
Oxytetracycline is een breedspectrum antibioticum met een lange historie als diergeneesmiddel bij de behandeling van verschillende bacteriële infecties. Na toediening via verschillende routes wordt oxytetracycline verspreid over het lichaam en concentreert zich vervolgens voornamelijk in lever, nier, bot en tandbeen. Metabolisme vindt nauwelijks plaats en oxytetracycline wordt voornamelijk ongewijzigd uitgescheiden via urine. De acute toxiciteit is laag. In muizen varieert de LD_{50} tussen 3.600 en 7.200 mg/kg lichaamsgewicht. Oxytetracycline heeft geen carcinogeen potentieel (CVMP, 1995a).

Na orale toediening van tetracycline is ongeveer 75 − 80% van de dosering beschikbaar in de systemische circulatie. Dit gehalte ligt lager wanneer tetracycline wordt ingenomen na de consumptie van voedsel of melk. Tetracycline ondergaat een kringloop tussen dunne darm en lever (i.e. enterohepatische kringloop) en wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Uitscheiding vindt voornamelijk onveranderd plaats via urine en feces. De eliminatiehalfwaardetijd is 6 − 12 uur (Zorginstituut Nederland).

3.2.4.3 Gezondheidskundige grenswaarde
Voor oxytetracycline heeft CVMP een microbiologische ADI (acceptable daily intake) afgeleid van 0 - 0,003 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 3 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 0,18 mg per dag (CVMP, 1995a).

De ADI is gebaseerd op een studie met mensen waarbij geen inductie van resistente enterobacteriën werd waargenomen bij een dosis van 2 mg per persoon (60 kg) per dag. Dit komt overeen met 0,03 mg/kg lichaamsgewicht per dag. CVMP heeft deze waarde gebruikt als no observed effect level (NOEL) en vervolgens een veiligheidsfactor van 10 toegepast om een ADI van 0 - 0,003 mg/kg lichaamsgewicht per dag af te leiden (i.e. 3 µg/kg lichaamsgewicht per dag) (CVMP, 1995a).

Wegens gelijke antimicrobiële activiteiten van oxytetracycline, tetracycline en chloortetracycline kan voor iedere stof de ADI (0,003 mg/kg lichaamsgewicht per dag; 3 µg/kg lichaamsgewicht per dag) afgeleid voor oxytetracycline door CVMP toegepast worden (CVMP, 1995a).

3.2.5 Tylvalosine

3.2.5.1 Gebruik als geneesmiddel
De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat drie geregistreerde diergeneesmiddelen met tylvalosine als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, waarbij het middel oraal toegediend kan worden. De wachttijd voor varkensvlees is 2 dagen.

3.2.5.2 Toxicologie

Na orale inname wordt tylvalosine snel opgenomen door ratten en varkens. Vervolgens wordt tylvalosine omgezet naar 3-0-acetyltylosine waarvan de hoogste gehalten aangetroffen worden in lever, gal en nieren (CVMP, 1999d).

3.2.5.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een microbiologische ADI afgeleid van 2,07 µg/kg lichaamsgewicht afgeleid (CVMP, 2007).

De ADI is gebaseerd op de MIC50. Dit is het minimaal gehalte antibioticum dat aanwezig moet zijn zodat de groei 50% van de geteste bacteriën geremd wordt (CVMP, 2007).

3.2.6 Werking van pijnstillers

NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire drugs) zijn prostaglandinesynthetase-remmers en remmen daarmee de aanmaak van prostaglandinen. Prostaglandinen zijn stoffen die op lokale plekken in het lichaam worden aangemaakt bij weefselschade of infectie om lokale fysiologische processen te reguleren zoals ontsteking, pijn of koorts. Dit zorgt, afhankelijk van het soort NSAID, voor een pijnstillend, koortswerend en ontstekingsremmend effect. Verder kunnen NSAID's ook het samenvoegen van bloedplaatjes remmen. Prostaglandinesynthetase-remmers kunnen worden onderverdeeld in de salicylaten (onder andere acetylsalicylzuur), oxicamderivaten (onder andere meloxicam), propionzuurderivaten (onder andere ibuprofen en ketoprofen), pyrazolinonderivaten en een restgroep (NVZA & NVIC, 2014).

Paracetamol is een aceetanilidederivaat. Het werkingsmechanisme van paracetamol is nog niet opgehelderd. Waarschijnlijk remt paracetamol het enzym cyclo-oxygenase (COX) zodat de aanmaak van prostaglandine geremd wordt. Paracetamol is pijnstillend en koortswerend (Zorginstituut Nederland).

3.2.7 Carprofen

3.2.7.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat vijf geregistreerde diergeneesmiddelen met carprofen als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, waarbij het middel subcutaan of intraveneus toegediend kan worden. De wachttijd voor rundvlees is 21 dagen.

3.2.7.2 Toxicologie

Na orale toediening aan proefdieren werd carprofen goed opgenomen. Bij ratten en honden wordt carprofen gemetaboliseerd via conjugatie en oxidatie. In rundvee is metabolisme langzaam en is de moederstof de belangrijkste vorm in de lever, nieren en vet. Daarnaast is ook de plasmahalfwaardetijd in rundvee hoog (44,5 − 64,6 uur). Uitscheiding door rundvee vindt voornamelijk plaats via feces (CVMP, 1995b;1999a).

De meeste bijwerkingen van het gebruik van carprofen als geneesmiddel bij de mens waren kortstondig en mild, zoals gastro-intestinaal ongemak of pijn en misselijkheid. Uit proefdierstudies blijkt dat carprofen niet erg toxisch is na eenmalige en ook herhaalde toediening. Na eenmalige orale toediening in muizen is de LD_{50} 282 mg/kg lichaamsgewicht. Carprofen is niet reprotoxisch, mutageen of carcinogeen (CVMP, 1995b;1999a).

3.2.7.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische ADI afgeleid van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 10 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 0,6 mg per dag (CVMP, 1995b;1999a;2004).

De ADI is gebaseerd op een tweejarige orale toxiciteitsstudie waarbij ratten 0, 1, 3 of 10 mg carprofen/kg lichaamsgewicht per dag toegediend kregen via het voer. Bij een dosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd toename van verzwering of ontsteking van het buikvlies waargenomen. Bij een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd ook toename van mortaliteit waargenomen. Een NOEL werd vastgesteld op 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Vervolgens heeft CVMP een veiligheidsfactor van 100 toegepast om een ADI van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag af te leiden (CVMP, 1995b).

3.2.8 Diclofenac

3.2.8.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat geen geregistreerde diergeneesmiddelen met diclofenac als werkzame stof bestemd voor de behandeling van runderen, varkens, schapen, geiten of paarden. De Veterinary Medicines Information website van EMA bevat vijf geregistreerde diergeneesmiddelen met diclofenac als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor de behandeling van runderen, varkens en paarden waarbij het middel intramusculair of intraveneus toegediend kan worden. De wachttijd voor rundvlees is 15 dagen, voor varkensvlees 12 dagen en melk zes dagen. De middelen zijn geregistreerd in Spanje, Italië, Estland en Tsjechië.

3.2.8.2 Toxicologie

Na orale inname wordt diclofenac snel en volledig opgenomen in ratten, honden, apen en de mens. Biotransformatie en daarmee ook de uitscheiding is soortspecifiek. In de mens wordt diclofenac uitvoerig gemetaboliseerd via conjugatie en hydroxylatie en voornamelijk uitgescheiden via urine. In urine van de mens zijn naast de moederstof ook 3-hydroxydiclofenac, 4-hydroxydiclofenac, 5-hydroxydiclofenac en 4,5-dihydroxydiclofenac aangetroffen (CVMP, 2003).

Eén van de belangrijkste bijwerkingen van diclofenac bij de mens zijn effecten op het maag-darmkanaal en remming van het samenvoegen van bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen (CVMP, 2003).

3.2.8.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische/farmacologische ADI afgeleid van 0,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag (0,0005 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 30 µg per dag (0,03 mg per dag) (CVMP, 2003).

De farmacologische ADI is gebaseerd op verschillende studies waarin ontstekingsremmende, pijnstillende en koortsverlagende effecten van diclofenac via orale inname door ratten, konijnen en mensen onderzocht werden. Een lowest observed effect level (LOEL) van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd afgeleid. De toxicologische ADI is gebaseerd op verschillende studies waarin de effecten van diclofenac op het nageslacht werden waargenomen (bijvoorbeeld verminderde vruchtbaarheid). Een LOEL van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd afgeleid. Vanwege het gebruik van een LOEL in plaats van een NOEL is een veiligheidsfactor van 200 toegepast (CVMP, 2003).

3.2.9 (Oxy)fenylbutazon

3.2.9.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat geen geregistreerde diergeneesmiddelen met fenylbutazon als werkzame stof bestemd voor de behandeling van runderen, varkens, schapen, geiten of paarden. De Veterinary Medicines Information website van EMA bevat drie geregistreerde diergeneesmiddel met fenylbutazon als werkzame stof voor de behandeling van paarden (niet bestemd voor consumptie door de mens). Het middel kan oraal of intraveneus toegediend worden. Omdat de middelen alleen zijn toegestaan bij paarden die niet bestemd zijn voor consumptie door de mens geldt geen wachttijd. De middelen zijn geregistreerd in België, Noorwegen en Zweden.

3.2.9.2 Toxicologie

Fenylbutazon wordt omgezet naar oxyfenbutazon en γ-hydroxyfenylbutazon (EFSA & EMA, 2013). EFSA (Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid) en CVMP concludeerden dat fenylbutazon een potentieel genotoxisch carcinogeen is en idiosyncratische "bloedddyscrasie" (i.e. abnormaal materiaal in het bloed, een verder ongespecificeerde ziekte met wisselende oorzaken en effecten) inclusief aplastische anemie kan veroorzaken. Aplastische anemie of beenmergdepressie is een symptoom waarbij het beenmerg een of meer categorieën bloedcellen niet meer produceert. Dit kan vele oorzaken hebben, waaronder een auto-immuunziekte, maar het kan ook een reactie zijn op het gebruik van vele geneesmiddelen. Aplastische anemie is een zeldzame bijwerking na therapeutisch gebruik bij de mens (1:30.000) maar wel potentieel levensbedreigend. Het onderliggende mechanisme is onbekend en daarom kon er geen drempelwaarde of referentiepunt (bijvoorbeeld BMDL) worden vastgesteld (EFSA & EMA, 2013).

3.2.9.3 Gezondheidskundige grenswaarde

EFSA en CVMP hebben geen gezondheidskundige grenswaarde afgeleid.

3.2.10 Firocoxib

3.2.10.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat vier geregistreerde diergeneesmiddelen met firocoxib als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van paarden waarbij het middel oraal of intraveneus toegediend kan worden. Er wordt geen wachttermijn genoemd.

3.2.10.2 Toxicologie

Na orale inname wordt firocoxib snel opgenomen en vervolgens via urine en feces uitgescheiden. In urine en feces werden twee metabolieten (decyclopropylmethylfirocoxib en het geglucuronideerde conjugaat hiervan) aangetroffen. Ook werd in feces de moederstof aangetroffen (CVMP, 2006a).

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat een vertraagde bevalling, verminderde of geen sluiting van de verbinding tussen aorta en longslagader bij het nageslacht en verminderde levensvatbaarheid van het nageslacht de belangrijkste effecten zijn van blootstelling aan firocoxib (CVMP, 2006a).

3.2.10.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische ADI afgeleid van 0,215 µg/kg lichaamsgewicht per dag (0,000215 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 12,9 µg per dag (0,0129 mg per dag) (CVMP, 2006a).

De voorlopige toxicologische ADI is gebaseerd op een één-generatiestudie met ratten. Effecten op de gezondheid van nakomelingen werden onderzocht door moederdieren 11 weken bloot te stellen aan firocoxib. In alle dosisgroepen werden effecten gezien zodat geen NOEL afgeleid kon worden. Daarom heeft CVMP de benchmark dose (BMD) methodiek toegepast en een benchmark dose lower confidence limit (BMDL) van 0,043 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid wegens verhoogde sterfte van de nakomelingen. Vervolgens heeft CVMP een onzekerheidsfactor van 200 toegepast. Deze bestaat uit een standaard factor van 100 en een factor van twee wegens de beperkte beschikbare data (CVMP, 2006a).

3.2.11 Flunixine

3.2.11.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 16 geregistreerde diergeneesmiddelen met flunixine als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens en paarden waarbij het middel intramusculair, intraveneus, subcutaan of oraal toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier, het toegediende middel en de toedieningsroute en varieert tussen 36 uur en 46 dagen. In de diergeneeskunde wordt flunixine toegepast als flunixinemeglumine. Meglumine is een oplosmiddel (CVMP, 1999f).

3.2.11.2 Toxicologie

Na orale opname van flunixinemeglumine door koeien werd 53% opgenomen. Na intramusculaire toediening bij apen werd voornamelijk de moederstof teruggevonden in plasma en urine. Twee derde van de toegediende dosis werd uitgescheiden via urine. Een derde deel werd uitgescheiden via feces (CVMP, 1999f).

In vitro vertoont flunixine mutagene activiteit, maar deze activiteit wordt niet bevestigd in *in vivo* onderzoek. Flunixinemeglumine is niet carcinogeen (CVMP, 1999f).

3.2.11.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een voorlopige toxicologische ADI afgeleid van 6 µg/kg lichaamsgewicht per dag (0,006 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 360 µg per dag (0,360 mg per dag) (CVMP, 1999f).

De ADI is gebaseerd op een 90-dagen studie bij honden met herhaalde orale blootstelling aan flunixinemeglumine. In geen van de dosisgroepen werden effecten gezien op bloed, biochemische of urinaire parameters en ook werden geen effecten op het gezichtsvermogen of het elektrocardiogram waargenomen. Het postmortem onderzoek liet geen abnormaliteiten zien. De NOEL was 0,6 mg flunixine/kg lichaamsgewicht per dag. Dit gehalte is de hoogst geteste dosis. Vervolgens heeft CVMP een onzekerheidsfactor van 100 toegepast.

3.2.12 Ibuprofen

3.2.12.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank en de Veterinary Medicines Information website bevatten geen diergeneesmiddelen met ibuprofen als werkzame stof.

3.2.12.2 Toxicologie

Na orale inname door de mens wordt ibuprofen snel vanuit het maag-darmkanaal geabsorbeerd (80% in 0,5 – 2 uur). Inname van ibuprofen tijdens de maaltijd vertraagt de absorptie. In de lever wordt ibuprofen gehydroxyleerd en gecarboxyleerd zodat twee (inactieve) metabolieten gevormd worden, namelijk 2-(4-(2-carboxypropyl)phenyl))propionzuur en 2-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl)propionzuur. De halfwaardetijd is ongeveer twee tot vier uur. Bij een overdosering kan de halfwaardetijd twee tot drie keer zo lang zijn. Uitscheiding vindt vrijwel volledig plaats via urine binnen 24 uur, in de vorm van inactieve metabolieten en hun conjugaten (NVIC, 2023).

Bij orale inname van ibuprofen door volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar en zwaarder dan 40 kg is de laagst therapeutische dosis 400 mg (Zorginstituut Nederland).

Bij volwassenen kunnen verschijnselen van toxiciteit optreden bij een dosering van groter dan 200 mg/kg lichaamsgewicht. Dit komt overeen met 12000 mg (12 g) voor een volwassene van 60 kg. Bij kinderen zijn gevolgen van toxiciteit waargenomen bij doses van groter of gelijk aan 400 mg/kg lichaamsgewicht (Zorginstituut Nederland). Symptomen van een milde intoxicatie zijn onder andere misselijkheid, braken (bloed) en diarree (bloed). Symptomen van een ernstige intoxicatie zijn onder andere te hoge of te lage bloeddruk, nierfalen of slaperigheid overgaand in coma. Bij chronische intoxicaties kunnen nierfunctiestoornissen optreden (NVZA & NVIC, 2014).

3.2.12.3 Gezondheidskundige grenswaarde

Een ADI is door CVMP of andere toelatingsautoriteiten niet afgeleid.

3.2.13 Ketoprofen

3.2.13.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 19 geregistreerde diergeneesmiddelen met ketoprofen als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens en paarden waarbij het middel intramusculair, intraveneus, subcutaan of oraal toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier, het toegediende middel en de toedieningsroute en varieert tussen nul dagen en 93 dagen.

3.2.13.2 Toxicologie

Na orale inname wordt ketoprofen goed opgenomen in alle bestudeerde diersoorten. Dit geldt ook voor de mens. Studies met ratten laten een enterohepatische kringloop zien. De enterohepatische kringloop is de circulatie van stoffen tussen de lever, gal, de dunne darm en terug naar de lever. Alle opgenomen ketoprofen wordt geglucuronideerd en uitgescheiden via urine (CVMP, 2000a).

De belangrijkste toxiciteitseffecten waargenomen in dierstudies zijn: maagzweer/-bloeding/-perforatie, necrose van papilla renalis (i.e. top van de nierpiramide waar de tubuli renales uitmonden in het nierbekken) en vertraagde/incomplete bevalling (CVMP, 2000a).

3.2.13.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische ADI afgeleid van 0,005 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 5 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 0,3 mg per dag (CVMP, 2000a).

De ADI is gebaseerd op een tweegeneratie reproductietoxiciteitstudie met ratten waarbij nierschade werd waargenomen. De laagste $BMDL_5$ was 0,04 mg/kg lichaamsgewicht per dag. CVMP heeft deze BMDL als startpunt genomen. Vervolgens heeft CVMP een onzekerheidsfactor toegepast van 7,6. Omdat voldoende farmacokinetische data in rat en mens beschikbaar zijn, heeft CVMP stof-specifieke onzekerheidsfactoren toegepast in plaats van de standaard onzekerheidsfactor 100. CVMP heeft de subfactoren voor farmacokinetische variatie bij zowel interspecies als intraspecies verschillen verlaagd (CVMP, 2020).

3.2.14 Meloxicam

3.2.14.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 48 geregistreerde diergeneesmiddelen met meloxicam als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens en paarden waarbij het middel intramusculair, intraveneus, subcutaan of oraal toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees en melk is afhankelijk van het doeldier, het toegediende middel en de toedieningsroute en varieert tussen drie en 15 dagen.

3.2.14.2 Toxicologie

Na orale inname is ongeveer 90% van de dosering beschikbaar in de systemische circulatie. Meloxicam doorloopt een enterohepatische kringloop. In de lever wordt meloxicam omgezet tot inactieve metabolieten (Zorginstituut Nederland). De voornaamste metabolieten zijn 5-hydroxymethyl-, 5-carboxy- en oxalylmeloxicam. De halfwaardetijd in ratten en honden is 20 – 58 uur. Bij de mens wordt een vergelijkbare halfwaardetijd gezien (CVMP, 1997a). Meloxicam en metabolieten worden uitgescheiden via urine en feces. De belangrijkste bijwerkingen van meloxicam zijn het ontstaan van gastro-intestinale zweren, niertoxiciteit en verstoring van de reproductie (CVMP, 1997a).

3.2.14.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische ADI afgeleid van 1,25 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 75 µg per dag (CVMP, 1997a;1999e).

De ADI is gebaseerd op een reprotoxiciteitsstudie met ratten, die van de 17^{e} dag van de dracht tot de 21ste dag van de lactatie werden blootgesteld aan meloxicam (doses 0, 0,125, 0,25 of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag). De blootstellingsroute is niet gespecificeerd. Dosis afhankelijke toxische effecten werden zowel bij moederdieren als bij foetussen gezien, zoals een verlengde dracht of doodgeboren pups. Statistische analyse liet alleen een significant effect zien voor een verlengde dracht bij de laagste dosering. Deze dosering (0,125 mg/kg lichaamsgewicht) werd als LOEL beschouwd. Vervolgens heeft CVMP een veiligheidsfactor van 100 toegepast om een ADI van 1,25 µg/kg lichaamsgewicht per dag af te leiden (CVMP, 1997a;1999e).

3.2.15 Paracetamol

3.2.15.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat twee geregistreerde diergeneesmiddelen met paracetamol als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van varkens waarbij het middel oraal toegediend kan worden. De wachttermijn voor vlees is nul dagen.

3.2.15.2 Toxicologie

Na orale inname door zowel mens als dier wordt paracetamol snel en nagenoeg compleet geabsorbeerd. Vervolgens wordt paracetamol in de lever omgezet in met name twee inactieve metabolieten, namelijk glucuroniden (circa 60%) en sulfaten (circa 35%). Een derde metaboliet die gevormd wordt is *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine. Deze reactieve metaboliet kan door reductie weer terug omgezet worden in paracetamol óf omgezet worden in een niet reactief glutathion-conjugaat. De geconjugeerde, niet reactieve metabolieten kunnen door de darmflora gesplitst worden waarbij weer paracetamol wordt vrijgemaakt dat door het lichaam opgenomen kan worden. Uit studies bij de mens blijkt dat 85-100% van de dosis, grotendeels als metabolieten, binnen 24 uur via de urine wordt uitgescheiden (BuRO, 2018).

De belangrijkste schadelijke effecten van paracetamol zijn lever- en niertoxiciteit. Deze schadelijke effecten, waaronder lever- en niernecrose, treden op na eenmalige zeer hoge orale dosering. Bij overdosering wordt toxiciteit van paracetamol veroorzaakt door een afname van het glutathiongehalte in de lever en een verzadiging van de omzetting in glucuroniden en sulfaten. Hierdoor bindt *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine niet aan glutathion maar aan levereiwitten. Bij mensen is een dosering van ca. 250 − 500 mg/kg lichaamsgewicht fataal. Dit komt overeen met een inname van 15000 − 30000 mg (15 − 30 g) voor een volwassene van 60 kg (BuRO, 2018).

3.2.15.3 Gezondheidskundige grenswaarde
CVMP heeft een farmacologische ADI afgeleid van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 50 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 3 mg (CVMP, 1999b).

De ADI is gebaseerd op een studie waarbij de doseringsregimes bij kinderen met koorts onderzocht werden. De LOEL was 5 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen. Vervolgens heeft CVMP een veiligheidsfactor van 100 toegepast om een ADI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag af te leiden. Deze veiligheidsfactor is toegepast omdat de LOEL in kinderen dichtbij de laagste therapeutische dosis voor volwassenen lag (CVMP, 1999b).

CVMP kon geen toxicologische ADI afleiden omdat er geen no observed adverse effect level (NOAEL) voor lever- en niertoxiciteit kon worden vastgesteld. Deze toxische effecten treden pas op bij doseringen die vele malen hoger zijn dan de farmacologische dosis, na verzadiging van de metabolisme routes (CVMP, 1999b; RIVM & RIKILT, 2018).

3.2.16 Salicylzuur

3.2.16.1 Gebruik als diergeneesmiddel
De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat 11 geregistreerde diergeneesmiddelen met salicylzuur, acetylsalicylzuur of natriumsalicylaat als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen, varkens en paarden waarbij het middel oraal of cutaan toegediend kan worden. De wachttermijn voor varkensvlees is één dag.

3.2.16.2 Toxicologie
Zowel na het aanbrengen op de huid als na orale inname wordt salicylzuur door het menselijk lichaam goed opgenomen. Acetylsalicylzuur wordt in het lichaam door de lever omgezet naar salicylzuur (NVIC, 2024). De halfwaardetijd van salicylzuur bij de mens is twee tot viereneenhalf uur bij inname van 1 − 3 gram per dag. Een lage pH van de urine en slechte nierfunctie kan de halfwaardetijd verlengen. Salicylzuur wordt gedeeltelijk onveranderd via de urine uitgescheiden. De mate waarin salicylzuur onveranderd wordt uitgescheiden, hangt af van de ingenomen dosering acetylsalicylzuur, verzadiging van leverenzymen en de pH van de urine (Oortgiesen et al., 2022; NVIC, 2024).

Toxische effecten van salicylzuur bij de mens kunnen verwacht worden vanaf een (eenmalige) dosis van 100 − 150 mg/kg lichaamsgewicht. Dit komt overeen met 6000 - 9000 mg (6 - 9 gram) voor een volwassene van 60 kg. Bij langdurige inname kan toxiciteit bij lagere dosering optreden (Oortgiesen et al., 2022). Toxische effecten die gezien worden bij de mens zijn onder andere misselijkheid, braken, verstoorde spijsvertering en verstoringen van bloedparameters (bijvoorbeeld verlaagd aantal bloedplaatjes, verminderde aanmaak bloedcellen en verlaagd aantal granulocyten). Ook zijn dosis afhankelijke tinnitus en verlies van gehoor, reversibele effecten op de lever en overgevoeligheidsreacties gerapporteerd (CVMP, 1999c). Bij ernstige intoxicaties kunnen onder andere cyanose, longoedeem, convulsies en coma optreden (Oortgiesen et al., 2022). In de genoemde referentie wordt hierbij geen dosering genoemd. Omdat toxische effecten verwacht worden vanaf (eenmalige) inname van 100 − 150 mg/kg is het waarschijnlijk dat een ernstige intoxicatie optreedt bij inname van een hoeveelheid in de orde van grootte van grammen.

3.2.16.3 Gezondheidskundige grenswaarde
CVMP heeft een farmacologische ADI afgeleid voor salicylzuur van 0,0063 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 6,3 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 0,38 mg per dag (CVMP, 2016).

De ADI is gebaseerd op een placebogecontroleerde studie bij mensen naar het effect van acetylsalicylzuur op bloedingstijd en thromboxaan B2. Negentien personen namen gedurende drie weken dagelijks een dosis van 10 mg natriumacetylsalicylzuur in. Een significante remming van thromboxaan B2 door bloedplaatjes werd waargenomen maar dit leidde niet tot een verlengde bloedingstijd. Bij een dosering van 30 mg per persoon per dag werd wel een verlengde bloedingstijd waargenomen. CVMP concludeert hieruit dat een dagelijkse dosis van 10 mg natriumacetylsalicylzuur per persoon beschouwd kan worden als een farmacologische LOEL. Dit komt overeen met 0,167 mg/kg lichaamsgewicht, voor een volwassene van 60 kg. Rekening houdend met een veiligheidsfactor van 20 leidt dit tot een ADI voor natriumacetylsalicylzuur van 0,0083 mg/kg lichaamsgewicht. De veiligheidsfactor bestaat uit een factor 10 wegens de verschillen tussen mensen en een factor 2 wegens het gebruik van een LOEL in plaats van een NOEL (CVMP, 1999c). Vervolgens heeft CVMP op basis van het verschil in molecuulgewicht de ADI voor natriumacetylsalicylzuur omgerekend naar salicylzuur, omdat residuen gemeten worden als salicylzuur. Dit leidt tot de eerder benoemde ADI van 0,0063 mg/kg lichaamsgewicht (CVMP, 2016).

3.2.17 Tolfenaminezuur

3.2.17.1 Gebruik als diergeneesmiddel

De diergeneesmiddeleninformatiebank bevat vijf geregistreerde diergeneesmiddelen met tolfenaminezuur als werkzame stof. De middelen zijn bestemd voor behandeling van runderen en varkens waarbij het middel intraveneus of intramusculair toegediend kan worden. Afhankelijk van de dosering en de manier van toepassing varieert de wachttermijn voor vlees tussen vier en 24 dagen. Voor melk varieert de wachttermijn tussen 12 en 36 uur.

3.2.17.2 Toxicologie

Na eenmalige orale inname door de mens werd meer dan 50% van de ingenomen dosis binnen 24 uur uitgescheiden via urine. Naast tolfenaminezuur zelf werden ook twee gehydroxyleerde metabolieten aangetroffen in urine (CVMP, 1997b).

De acute toxiciteit van tolfenaminezuur is laag. In (sub)chronische dierstudies met ratten en konijnen werden effecten op het maagdarmstelsel waargenomen zoals zweren of een enkele darmperforatie die leidde tot peritonitis en overlijden. Tolfenaminezuur is niet reprotoxisch, carcinogeen of genotoxisch (CVMP, 1997b).

3.2.17.3 Gezondheidskundige grenswaarde

CVMP heeft een toxicologische ADI afgeleid van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag (i.e. 10 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Voor een volwassene van 60 kg komt dit overeen met 0,6 mg (600 µg) per dag (CVMP, 1997b).

CVMP concludeerde dat konijn de meest gevoelige diersoort was. Ondanks de korte studieduur, is de ADI daarom gebaseerd op een studie van vier weken met konijnen. De konijnen werden oraal blootgesteld aan tolfenaminezuur in doseringen van 0, 1, 4, 16 en 64 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Effecten op het maagdarmstelsel traden op bij alle doseringen behalve de laagste. De NOEL was 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Omdat het metabolisme van tolfenaminezuur in konijnen verschilt van dat van andere diersoorten waaronder de mens, heeft CVMP een veiligheidsfactor van 100 toegepast om een ADI van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag af te leiden (CVMP, 1997b).

3.2.18 Overzicht gezondheidskundige grenswaardes

Tabel 4 geeft een overzicht van de gezondheidskundige grenswaardes die afgeleid zijn voor de hierboven beschreven stoffen.

Tabel 4 Een overzicht van de gezondheidskundige grenswaardes die afgeleid zijn voor verschillende antibiotica en pijnstillers die worden aangetroffen in producten van dierlijke oorsprong.

Stofgroep	Stof	ADI (µg/kg lichaams-gewicht per dag)	Referentie
Antibiotica	Ampicilline	NA[a]	(CVMP, 2008)
	Chlooramfenicol	NA	
	Oxytetracycline	3[b]	(CVMP, 1995a)
	Tetracycline		
	Tylvalosine	2,07[b]	(CVMP, 2007)
Pijnstillers	Carprofen	10[c]	(CVMP, 1995b;1999a;2004)
	Diclofenac	0,5[cd]	(CVMP, 2003)
	(Oxy)fenylbutazon	NA	
	Firocoxib	0,215[c]	(CVMP, 2006a)
	Flunixine	6[c]	(CVMP, 1999f)
	Ibuprofen	NA	
	Ketoprofen	5[c]	(CVMP, 2000a)
	Meloxicam	1,25[c]	(CVMP, 1997a;1999e)
	Paracetamol	50[d]	(CVMP, 1999b; RIVM & RIKILT, 2018)
	Salicylzuur	6,3[d]	(CVMP, 2016)
	Tolfenaminezuur	10[c]	(CVMP, 1997b)

[a] Niet aanwezig: Een gezondheidskundige grenswaarde is door CVMP of andere toelatingsautoriteiten niet afgeleid. Specifiek voor ampicilline geldt dat CVMP de minimale dosis van 6 µg penicilline als gezondheidskundige grenswaarde gebruikt. Dit is de minimale dosis die nodig is om een allergische reactie te veroorzaken. [b] Gebaseerd op microbiologische effecten. [c] Gebaseerd op toxicologische effecten. [d] Gebaseerd op farmacologische effecten.

3.3 Wettelijk kader

In Verordening (EU) 2017/625[2] en Gedelegeerde Verordening (EU) 2022/1644[3] zijn voor diergeneesmiddelen de gereguleerde chemische stoffen onderverdeeld in twee functionele groepen. Groep A: Farmacologisch werkzame stoffen waarvan het gebruik bij voedselproducerende dieren verboden of niet toegelaten is. Deze stoffen mogen niet worden toegediend aan voedselproducerende dieren. Chlooramfenicol valt in deze groep. Groep B: Farmacologisch werkzame stoffen waarvan het gebruik bij voedselproducerende dieren is toegestaan.

[2] Verordening (EU) 2017/625 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen, tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 999/2001, (EG) nr. 396/2005, (EG) nr. 1069/2009, (EG) nr. 1107/2009, (EU) nr. 1151/2012, (EU) nr. 652/2014, (EU) 2016/429 en (EU) 2016/2031 van het Europees Parlement en de Raad, de Verordeningen (EG) nr. 1/2005 en (EG) nr. 1099/2009 van de Raad en de Richtlijnen 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG en 2008/120/EG van de Raad, en tot intrekking van de Verordeningen (EG) nr. 854/2004 en (EG) nr. 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad, de Richtlijnen 89/608/EEG, 89/662/EEG, 90/425/EEG, 91/496/EEG, 96/23/EG, 96/93/EG en 97/78/EG van de Raad en Besluit 92/438/EEG van de Raad (verordening officiële controles).

[3] Gedelegeerde Verordening (EU) 2022/1644 tot aanvulling van Verordening (EU) 2017/625 van het Europees parlement en de Raad met specifieke voorschriften voor de uitvoering van officiële controles op het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan.

Voor de residuen van diergeneesmiddelen uit deze groep B zijn volgens Verordening (EG) nr. 470/2009[4] en Verordening (EU) nr. 37/2010[5] MRLs vastgesteld (MRL = maximum residulimiet) of vastgesteld dat er geen MRLs noodzakelijk zijn. Hoe een MRL vastgesteld moet worden is vastgelegd in Verordening (EU) 2018/782[6]. Hierbij wordt rekening gehouden met de volgende punten:

- De gezondheidskundige grenswaarde (ADI).
- Het voorgestelde indicatorresidu.
- De verhouding tussen het indicatorresidu en het totale residugehalte.
- De verdeling van de residuen over de eetbare weefsels.
- De totale blootstelling van de consument aan residuen via een standaard voedselpakket.

Een indicatorresidu is een residu waarvan het gehalte in een bekende relatie staat tot het totale residugehalte in een eetbaar weefsel. Het indicatorresidu kan de oorspronkelijke stof zijn of een metaboliet of combinatie van de oorspronkelijke stof en metaboliet(en). De waarde van de MRL wordt vergeleken met het gehalte van het indicatorresidu.

Een standaard voedselpakket bestaat uit 300 gram (spier)vlees, 100 gram lever, 50 gram vet, 50 gram nier en 1500 gram melk van zoogdieren.

Voedselproducerende dieren mogen alleen diergeneesmiddelen toegediend krijgen als voor de werkzame stoffen een MRL is vastgesteld of wanneer bepaald is dat deze limiet niet nodig is.

Tabel 5 geeft een overzicht van de beschikbare MRLs voor ampicilline, oxytetracycline, tetracycline, tylvalosine, carprofen, diclofenac, firocoxib, flunixine, ketoprofen, meloxicam, paracetamol, salicylzuur en tolfenaminezuur voor runderen, varkens, schapen, geiten en paarden. Wanneer een MRL overschreden wordt is er mogelijk sprake van een risico voor de gezondheid van de consument. Een MRL is namelijk een maximaal veilig gehalte gebaseerd op de gezondheidskundige grenswaarde en de consumptie van een dierlijk product. (Oxy)fenylbutazon en ibuprofen zijn niet opgenomen in Verordening (EU) nr. 37/2010 omdat voor deze stoffen geen MRLs zijn vastgesteld voor voedselproducerende dieren. Ze mogen dus niet toegepast worden in diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren.

[4] Verordening (EG) Nr. 470/2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad.

[5] Verordening (EU) Nr. 37/2010 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

[6] Verordening (EU) 2018/782 tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomanagement als bedoeld in Verordening (EG) nr. 470/2009.

Tabel 5 Een overzicht van de maximum residulimieten (MRLs) voor ampicilline, oxytetracycline, tetracycline, tylvalosine, carprofen, diclofenac, firocoxib, flunixine, ketoprofen, meloxicam, paracetamol, salicylzuur en tolfenaminezuur bij runderen, varkens, schapen, geiten en paarden afkomstig uit Verordening (EU) nr. 37/2010.

Stofgroep	Farmacologisch werkzame stof	Indicatorresidu	Diersoorten	MRL (µg/kg)	Te onderzoeken weefsels
Antibiotica	Ampicilline	Ampicilline	Alle voedselproducerende soorten	50	Spier
				50	Vetweefsel
				50	Lever
				50	Nieren
				4	Melk
	Oxytetracycline	Som van oorspronkelijk geneesmiddel en zijn 4-epimeer	Alle voedselproducerende soorten	100	Spier
				300	Lever
				600	Nieren
				100	Melk
				200	Eieren
	Tetracycline	Som van oorspronkelijk geneesmiddel en zijn 4-epimeer	Alle voedselproducerende soorten	100	Spier
				300	Lever
				600	Nieren
				100	Melk
				200	Eieren
	Tylvalosine	Som van tylvalosine en 3-O-acetyltylosine	Varkens	50	Spier
				50	Huid en vetweefsel
				50	Lever
				50	Nieren
Pijnstillers	Carprofen	Som van carprofen en carprofen-glucuronide-conjugaat	Runderen, paardachtigen	500	Spier
				1000	Vetweefsel
				1000	Lever
				1000	Nieren
			Runderen	-[a]	Melk
	Diclofenac	Diclofenac	Runderen	5	Spier
				1	Vetweefsel
				5	Lever
				10	Nieren
				0,1	Melk

Stofgroep	Farmacologisch werkzame stof	Indicatorresidu	Diersoorten	MRL (µg/kg)	Te onderzoeken weefsels
			Varkens	5	Spier
				1	Huid + vetweefsel
				5	Lever
				10	Nieren
	Firocoxib	Firocoxib	Paardachtigen	10	Spier
				15	Vetweefsel
				60	Lever
				10	Nieren
	Flunixine	Flunixine	Runderen	20	Spier
				30	Vetweefsel
				300	Lever
				100	Nieren
			Varkens	50	Spier
				10	Huid + vetweefsel
				200	Lever
				30	Nieren
			Paardachtigen	10	Spier
				20	Vetweefsel
				100	Lever
				200	Nieren
		5-Hydroxy-flunixin	Runderen	40	Melk
	Ketoprofen	Ketoprofen	Alle herkauwers, varkens, paardachtigen	50	Spier
				20	Vetweefsel
				20	Lever
				50	Nieren
				20	Melk
	Meloxicam	Meloxicam	Runderen, geiten, varkens, konijnen, paardachtigen	20	Spier
				65	Lever
				65	Nieren
			Runderen, geiten	15	Melk
	Paracetamol	Niet van toepassing	Varkens	-[a]	Niet van toepassing
	Acetylsalicylzuur	Niet van toepassing	Alle voedselproducerende soorten behalve vissen	-[a]	Niet van toepassing
	Acetyl-salicylzuur-dl-lysine	Niet van toepassing	Alle voedselproducerende soorten behalve vissen	-[a]	Niet van toepassing

Stofgroep	Farmacologisch werkzame stof	Indicatorresidu	Diersoorten	MRL (µg/kg)	Te onderzoeken weefsels
	Aluminium-salicylaat, basisch	Salicylzuur	Runderen, geiten, paardachtigen, konijnen	200	Spier
				500	Vetweefsel
				1500	Lever
				1500	Nieren
			Runderen, geiten, paardachtigen	9	Melk
	Natrium-salicylaat	Niet van toepassing	Runderen, varkens	-[a]	Niet van toepassing
			Alle voedselproducerende soorten behalve vissen	-[a]	Niet van toepassing
	Salicylzuur	Niet van toepassing	Alle voedsel-producende soorten behalve vissen	-[a]	Niet van toepassing
	Tolfenaminezuur	Tolfenaminezuur	Runderen, varkens	50	Spier
				400	Lever
				100	Nieren
			Runderen	50	Melk

[a] Geen MRL nodig. Deze classificatie wordt gehanteerd bij stoffen waarbij aangetoond is dat het gebruik van die stof in voedselproducerende dieren niet zal leiden tot residuen die een risico vormen voor de gezondheid van de consument.

3.4 Blootstellingsschatting

3.4.1 Residugehalten

3.4.1.1 Antibiotica en pijnstillers waarvoor een MRL is vastgesteld

Tabel 6 geeft een overzicht van het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte in nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden aangetroffen in de verschillende Nederlandse onderzoeken. Het betreft stoffen waarvoor een MRL is vastgesteld. Het minimum en maximum gehalte is gebaseerd op alle getallen boven de kwantificatie- of detectielimiet (LOQ/LOD) van de analytische methode. Het merendeel van de analyseresultaten is kleiner dan LOQ/LOD van de analytische methode, daarom is het gemiddelde berekend op basis van een lower bound scenario. Hierbij zijn de waardes <LOQ/LOD vervangen door de waarde "0". Daardoor is het gemiddelde lager dan je zou verwachten op basis van de waarden boven LOQ/LOD.

Tabel 6 Het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte waarvoor een MRL is vastgesteld in nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden aangetroffen in verschillende Nederlandse onderzoeken. De waarden die groter zijn dan de MRL zijn dikgedrukt.

MATRIX: NIER				Indicatorresidugehalte (µg/kg)			
Diersoort & Aantal monsters per diersoort (n)	Stof	Aantal geanalyseerde monsters per stof (n)	Aantal geanalyseerde monsters > LOD/LOQ (n)	Mini-mum	Maxi-mum	Gemid-delde	MRL
Rund (432)	Ampicilline	190	0				50
	Oxytetracycline	432	1	750	750	1,7	600
	Tetracycline	432	1	1400	1400	3,2	600
	Carprofen	432	3	82	750	2,2	1000
	Diclofenac	432	0				10
	Flunixine	432	1	66	66	0,2	100
	Ketoprofen	432	6	3,9	261	1,5	50
	Meloxicam	432	13	1	2000	9,3	65
	Salicylzuur	432	27	10	280	2,2	1500
	Tolfenaminezuur	432	0				100
Rund (kalf) (90)	Ampicilline	90	0				50
	Oxytetracycline	90	0				600
	Tetracycline	90	0				600
	Carprofen	90	0				1000
	Diclofenac	90	0				10
	Flunixine	90	0				100
	Ketoprofen	90	0				50
	Meloxicam	90	1	9,4	9,4	0,10	65
	Salicylzuur	90	5[a]				1500
	Tolfenaminezuur	90	0				100
Varken (170)	Ampicilline	170	1	85	85	0,50	50
	Oxytetracycline	170	3	840	9900	86	600
	Tetracycline	170	4	22,1	42,4	0,66	600
	Diclofenac	170	0				10
	Flunixine	170	0				30
	Ketoprofen	170	0				50
	Meloxicam	170	0				65

MATRIX: NIER				Indicatorresidugehalte (µg/kg)			
Diersoort & Aantal monsters per diersoort (n)	Stof	Aantal geanalyseerde monsters per stof (n)	Aantal geanalyseerde monsters > LOD/LOQ (n)	Mini-mum	Maxi-mum	Gemid-delde	MRL
	Paracetamol	170	46[b]				Geen MRL nodig
	Tolfenaminezuur	170	0				100
Schaap (153)	Ampicilline	67	0				50
	Oxytetracycline	67	0				600
	Tetracycline	67	0				600
Geit (60)	Ampicilline	33	0				50
	Oxytetracycline	33	0				600
	Tetracycline	33	0				600
	Meloxicam	60	1	1,4	1,4	0,023	65
	Salicylzuur	60	2	130	254	6,4	1500
Paard (106)	Ampicilline	1	0				50
	Oxytetracycline	1	0				600
	Tetracycline	1	0				600
	Carprofen	106	0				1000
	Firocoxib	106	0				10
	Flunixine	106	0				200
	Ketoprofen	106	0				50
	Meloxicam	106	0				65
	Salicylzuur	106	102[c]	1200	1200	240	1500

[a] In 5 van 90 monsters is salicylzuur aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald. [b] In 46 van de 170 monsters is paracetamol aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald. [c] In 101 van de 102 monsters is salicylzuur aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald.

Van de 522 onderzochte rundernieren bevatten één nier (0,2%) een oxytetracyclinegehalte groter dan de MRL, bevat één nier (0,2%) een tetracyclinegehalte groter dan MRL, bevatten drie nieren (0,6%) een ketoprofengehalte groter dan de MRL en bevatten acht nieren (1,5%) een meloxicamgehalte groter dan de MRL. Van de 170 onderzochte varkensnieren bevat één nier (0,6%) een ampicillinegehalte groter dan de MRL en bevatten drie nieren (1,8%) een oxytetracyclinegehalte groter dan de MRL. In totaal bevatte 2,5% (17/692) van de onderzochte runder- en varkensnieren residugehalten groter dan de MRL.

3.4.1.2 Antibiotica en pijnstillers waarvoor geen MRL is vastgesteld

Tabel 7 geeft een overzicht van het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte in vlees van schapen en geiten aangetroffen in de verschillende Nederlandse onderzoeken. Het betreft stoffen waarvoor geen MRL is vastgesteld. Ook hier is het minimum en maximum gehalte gebaseerd op alle getallen boven de kwantificatie- of detectielimiet (LOQ/LOD) van de analytische methode en is het gemiddelde berekend op basis van een lower bound scenario.

Tabel 7 Het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte van stoffen waarvoor geen MRL is vastgesteld in vlees van schapen en geiten aangetroffen in verschillende Nederlandse onderzoeken.

MATRIX: VLEES				Indicatorresidugehalte (µg/kg)		
Diersoort & Aantal monsters per diersoort (n)	Stof	Aantal geanalyseerde monsters per stof (n)	Aantal geanalyseerde monsters > LOD/LOQ (n)	Mini-mum	Maxi-mum	Gemiddelde
Schaap (85)	Carprofen	85	0			
	Diclofenac	85	2	0,22	0,83	0,012
	(Oxy)fenylbutazon	85	0			
	Firocoxib	85	0			
	Flunixine	85	0			
	Ibuprofen	85	0			
	Meloxicam	85	0			
	Paracetamol	85	19	0,95	88	1,6
	Salicylzuur	85	0			
	Tolfenaminezuur	85	0			
Geit (27)	Carprofen	27	1	0,45	0,45	0,0
	Diclofenac	27	1	2,4	2,4	0,089
	(Oxy)fenylbutazon	27	0			
	Firocoxib	27	0			
	Flunixine	27	0			
	Ibuprofen	27	0			
	Meloxicam	27	0			
	Paracetamol	27	2	2,7	45	1,8
	Salicylzuur	27	0			
	Tolfenaminezuur	27	0			

Uit de bovenstaande tabel blijkt dat diclofenac en paracetamol zijn aangetroffen in schapenvlees. Ook zijn carprofen, diclofenac en paracetamol aangetroffen in geitenvlees. Voor geen van de aangetroffen stoffen is een MRL vastgesteld.

Tabel 8 geeft een overzicht van het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte in nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden aangetroffen in de verschillende Nederlandse onderzoeken. Het betreft stoffen waarvoor geen MRL is vastgesteld. Ook hier is het minimum en maximum gehalte gebaseerd op alle getallen boven de kwantificatie- of detectielimiet (LOQ/LOD) van de analytische methode en is het gemiddelde berekend op basis van een lower bound scenario.

Tabel 8 Het minimum, maximum en gemiddelde indicatorresidugehalte van stoffen waarvoor geen MRL is vastgesteld in nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden aangetroffen in verschillende Nederlandse onderzoeken.

MATRIX: NIER				Indicatorresidugehalte (µg/kg)		
Diersoort & Aantal monsters per diersoort (n)	Stof	Aantal geanalyseerde monsters per stof (n)	Aantal geanalyseerde monsters >LOD/LOQ (n)	Mini-mum	Maxi-mum	Gemid-delde
Rund (432)	Chlooramfenicol	240	7[a]			
	(Oxy)fenylbutazon	432	0			
	Tylvalosine	240	4[b]			
	Firocoxib	432	0			
	Paracetamol	432	20[c]	5,2	24	0,3
Rund (kalf) (90)	(Oxy)fenylbutazon	90	0			
	Firocoxib	90	0			
	Ibuprofen	90	0			
	Paracetamol	90	5[d]			
Varken (170)	Carprofen	170	0			
	(Oxy)fenylbutazon	170	0			
	Firocoxib	170	0			
	Ibuprofen	170	0			
	Salicylzuur	170	0			
Schaap (153)	Carprofen	153	0			
	Diclofenac	153	0			
	(Oxy)fenylbutazon	153	0			
	Firocoxib	153	1	0,97	0,97	0,0063
	Flunixine	153	0			
	Ibuprofen	153	0			
	Meloxicam	153	1	0,5	0,5	0,0033
	Paracetamol	153	15[e]			
	Salicylzuur	153	7	20	380	6,0
	Tolfenaminezuur	153	0			
Geit (60)	Carprofen	60	1	2600	2600	43
	Diclofenac	60	1	1,1	1,1	0,018
	(Oxy)fenylbutazon	60	0			
	Firocoxib	60	0			
	Flunixine	60	0			
	Ibuprofen	60	0			
	Paracetamol	60	5[f]			
	Tolfenaminezuur	60	0			
Paard (106)	Diclofenac	106	0			
	(Oxy)fenylbutazon	106	3	<0,5	7,5	0,033
	Ibuprofen	106	0			
	Paracetamol	106	54[g]	80	80	1,5
	Tolfenaminezuur	106	0			

[a] In 7 monsters is chlooramfenicol aanwezig maar het exacte gehalte is niet bepaald. [b] In 4 monsters is tylvalosine aanwezig maar het exacte gehalte is niet bepaald. [c] In 9 monsters is paracetamol aanwezig maar het exacte gehalte is niet bepaald. [d] In 5 monsters is paracetamol aanwezig maar is het exacte

gehalte niet bepaald. [e] In 15 monsters is paracetamol aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald. [f] In 5 monsters is paracetamol aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald. [g] In 53 van de 54 monsters is paracetamol aanwezig maar is het exacte gehalte niet bepaald.

3.4.2 Consumptiegegevens

De CVMP hanteert het standaard voedselpakket bij de afleiding van MRLs. Het standaard voedselpakket bestaat uit dierlijke producten waarvan wordt uitgegaan dat een consument die dagelijks eet. Bij producten van dierlijke oorsprong afkomstig van zoogdieren gaat het om de volgende hoeveelheden: 300 gram (spier)vlees, 50 gram vet, 100 gram lever, 50 gram nier en 1500 gram melk. De hoeveelheden in het standaard voedselpakket zijn gemakkelijk om mee te rekenen maar zijn niet wetenschappelijk onderbouwd.

De Nederlandse voedselconsumptiepeiling (VCP) brengt in kaart wat Nederland eet en drinkt. De VCP bestaat uit twee 24-uursvoedingsnavragen op niet-aaneengesloten dagen bij een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking (N= 3.570; VCP 2019-2021). Tabel 9 geeft een overzicht van de chronische consumptie (gemiddelde, P50 en P95) van rund-, varkens-, schapen- en paardenvlees op basis van de gegevens uit dezelfde VCP door 1 t/m 3-jarigen en 18 t/m 79-jarigen (RIVM & WFSR, 2024).

Tabel 9 Chronische consumptie (gemiddelde, P50 en P95) van rund-, varkens-, schapen- en paardenvlees door 1 t/m 3-jarigen en 18 t/m 79-jarigen (RIVM & WFSR, 2024).

	Chronische consumptie (g/kg lichaamsgewicht per dag)					
	1 t/m 3-jarigen			18 t/m 79-jarigen		
	Gemiddelde	P50	P95	Gemiddelde	P50	P95
Rundvlees	1,0	0,2	4,3	0,4	0,1	1,6
Varkensvlees	0,9	0,2	4,2	0,4	0,1	1,7
Schapenvlees	0,005	0	0	0,01	0	0
Paardenvlees	0,07	0	0,03	0,01	0	0

Idealiter wordt de blootstelling aan een chemische stof door de consumptie van voedsel berekend op basis van een P95-consumptiehoeveelheid. Voor nier van runderen, kalveren, varkens, schapen, geiten en paarden en voor geitenvlees zijn geen consumptiegegevens aanwezig in de VCP 2019-2021. Daarnaast is de berekende P95-consumptiehoeveelheid voor schapen- en paardenvlees gelijk aan nul. Dit betekent dat minder dan 5% van de mensen de consumptie van deze vleessoorten op de 2 rapportagedagen van de VCP hebben gerapporteerd. Als alternatief voor een P95-consumptiehoeveelheid kan bij de blootstellingsberekening een P50- of gemiddelde consumptiehoeveelheid gebruikt worden. Dit heeft niet de voorkeur omdat de uitkomsten van de blootstellingsberekening per diersoort gebaseerd zijn op verschillende uitgangspunten (bijvoorbeeld P95-consumptiehoeveelheid voor rundvlees en gemiddelde consumptiehoeveelheid voor schapenvlees). Daarom is gebruik gemaakt van de consumptiehoeveelheden uit het standaard voedselpakket.

3.4.3 Maximaal veilig indicatorresidugehalte in vlees

Op basis van de inname spiervlees volgens het standaardvoedselpakket en de beschikbare gezondheidskundige grenswaarde voor langdurige blootstelling (ADI) is uitgerekend wat het maximaal veilig totaal residugehalte in vlees mag zijn voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt. Hiervoor is de onderstaande formule gebruikt:

$$Maximaal\ veilig\ totaal\ residugehalte = \left(\frac{((gezondheidskundige\ grenswaarde\ x\ lichaamsgewicht\ )\ x\ 1000)}{consumptiehoeveelheid}\right)$$

Met de volgende parameters:

- Maximaal veilig totaal residugehalte (µg/kg (spier)vlees)
- Gezondheidskundige grenswaarde: ADI in µg/kg lichaamsgewicht per dag (Tabel 4)
- Lichaamsgewicht: 60 kg

- Consumptiehoeveelheid: 300 gram (spier)vlees per dag

Vervolgens is het maximaal veilige totaal residugehalte teruggerekend naar het maximaal veilige indicatorresidugehalte. Dit is het gehalte dat gemeten wordt in de analytische methode. Het terugrekenen is gedaan door het maximaal veilig totaal residugehalte te vermenigvuldigen met de ratio indicatorresidu/totaal residu (moederstof + metaboliet(en)). Hiervoor is de onderstaande formule gebruikt:

$$Maximaal\ veilig\ indicatorresidugehalte = maximaal\ veilig\ residugehalte\ x\ (\frac{indicatorresidu}{totaal\ residu})$$

Met de volgende parameters:
- Maximaal veilig indicatorresidugehalte (µg/kg (spier) vlees)
- Maximaal veilig totaal residugehalte (µg/kg (spier) vlees)
- Ratio indicator residu/totaal residu (Tabel 10)

Tabel 10 geeft een overzicht van de beschikbare ratio's in vlees voor rund, varken, schaap, geit en paard. De primaire bron voor de ratio's zijn de opinies van CVMP. In de wetenschappelijke literatuur is geen aanvullende informatie gevonden met betrekking tot de ontbrekende ratio's. Per individuele stof is niet voor iedere diersoort een ratio beschikbaar. Daarom is per individuele stof gebruik gemaakt van de laagst beschikbare ratio's in (spier)vlees van andere diersoorten.

Tabel 10 Een overzicht van de ratio's indicatorresidu/totaal residu in vlees die zijn gebruikt bij het afleiden van MRLs voor specifieke stof-dier-combinaties. Lege cellen geven aan dat een MRL niet is afgeleid en dus ook geen ratio is gepubliceerd.

Stof	Indicator-residu[a]	Ratio indicatorresidu/totaal residu (indicatorresidu + metaboliet(en)) in vlees					Referentie
		Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard	
Tylvalosine	Som van tylvalosine en 3-O-acetyltylosine		1				(CVMP, 2001)
Carprofen	Som van carprofen en carprofen-glucuronide-conjugaat	0,8				0,34-0,54	(CVMP, 1995b;1999a)
Diclofenac	Diclofenac	0,1[b]	0,1[b]				(CVMP, 2003)
Firocoxib	Firocoxib					0,76	(CVMP, 2006a)
Flunixine	Flunixine	0,3	0,25			0,41	(CVMP, 1999f;2000b)
Meloxicam	Meloxicam	1	0,67		-[c]	-[c]	(CVMP, 1999g;2000c;2002;2006b)
Paracetamol	NVT		0,04[d]				(CVMP, 1999b; BuRO, 2018)
Salicylzuur	NVT/ salicylzuur	1					(CVMP, 2016)
Tolfenaminezuur	Tolfenaminezuur	0,6	0,8				(CVMP, 1997b)

[a] Een residu waarvan het gehalte in een bekende relatie staat tot het totale residugehalte in een eetbaar weefsel. Het indicatorresidu kan de oorspronkelijke stof zijn of een metaboliet of combinatie van de oorspronkelijke stof en metaboliet(en). [b] Conservatieve aanname van CVMP wegens gebrek aan data (CVMP, 2003). [c] De ratio markerresidu/totaal residu kan niet worden bepaald wegens de afwezigheid van een radiogelabelde studie (CVMP, 2002;2006b). [d] RIVM heeft deze waarde zelf berekend op basis van de studie beschreven in het MRL summary report. Het betreft de ratio voor lever (laagste ratio), in afwezigheid van gegevens over spier (RIVM & RIKILT, 2018).

Het maximaal veilig indicatorresidugehalte is alleen berekend voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL is vastgesteld. In Tabel 11 zijn deze combinaties vetgedrukt.

Tabel 11 Een overzicht van de stof-dier combinaties waarvoor wel of niet een maximum residu limiet (MRL) beschikbaar is. De laatste categorie is vetgedrukt.

Stofgroep	MRL aanwezig?					
	Stof	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Antibiotica	Ampicilline	JA	JA	JA	JA	JA
	Chlooramfenicol	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
	Oxytetracycline	JA	JA	JA	JA	JA
	Tetracycline	JA	JA	JA	JA	JA
	Tylvalosine	NEE	Ja	NEE	NEE	NEE
Pijnstillers	Carprofen	JA	NEE	NEE	NEE	JA
	Diclofenac	JA	JA	NEE	NEE	NEE
	(Oxy)Fenyl-butazon	NEE	NEE	NEE	NEE	NEE
	Firocoxib	NEE	NEE	NEE	NEE	JA
	Flunixine	JA	JA	NEE	NEE	JA
	Ibuprofen	NEE	NEE	NEE	NEE	NEE
	Ketoprofen	JA	JA	JA	JA	JA
	Meloxicam	JA	JA	NEE	JA	JA
	Paracetamol	NEE	-[b]	NEE	NEE	NEE
	Salicylzuur[c]	JA	NEE	NEE	JA	JA
	Tolfenaminezuur	JA	JA	NEE	NEE	NEE

[a] Chlooramfenicol is volgens Verordening (EU) Nr. 37/2010 geclassificeerd als een verboden stof. Er kan geen MRL worden vastgesteld. [b] Verordening (EU) Nr. 37/2010 stelt vast dat een MRL niet noodzakelijk is bij oraal gebruik. [c] De MRL geldt voor aluminiumsalicylaat (basisch). Voor de overige vormen (acetylsalicylzuur, acetylsalicylzuur-dl-lysine, natriumsalicylaat en salicylzuur) geldt dat geen MRL nodig is.

Tabel 12 geeft een overzicht van de berekende maximale veilige indicatorresidugehalten in vlees voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt. In de tabel is weergegeven voor welke stof-dier combinaties geen MRL beschikbaar is en waarvoor het berekende maximum residugehalte dus relevant is. Bij de berekening is ervan uitgegaan dat alleen het specifieke weefsel (300 gram vlees) wordt geconsumeerd. In de berekening is geen rekening gehouden met de blootstelling door het nemen van geneesmiddelen voor de mens. Het betreft een worst-case berekening die ook dekkend is voor kinderen. Kinderen hebben weliswaar een lager lichaamsgewicht, maar zullen ook minder dierlijke producten eten. Het standaard gewicht van een 1- t/m 3-jarig kind (12 kg) ligt een factor vijf lager dan het standaard gewicht van een volwassene (60 kg). Dit betekent dat de dagelijkse inname van dierlijke producten door een kind ook maximaal een factor 5 lager mag liggen (60 gram per dag). Uit Tabel 12 blijkt dat de chronische P95-consumptie van rund, varkens en paardenvlees niet groter is dan 60 gram per dag. Daarom is geen aparte berekening voor kinderen nodig.

Tabel 12 De berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten in vlees (µg/kg) voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL beschikbaar is. Gebaseerd op een consumptie volgens het standaard voedselpakket (300 gram (spier)vlees per dag door een volwassene van 60 kg).

Stof	Maximum indicatorresidugehalte in vlees (µg/kg)				
	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Tylvalosine	414	-[a]	414	414	414
Carprofen	-[a]	680	680	680	-[a]
Diclofenac	-[a]	-[a]	10	10	10
(Oxy)Fenylbutazon	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Firocoxib	33	33	33	33	-[a]

Stof	Maximum indicatorresidugehalte in vlees (µg/kg)				
	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Flunixine	-[a]	-[a]	300	300	-[a]
Ibuprofen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Meloxicam	-[a]	-[a]	168	-[a]	-[a]
Paracetamol	400[c]	400	400	400	400
Salicylzuur	-[a]	1260	1260	-[a]	-[a]
Tolfenaminezuur	-[a]	-[a]	1200	1200	1200

[a] Niet berekend want er is een MRL beschikbaar. [b] Niet berekend want er is geen gezondheidskundige grenswaarde beschikbaar. [c] Reeds berekend in eerder BuRO advies (BuRO, 2018).

3.4.4 Maximaal veilig indicatorresidugehalte in nier

Het maximaal veilig indicatorresidugehalte in nier is op dezelfde manier berekend als het maximaal veilig indicatorresidugehalte in vlees. Ook hier is het maximaal veilige totaal residugehalte teruggerekend naar het maximaal veilige indicatorresidugehalte. Tabel 13 geeft een overzicht van de beschikbare ratio's in nier voor rund, varken, schaap, geit en paard. De primaire bron voor de ratio's zijn de opinies van CVMP. In de wetenschappelijke literatuur is geen aanvullende informatie gevonden met betrekking tot de ontbrekende ratio's. Per individuele stof is niet voor iedere diersoort een ratio beschikbaar. Daarom is per individuele stof gebruik gemaakt van de laagst beschikbare ratio's in nier van andere diersoorten.

Tabel 13 Een overzicht van de ratio's indicatorresidu/totaal residu in nier die zijn gebruikt bij het afleiden het afleiden van MRLs voor specifieke stof-dier-combinaties. Lege cellen geven aan dat een MRL niet is afgeleid en dus ook geen ratio is gepubliceerd.

Stof	Indicator-residu[a]	Ratio indicatorresidu/totaal residu (moederstof + metaboliet(en)) in nier					Referentie
		Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard	
Tylvalosine	Som van tylvalosine en 3-O-acetyltylosine		0,25				(CVMP, 2001)
Carprofen	Som van carprofen en carprofen-glucuronide-conjugaat	0,8				0,27	(CVMP, 1995b;1999a)
Diclofenac	Diclofenac	0,20	0,12				(CVMP, 2003)
Firocoxib	Firocoxib					0,45	(CVMP, 2006a)
Flunixine	Flunixine	0,1	0,07			0,24	(CVMP, 1999f;2000b)
Meloxicam	Meloxicam	0,4	0,56		-[b]	-[b]	(CVMP, 1999g;2000c;2002;2006b)
Paracetamol	NVT		0,07				(CVMP, 1999b; BuRO, 2018)
Salicylzuur	NVT/ salicylzuur	1					(CVMP, 2016)
Tolfenaminezuur	Tolfenaminezuur	0,3	0,2				(CVMP, 1997b)

[a] Een residu waarvan het gehalte in een bekende relatie staat tot het gehalte van het totale residugehalte in een eetbaar weefsel. Het indicatorresidu kan de oorspronkelijke stof zijn of een metaboliet of combinatie van metabolieten daarvan. [b] De ratio markerresidu/totaal residu kan niet worden bepaald wegens de afwezigheid van radiogelabelde studie (CVMP, 2002;2006b).

Tabel 14 geeft een overzicht van de berekende maximale veilige indicatorresidugehalten in nier voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt. In de tabel is weergegeven voor welke stof-dier-combinaties geen MRL beschikbaar is en waarvoor het berekende maximum residugehalte dus relevant is. Bij de berekening is ervan uitgegaan dat alleen het specifieke

weefsel (50 gram nier) wordt geconsumeerd. In de berekening is geen rekening gehouden met de blootstelling door het nemen van geneesmiddelen voor de mens. Het betreft een worst-case berekening die ook dekkend is voor kinderen. Kinderen hebben weliswaar een lager lichaamsgewicht, maar zullen ook minder dierlijke producten eten. Daarom is geen aparte berekening voor kinderen nodig.

Tabel 14 De berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten in nier (µg/kg) voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL beschikbaar is. Gebaseerd op een consumptie volgens het standaard voedselpakket (50 gram nier per dag door een volwassene van 60 kg).

Stof	Maximum indicatorresidugehalte in nier (µg/kg)				
	Rund	Varken	Schaap	Geit	Paard
Tylvalosine	621	-[a]	621	621	621
Carprofen	-[a]	3240	3240	3240	-[a]
Diclofenac	-[a]	-[a]	72	72	72
(Oxy)Fenylbutazon	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Firocoxib	116	116	116	116	-[a]
Flunixine	-[a]	-[a]	504	504	-[a]
Ibuprofen	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Meloxicam	-[a]	-[a]	600	-[a]	-[a]
Paracetamol	4200	4200	4200	4200	4200
Salicylzuur	-[a]	7560	7560	-[a]	-[a]
Tolfenaminezuur	-[a]	-[a]	2400	2400	2400

[a] Niet berekend want er is een MRL beschikbaar. [b] Niet berekend want er is geen gezondheidskundige grenswaarde beschikbaar.

3.5 Risicokarakterisatie

3.5.1 Antibiotica en pijnstillers waarvoor een MRL is vastgesteld

Een klein percentage (2,5%) van de onderzochte runder- en varkensnieren bevatten residugehalten groter dan de MRL. Het betrof de aanwezigheid van residuen van antibiotica (ampicilline, oxytetracycline en tetracycline) en pijnstillers (ketoprofen en meloxicam). Wanneer een MRL voor diergeneesmiddelen overschreden wordt is er mogelijk sprake van een risico voor de gezondheid van de consument. Bij diergeneesmiddelen is een MRL namelijk een maximaal veilig gehalte gebaseerd op de gezondheidskundige grenswaarde van een stof en de consumptie van 500 gram dierlijk product per dag bestaande uit vlees, lever, vet en nier. Daarnaast dragen (ook lage) antibiotica gehalten in het algemeen bij tot de ontwikkeling van resistente bacteriën, wat een risico vormt voor de volksgezondheid.

3.5.2 Antibiotica en pijnstillers waarvoor geen MRL is vastgesteld

De aangetroffen indicatorresidugehalten in vlees en nier afkomstig uit de verschillende Nederlandse onderzoeken zijn niet hoger dan de berekende maximaal veilige indicatorresidugehalten. Dit betekent dat er geen risico is voor de consument.

Omdat voor (oxy)fenylbutazon en ibuprofen geen gezondheidskundige grenswaarde is afgeleid kan het maximaal veilige indicatorresidugehalte niet berekend worden en vervolgens niet vergeleken worden met de aangetroffen residugehalten. In het geval van fenylbutazon kon door EFSA en CVMP geen drempelwaarde vastgesteld worden voor het optreden van toxische effecten zodat theoretisch elke blootstelling tot een effect kan leiden en daarmee tot een mogelijk risico voor de gezondheid van de consument.

Voor ibuprofen is berekend dat het indicatorresidugehalte in vlees gelijk moet zijn aan 1,3 g/kg voordat consumptie van 300 gram vlees leidt tot een laagste therapeutische ibuprofenblootstelling (400 mg per dag voor personen vanaf 40 kg). Om een dusdanig hoog indicatorresidugehalte te bereiken in een koe van 500 kg is een dosering nodig van enkele honderden grammen. Dit lijkt BuRO onrealistisch waardoor er geen risico is voor de consument.

3.6 Onzekerheidsanalyse

BuRO constateert dat er onzekerheden bestaan die van invloed kunnen zijn op de risicobeoordeling, namelijk:

Voor stof-dier-combinaties waarvoor geen MRL is vastgesteld is het maximaal veilige indicatorresidugehalte berekend. Hiervoor is de ratio indicatorresidu/totaal residu gebruikt. Per individuele stof is niet voor iedere diersoort een ratio beschikbaar. Daarom is per individuele stof gebruik gemaakt van de beschikbare ratio's van andere diersoorten. De extrapolatie van de beschikbare ratio's kan leiden tot zowel een onder- als overschatting van het berekende maximaal veilige indicatorresidugehalte omdat de hoeveelheid metabolieten per diersoort anders kan zijn.

Daarnaast wordt bij de berekening van het maximaal veilige indicatorresidugehalte uitgegaan van de consumptie van één weefsel (vlees of nier) van één dier. Bij het vaststellen van MRLs voor zoogdieren wordt er van uitgegaan dat een consument van één dier alle weefsels ((spier)vlees, nier, lever en vet) en melk met een indicatorresidugehalte op het niveau van de MRL eet voordat een gezondheidskundige grenswaarde wordt overschreden.

De consumptiehoeveelheden uit het standaard voedselpakket zijn groot in vergelijking met de data uit de Nederlandse voedselconsumptiepeiling. De consumptie wordt daarmee overschat.

3.7 Conclusie

3.7.1 Antibiotica en pijnstillers waarvoor een MRL is vastgesteld

In vlees van geiten en schapen en nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden worden residuen van antibiotica en/of pijnstillers aangetroffen. Er is geen risico voor de gezondheid van de consument als de gehalten kleiner zijn dan de maximum residulimiet (MRL) voor de betreffende stof-dier-combinatie.

Daarentegen is er mogelijk een risico voor de gezondheid van de consument wanneer de aangetroffen gehalten groter zijn dan de MRL. Dit is het geval bij 2,5% van de onderzochte runder- en varkensnieren.

Daarnaast dragen (ook lage) antibiotica gehalten in het algemeen bij tot de ontwikkeling van resistente bacteriën, wat een risico vormt voor de volksgezondheid.

3.7.2 Antibiotica en pijnstillers waarvoor geen MRL is vastgesteld

Voor niet alle stof-dier-combinaties zijn MRLs vastgesteld. Daarom heeft BuRO op basis van de gezondheidskundige grenswaarde en standaard consumptiegegevens uitgerekend wat het maximaal veilige indicatorresidugehalte in vlees of nieren van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden mag zijn. Gemeten indicatorresidugehalten in vlees van geiten en schapen en nier van runderen, varkens, schapen, geiten en paarden overschrijden de veilige gehalten niet. Er is dus geen sprake van een risico voor de gezondheid van de consument.

Er is één uitzondering, namelijk (oxy)fenylbutazon. Omdat voor (oxy)fenylbutazon geen gezondheidskundige grenswaarde is afgeleid, kan het maximaal veilige indicatorresidugehalte niet berekend worden en vervolgens niet vergeleken worden met de aangetroffen residugehalten. In het geval van fenylbutazon kon door EFSA en CVMP geen drempelwaarde vastgesteld worden voor het optreden van toxische effecten omdat theoretisch elke blootstelling tot een effect kan leiden en daarmee een gezondheidsrisico betekent voor de consument.

4 Dierenwelzijn

Dieren die ziek of niet geschikt voor transport zijn, mogen niet vervoerd worden (Verordening Nr. 1/2005[7]). Als dieren niet geschikt zijn om op transport te gaan, zal transport extra ongerief en lijden veroorzaken (BuRO, 2022). De NVWA heeft signalen ontvangen dat slachtdieren, die mogelijk niet geschikt zijn om getransporteerd te worden, behandeld zijn met diergeneesmiddelen, zoals pijnstillers en/of antibiotica. In ruim 20% van de geslachte dieren die onderzocht werden door het RIVM werden residuen van pijnstillers, of een combinatie van pijnstillers of antibiotica aangetroffen (Van der Ark et al., 2023). Dit heeft mogelijk als doel om deze dieren ondanks gebreken alsnog te kunnen transporteren en laten slachten. Dergelijk gebruik van pijnstillers heeft risico's voor het welzijn van de betreffende dieren. Deze risico's worden kort in dit hoofdstuk beschreven. In dit stuk wordt hoofdzakelijk verwezen naar het advies 'Transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien' (BuRO, 2022), waardoor de resultaten met name van toepassing zijn op runderen. Aanvullend zijn analyses gedaan waarin residuen van medicatie zijn geanalyseerd in schapen, geiten, varkens en runderen, om een eerste indicatie te krijgen van het percentage dieren dat mogelijk voor afvoer naar slacht medicatie krijgt toegediend. In dit geval gaat het om residuen van stoffen die nog aanwezig zijn op het moment van monstername.

Dieren die ziek zijn of afwijkingen hebben, kunnen pijnstilling en/of antibiotica toegediend krijgen omdat dat uit diergeneeskundig oogpunt nodig is voor de behandeling. Dit zal zorgen voor een verbeterd dierenwelzijn. Pijnstillers mogen echter niet worden toegediend om ongeschiktheid voor transport te maskeren, omdat dit geen diergeneeskundige behandeling betreft die wordt toegediend ter bevordering van de genezing. Bovendien mogen dieren die ongeschikt zijn voor transport niet vervoerd worden. Het toedienen van pijnstilling om gezondheidsproblemen bij slachtdieren te maskeren, maakt ontdekking van mogelijke gezondheidsproblemen moeilijker[8] en is vanuit het oogpunt van dierenwelzijn ongewenst. Bovendien kunnen reeds aanwezige welzijnsproblemen verergeren door transport, waardoor het welzijnsrisico van een niet-transportwaardig dier hoger zal zijn als het toch getransporteerd wordt. Ook is de kans groot dat pijnstilling te vroeg uitgewerkt raakt, met het risico dat het lijden van deze dieren verergert tijdens transport.

Het toedienen van pijnstilling voor transport is niet strikt bij wet verboden, maar dieren dienen vanwege wetgeving op het gebied van voedselveiligheid 'schoon' (waarbij na toediening van medicatie de juiste wachttijd is aangehouden) aangeboden te worden voor de slacht. Elke toediening van medicatie moet, vanwege geldende wachttijden, samen met de gezondheidsstatus van het dier op het voedselketeninformatie (VKI) formulier vermeld worden, zodat betrokken partijen geïnformeerd zijn. Legale toediening betekent dat de medicatie wordt vermeld op het VKI-formulier en dat de geldende wachttijd in acht wordt genomen voordat het dier aangeboden wordt voor de slacht. Een veehouder die een dier adequate pijnstilling heeft gegeven en het dier voor het verstrijken van de wachttijd naar het slachthuis vervoert, dient dit op het VKI-formulier te registreren om het slachthuis te informeren. Als deze pijnstilling een voldoende hoge (d.w.z. therapeutische) bloedspiegel heeft tot aan aankomst op het slachthuis, zou het dier op basis van informatie op het VKI-formulier op het slachthuis moeten blijven tot de wachttijd is verstreken. De meeste slachthuizen zijn niet ingericht om dieren langere tijd te huisvesten, waardoor dit praktisch niet haalbaar is. Dit brengt additionele dierenwelzijnsrisico's met zich mee vanwege het ontbreken van voorzieningen en dierverzorgers (zoals voorzieningen voor langduriger huisvesten in daarvoor niet-bestemde stallen, of voor het melken van koeien) (BuRO, 2018;2022).

4.1 **Risico's voor afgemolken melkkoeien**

In het advies 'Transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien' (BuRO, 2022) worden verschillende risico's voor dierenwelzijn bij het transport van afgemolken melkkoeien naar het slachthuis beschreven. Voor dieren die naar binnen- of buitenlandse slachthuizen worden vervoerd, vormen zowel kortdurend als langdurig transport een aanzienlijk risico op extra ongerief en lijden.

[7] Verordening (EG) Nr. 1/2005 inzake de bescherming van dieren tijdens het vervoer en daarmee samenhangende activiteiten en tot wijziging van de Richtlijnen 64/432/EEG en 93/119/EG en van Verordening (EG) nr. 1255/97.

[8] NVWA Slachttoezicht, mededelingen inspecteurs.

Dit ongerief en lijden ontstaat door (herhaald) in- en uitladen, verblijf op verzamelplaatsen en (herhaald) transport in de veewagen. Naarmate het transport langer duurt, zal ook het lijden en het ongerief verergeren. Wanneer deze dieren al vóór het transport lichte of ernstigere afwijkingen vertonen, is de kans groot dat hun lijden tijdens het vervoer verder toeneemt. De impact van de welzijnsconsequenties door transport van afgemolken melkkoeien werd geschat op 4 tot 7 (op een schaal van 1-7, met 7 als hoogst mogelijke impact (BuRO, 2022)).
Het is aannemelijk dat de runderen die medicatie toegediend krijgen voor transport, degenen zijn die voorafgaand aan het transport al afwijkingen vertonen. De belangrijkste risico's bij transport van niet-transportwaardige melkkoeien (BuRO, 2022) zijn:

- *Huidbeschadigingen en verwondingen, uitglijden en vallen.*

  Vooral voor dieren in slechte conditie is kans op huidbeschadigingen en verwondingen, uitglijden en vallen groot. Naarmate de transportduur langer is, dieren vaker worden in- en uitgeladen en op verzamelplaatsen verblijven, neemt de kans op huidbeschadigingen, verwondingen, uitglijden en vallen toe.

- *Kreupelheid.*

  Kreupelheid is een afwijking van het bewegingsapparaat. Het is een veelvoorkomend probleem en heeft een ernstige tot zeer ernstige impact op het welzijn. Koeien met een onevenwichtige tred kunnen een transport tot ongeveer twee uur doorgaans zonder verergering doorstaan. Voor dieren met lichte kreupelheid geldt echter dat de aandoening vaak al binnen drie uur transport aanzienlijk verergert.

- *Algehele malaise, oververmoeidheid, uitputting, overlopen worden, uitzichtloos lijden, sterfte/euthanasie.*

  Omdat dieren met ernstige afwijkingen vaak al op het primaire bedrijf worden gedood, is het risico op ernstige verschijnselen tijdens transport, zoals malaise, oververmoeidheid, uitputting, overlopen worden of uitzichtloos lijden klein. Toch worden zulke dieren soms alsnog op transport gezet, omdat ze ten onrechte als transportwaardig worden beschouwd of bewust op transport worden gezet. In zulke gevallen is de welzijnsimpact zeer ernstig, tot aan sterfte of noodzakelijke euthanasie. Het risico neemt toe bij langere transporten en herhaald in- en uitladen op verblijf- en verzamelplaatsen.

Deze risico's op welzijnsconsequenties bij transport hangen sterk af van de conditie van het individuele dier (BuRO, 2022). Het merendeel van de afgemolken melkkoeien wordt afgevoerd vanwege gezondheidsproblemen en vertoont daardoor vaak afwijkingen. Reeds aanwezige welzijnsproblemen zoals vermagering, slechte conditie, (sub)klinische mastitis en kreupelheid kunnen tijdens transport verergeren en extra lijden veroorzaken. Er werd door BuRO geschat dat 0,05% tot 5% van de afgemolken melkkoeien met een slechte conditie afgevoerd wordt, ondanks ongeschiktheid voor transport (BuRO, 2022). Dit betreft voornamelijk dieren die fysiek sterk verzwakt zijn, tekenen van algehele malaise vertonen of overlopen worden, waardoor zij uitzichtloos lijden, al dan niet met sterfte of euthanasie als gevolg (BuRO, 2022). Doordat een deel van de dieren dood op het slachthuis arriveert of door de slechte toestand wordt geëuthanaseerd (0,05% tot 0,23%) is de schatting van 0,05% tot 5% waarschijnlijk een onderschatting van het aantal dieren dat ondanks een slechte conditie alsnog getransporteerd wordt (BuRO, 2022). Deze dieren ontvangen mogelijk pijnstillers die niet op het voedselketeninformatie-formulier (VKI-formulier) worden vermeld.

Als dieren die niet geschikt zijn voor transport pijnstilling toegediend krijgen om de dieren te kunnen transporteren, dan wordt pijnstilling niet ter bevordering van de genezing toegepast. Dit wordt vaak clandestien gedaan en mogelijk niet met optimale middelen, doseringen en toedieningswijzen ter bevordering van de genezing. Ook worden mogelijk middelen toegediend die geen diergeneesmiddelenregistratie hebben, of die geregistreerd zijn voor een andere diersoort. De kans is dan groter dat pijnstilling te vroeg uitgewerkt raakt, waardoor het risico op lijden van de dieren tijdens transport vergroot. Wel wordt naar verwachting voldoende medicatie dusdanig toegepast dat een mogelijk gezondheidsprobleem minder of niet zichtbaar zal zijn. Legale toediening zou betekenen dat het dier pas na de wachttijd aangeboden wordt voor de slacht, en dat de medicatie op het VKI-formulier wordt vermeld zodat op het slachthuis de geldende wachttijd in acht kan worden genomen. Deze wachttijd houdt in dat na aankomst bij het slachthuis met

slachten gewacht moet worden tot de medicatie voldoende uit de circulatie van het dier is verdwenen. Hoe lang dit duurt, varieert per middel en toegediende dosering. Koeien zouden in sommige gevallen dan een aantal dagen verzorgd en, bij melkkoeien, gemolken moeten worden. Het slachthuis is niet ingericht op het huisvesten van dieren, waardoor wachten op het slachthuis in de praktijk niet haalbaar is.

4.2 Medicatie-residuen in geslachte dieren

De NVWA ontvangt een melding als een VKI-formulier (vermoedelijk) niet juist of niet volledig is ingevuld. Naar aanleiding van deze meldingen voert de NVWA inspecties uit bij veehouders. In 2022, 2023 en 2024 waren dit respectievelijk 181, 106 en 197 inspecties. Hiervan waren er 37 (20%), 37 (35%) en 86 (44%) akkoord (NVWA, 2023b;2024;2025a). Bij het merendeel van de inspecties werden ongeregeldheden aangetroffen. Uit deze inspectieresultaten is niet te achterhalen wat de reden is van de ongeregeldheden. Hierdoor is het niet bekend in hoeveel gevallen dit leidt tot de aanwezigheid van diergeneesmiddelenresiduen in producten van dierlijke oorsprong.

Verkoopcijfers verzameld door brancheorganisatie FIDIN (Fabrikanten Importeurs Diergeneesmiddelen Nederland) en Sda (Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit) kunnen inzicht geven over de hoeveelheid pijnstillers en antibiotica die voorgeschreven/verkocht worden. Er is echter geen informatie beschikbaar over of deze diergeneesmiddelen vervolgens legaal of illegaal worden toegediend en geregistreerd worden op het VKI-formulier.

Om te onderzoeken of slachtdieren medicatie toegediend hadden gekregen, heeft de NVWA monsters genomen van verschillende geslachte dieren (NVWA, 2023a; van der Ark et al., 2023). Voor deze monsternames zijn of dieren geselecteerd die gelijk verdeeld waren over de verschillende gezondheidscategorieën (van der Ark et al., 2023), of dieren waarvan vermoed werd dat ze gezondheidsproblemen hadden (NVWA, 2023a). Daardoor geven deze data geen representatieve steekproef voor de geslachte dierpopulatie in Nederland, maar als dieren mogelijk medicatie zouden krijgen, zou het vooral in niet-gezonde dieren verwacht worden.

Uit de monsterdata NVWA 2023 bleek dat na slacht in alle gemonsterde diersoorten (runderen, varkens, geiten en schapen) individuen waren waarin residuen van medicatie aanwezig waren (Tabel 15). In de NVWA 2023 monsterdata zijn dieren bemonsterd die mogelijk gezondheidsproblemen hadden, maar deze dieren zijn wel allemaal aangeboden voor de slacht. Slechts iets meer dan de helft van de runderen en varkens werd gezond verklaard. Bij bijna een derde deel van de runderen en varkens werd een lokale infectie gevonden, bij respectievelijk 16 en 9% van deze dieren was twijfel over de gezondheidsstatus of de dieren werden ziek verklaard (Tabel 15). Elke toediening van pijnstillers aan runderen moet op het VKI-formulier geregistreerd worden om te kunnen controleren of de wachttijd voldoende in acht is genomen. Deze bevindingen lijken het signaal te ondersteunen dat diergeneesmiddelen soms toegediend worden aan runderen die ongeschikt zijn voor transport.

Tabel 15 Gezondheidsstatus van geslachte dieren en aangetoonde residuen van pijnstillers en antibiotica in deze dieren (bron: (NVWA, 2023a)). Getallen zijn weergegeven in aantal dieren en in percentages.

Diersoort	Aantal	Gezond	Letsel	Lokale infectie	Twijfel	Ziek	Pijnstiller	Anti-biotica
Rund	192	99 (52%)	2 (1%)	60 (31%)	13 (7%)	18 (9%)	18 (9%)	0 (0%)
Vleeskalf	90	87 (97%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	6 (7%)	0 (0%)
Varken	170	96 (56%)	11 (6%)	47 (28%)	7 (4%)	9 (5%)	46 (27%)	5 (3%)
Geit	33	33 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (15%)	0 (0%)
Schaap	67	67 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (25%)	0 (0%)

Nog opvallender is dat alle geiten en schapen gezond werden verklaard, maar dat alsnog in 15% tot 25% van deze dieren residuen van pijnstillers werden gevonden (Tabel 15). Het kan zijn dat deze dieren koorts hadden die door pijnstilling onderdrukt is, maar geen fysieke afwijkingen

hadden, waardoor geen aanmerking in de AM- of PM-keuring is geregistreerd. Een dier wordt dan ten onrechte als gezond gekeurd, terwijl het dier niet gezond was.

Ook in paarden werden vaak residuen van pijnstillers (salicylzuur en paracetamol) gevonden (WFSR, 2022a), maar omdat van deze paarden geen gezondheidsgegevens bekend zijn, is niet te analyseren of deze dieren de pijnstillers mogelijk kregen om ongeschiktheid voor slacht te maskeren. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat dieren zonder reden medicatie toegediend zullen krijgen. Dit zal nader onderzocht moeten worden.

In sommige gevallen werden residuen van medicatie met een zeer korte halfwaardetijd gevonden, zoals salicylzuur (aspirine). Deze korte halfwaardetijd betekent dat het middel snel uit het bloed verdwijnt. Als dit middel vaak toegepast wordt, is de kans aanzienlijk dat het aantal dieren dat medicatie krijgt om ongeschiktheid voor transport te verbloemen, onderschat is, omdat het middel tegen de tijd van monstername al uit het bloed verdwenen is.

Om beter inzicht te krijgen in de vraag in hoeverre medicatie mogelijk wordt ingezet om het transport van ongeschikte dieren toch mogelijk te maken, heeft BuRO in bovengenoemde twee datasets het verband geanalyseerd tussen de gezondheidsstatus van runderen bij slachting en de aanwezigheid van medicatieresiduen. Dit is alleen voor runderen geanalyseerd omdat voor de andere diersoorten niet alle data beschikbaar waren. Uit deze analyse met deze selectieve datasets (zie Bijlage 6.3 voor details) bleek dat met name bij einde-carrière melkkoeien gezondheidsproblemen werden geconstateerd: 70% van deze dieren had een lokale infectie, was ziek of er was twijfel over de gezondheidsstatus. In één op de vijf tot elf runderen (afhankelijk van de dataset) werden residuen van medicatie aangetroffen: met name residuen van pijnstillers in einde-carrière melkkoeien. Uit nadere analyse bleek dat deze residuen vaker werden gevonden in zieke runderen of runderen met een twijfelachtige gezondheidsstatus, dan in runderen die als gezond waren geclassificeerd, hoewel ook in ogenschijnlijk gezonde runderen in 12% tot 21% van de gevallen residuen van medicatie werden gevonden. Door de beperkte dataset en de grote spreiding was de onzekerheid van deze analyses echter zeer groot, waardoor het aan te raden is om specifiek onderzoek te doen naar het gebruik van medicatie in dieren die afgevoerd worden naar de slacht. Hierin zouden ook de beweegredenen van de veehouder onderzocht moeten worden: waarom krijgt het dier medicatie en wat is de reden om het dier niet op het bedrijf te euthanaseren? Met de huidige gegevens kan alleen gespeculeerd worden waarom dit aan de orde zou zijn. Het is niet toegestaan zieke dieren te transporteren. Bovendien is de Europese regelgeving rond noodslachtingen op het primair bedrijf aangepast: dieren hoeven geen ongeval gehad te hebben om in aanmerking te komen voor een noodslachting (BRON: Wetswijziging noodslacht: huidige werkwijze blijft voorlopig gelden | NVWA). Dit zou het welzijn van niet-transportwaardige dieren die wel geslacht mogen worden kunnen verbeteren, omdat dieren dan op het bedrijf gedood kunnen worden. Ook dan moet logischerwijs voldaan worden aan wachttijden voor medicatie.

Deze bevindingen lijken het signaal te ondersteunen dat diergeneesmiddelen soms toegediend worden aan runderen die ongeschikt zijn voor transport. Het is mogelijk dat dieren in eerste instantie medicatie krijgen om herstel te bevorderen, maar dat die onvoldoende werkt, waarna een dier alsnog afgevoerd wordt naar de slacht, zonder de juiste wachttijd in acht te nemen. Ook kan het zijn dat dieren bewust medicatie krijgen om ongeschiktheid voor transport te maskeren. De beweegredenen van de veehouder zijn hier echter niet onderzocht, en in de beschikbare datasets zijn dieren voor een ander doel geselecteerd dan voor het huidige onderzoek. Er is daarom geen uitspraak te doen over de beweegredenen van de veehouders om medicatie aan dieren toe te dienen en deze medicatie niet op het VKI-formulier te vermelden. Ook is niet duidelijk op welke schaal slachtdieren medicatie toegediend krijgen om deze toch op transport te kunnen zetten, hoewel het op basis van de huidige beschikbare gegevens waarschijnlijk lijkt dat dit in de praktijk gebeurt. Dieren die ziek of anderszins niet transportwaardig zijn, of die binnen de wachttijd van een behandeling zitten, mogen niet getransporteerd worden. Indien ze wel slachtwaardig zijn, zou een mobiele dodingsunit voor op het bedrijf uitkomst kunnen bieden (BuRO, 2022).

Daarnaast is het van belang dat er meer inzicht komt in hoeveel dieren (runderen) in Nederland vervoerd worden die volgens de recent gepubliceerde richtlijnen voor transportwaardigheid niet transportwaardig zijn. Volgens schatting kan het aantal runderen dat niet transportwaardig is oplopen tot 1 op de 20 runderen (BuRO, 2022). Als data over prevalenties van niet-transportwaardigheid en gerelateerde welzijnsconsequenties beschikbaar zouden zijn, is beter te

kwantificeren wat het welzijnsrisico is. Nu is deze welzijnsbeoordeling deels kwalitatief vanwege deze ontbrekende gegevens.

4.3 Conclusie

Niet-transportwaardige dieren mogen niet vervoerd worden. Hoewel het toedienen van pijnstilling beter kan zijn voor het welzijn van een dier, omdat het dier dan minder pijn zal hebben, is het niet gewenst pijnstilling te geven om een niet-transportwaardig dier alsnog naar het slachthuis te vervoeren. Als een dier wel medicatie krijgt, dient het dier gedurende de wachttijd van de medicatie op het primaire bedrijf te blijven. Voor de meeste pijnstillers geldt een wachttijd, waardoor een dier een aantal dagen op het primair bedrijf zou moeten wachten voordat het naar het slachthuis afgevoerd mag worden. Als het dier gedurende de wachttijd toch afgevoerd is, zou het dier op het slachthuis moeten wachten voordat het geslacht mag worden. Hier zijn slachthuizen niet op ingericht.

De aanwezigheid van medicatie werd vaker aangetoond in runderen die tijdens de keuring na de slacht (PM-keuring) als twijfelachtig of ziek werden geclassificeerd. Bovendien was de behandeling niet altijd op het VKI-formulier vermeld, wat kan betekenen dat de wachttijd niet in acht genomen was. Dit suggereert dat pijnstilling mogelijk toegepast wordt om te maskeren dat deze runderen niet geschikt zijn voor transport en/of slacht. Ook bij schapen, geiten, varkens en paarden zijn residuen van medicatie (hoofdzakelijk pijnstillers) aangetoond. Als pijnstilling bij die dieren niet goed wordt toegepast of pijnstilling uitgewerkt raakt, zal het lijden van deze dieren verergeren door transport. Bovendien hebben sommige pijnstillers, zoals salicylzuur, een zeer korte halfwaardetijd, waardoor deze nauwelijks na slacht in het dier terug te vinden zijn. Zoals eerder vermeld zijn mogelijke risico's voor de voedselveiligheid als gevolg van een onderliggende infectie of een andere ziekte niet beoordeeld.

Op basis van dit onderzoek is een kwalitatieve inschatting gemaakt van het dierenwelzijnsrisico van het transport van niet-transportwaardige runderen. Hierbij is ervan uitgegaan dat dieren die medicatie toegediend hebben gekregen, niet transportwaardig waren. Op basis van een beperkte dataset is ingeschat (op basis van informatie uit BuRO, 2022) hoeveel dieren extra lijden door het transport naar het slachthuis. Er zijn echter in dit onderzoek geen welzijnsindicatoren bij de betrokken niet-transportwaardige dieren gemeten, er waren alleen gegevens over de gezondheidsbeoordeling en over het aantal dieren dat residuen van medicatie in het bloed had. Om de dierenwelzijnsconsequenties van dergelijk gebruik van medicatie te kunnen beoordelen en een inschatting te kunnen maken van de schaal waarop dit gebeurt in Nederland, is nader onderzoek naar indicatoren voor dierenwelzijn van deze niet-transportwaardige dieren nodig.

5 Referenties

BuRO, 2018. Risico's voor de volksgezondheid als gevolg van paracetamoltoediening aan runderen voorafgaand aan de slacht Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit; Bureau Risicobeoordeling & onderzoek, Utrecht. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/vlees-en-vleesproducten/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-risicos-gebruik-paracetamol-in-runderen

BuRO, 2022. De transportwaardigheid van afgemolken melkkoeien. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Utrecht. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/documenten/dier/dierenwelzijn/welzijn/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-transportwaardigheid-van-afgemolken-melkkoeien

BuRO, 2024a. Advies risicobeoordeling roodvlees- en grofwildketen. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Utrecht. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/vlees-en-vleesproducten/documenten/dier/dierenwelzijn/welzijn/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-risicobeoordeling-roodvlees-en-grofwildketen

BuRO, 2024b. Onderbouwing: Hoofdstuk 15 'Chemische voedselveiligheid'. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, Utrecht. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/vlees-en-vleesproducten/documenten/dier/dierenwelzijn/welzijn/publicaties/onderbouwing-risicobeoordeling-roodvlees--en-grofwildketen

BuRO, 2024c. Onderbouwing: Hoofstuk 14 'Antimicrobiële resistentie'. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/vlees-en-vleesproducten/documenten/dier/dierenwelzijn/welzijn/publicaties/onderbouwing-risicobeoordeling-roodvlees--en-grofwildketen

CVMP, 1995a. Oxytetracycline, tetracycline, chlortetracycline Summary Report (3). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/oxytetracycline-tetracycline-chlortetracycline-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal_en.pdf

CVMP, 1995b. Carprofen Summary Report (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/carprofen-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1997a. Meloxicam Summary Report (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1997b. Tolfenamic acid summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/tolfenamic-acid-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1999a. Carprofen summary report (2). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/carprofen-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1999b. Committee for veterinary medicinal products paracetamol summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/paracetamol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1999c. Acetylsalicylic acid, sodium acetylsalicylate, acetylsalicylic acid DL-lysine and carbasalate calcium. Summary report (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/acetylsalicylic-acid-sodium-acetylsalicylate-acetylsalicylic-acid-dl-lysine-carbasalate-calcium_en.pdf

CVMP, 1999d. Committe for veterinary medicinal products. Acetylisovaleryltylosin. Summary report (1). European Medicine Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/mrl/tylvalosin-maximum-residue-limit

CVMP, 1999e. Meloxicam Summary Report (2). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1999f. Flunixin Summary Report (1). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/flunixin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

CVMP, 1999g. Meloxicam (modification for bovine) Summary Report (3). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-modification-bovine-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2000a. European public MRL assessment report (EPMAR) Ketoprofen (Bovine, Porcine and *Equidae*). European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketoprofen-bovine-porcine-and-equidae-european-public-maximum-residue-limit-assessment-report-epmar-cvmp_en.pdf
CVMP, 2000b. Flunixin (Extension to horses) Summary report (2). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/flunixin-extension-horses-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2000c. Meloxicam (extension to pigs) Summary Report (5). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-extension-pigs-summary-report-5-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2001. Committee for Veterinary Medicinal Products. Acetylisovaleryltylosin. Summary Report (2). European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/mrl/tylvalosin-maximum-residue-limit
CVMP, 2002. Meloxicam (extension to horses) Summary Report (6). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-extension-horses-summary-report-6-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2003. Diclofenac summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/diclofenac-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2004. Carprofen (Extension to dairy cattle) Summary report (3). European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/carprofen-summary-report-3-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2006a. Committee for Medicinal Products for Veterinary use Firocoxib Summary Report. European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/firocoxib-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2006b. Meloxicam (Extrapolation to rabbits and goats) Summary Report (7). European Medicines Agency. Committee for Veterinary Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-extrapolation-rabbits-goats-summary-report-7-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2007. EUROPEAN PUBLIC MRL ASSESSMENT REPORT (EPMAR) TYLVALOSIN (ACETYLISOVALERYLTYLOSIN) (Modification of the acceptable daily intake, ADI) European Medicines Agency, Londen. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/mrl/tylvalosin-maximum-residue-limit
CVMP, 2008. Committee for Veterinary Medicinal Products, Penicillins, Summary report. European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/penicillins-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
CVMP, 2016. European public MRL assessment report (EPMAR). Aluminium salicylate, basic (bovine, cprine, Equidae and rabbit) - after provisional maximum residue limits (MRLs). European Medicines Agency. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/aluminium-salicylate-basic-bovine-caprine-equidae-rabbit-after-provisional-maximum-residue-limits_en.pdf
CVMP, 2020. European public MRL assessment report (EPMAR) Ketoprofen (Bovine, Porcine and *Equidae*). European Medicines Agency. Committee for Medicianl Products for Veterinary Use. Beschikbaar online: https://docplayer.net/191128839-European-public-mrl-assessment-report-epmar.html
EFSA, 2024. Report for 2022 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. EFSA Supporting Publications, 21 (3), 8669E. Beschikbaar online: https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8669
EFSA, 2025. Report for 2023 on the results from the monitoring of residues of veterinary medicinal products in live animals and animal products. EFSA Supporting Publications, 22 (2), 9297E. Beschikbaar online: https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2025.EN-9297

EFSA, 2026. Report for 2024 on the results from the monitoring of residues of veterinary medicinal products in live animals and animal products. EFSA Supporting Publications, 23 (2), 9913E. Beschikbaar online: https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2026.EN-9913
EFSA & EMA, 2013. Joint statement of EFSA and EMA on the presence of residues of phenylbutazone in horse meat. EFSA Journal, 11 (4). Beschikbaar online: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3190
EFSA CONTAM panel, 2014. Scientific Opinion on Chloramphenicol in food and feed. EFSA Journal, 12 (11), 3907. Beschikbaar online: https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3907
Mesfin YM, Mitiku BA & Tamrat Admasu H, 2024. Veterinary Drug Residues in Food Products of Animal Origin and Their Public Health Consequences: A Review. Veterinary Medicine and Science, 10 (6). Beschikbaar online: https://doi.org/10.1002/vms3.70049
NVIC, 2023. Stofmonografie Ibuprofen [Webpagina, 4 juli 2023]. Beschikbaar online: https://www.vergiftigingen.info [Geraadpleegd: 25 juli 2024].
NVIC, 2024. Acetylsalicylzuur [Webpagina, 21-01-2024]. Beschikbaar online: https://www.vergiftigingen.info/ [Geraadpleegd: 30 juli 2024].
NVWA, 2023a. Inspectieresultaten extra monstername slachtvee 2022 [Webpagina]. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-extra-monstername-slachtvee-2022 [Geraadpleegd: 17 juli 2024].
NVWA, 2023b. Inspectieresultaten meldingen diergeneesmiddelen 2022 [Webpagina]. NVWA. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dier/diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-diergeneesmiddelen/2022/meldingen [Geraadpleegd: 25 februari 2026].
NVWA, 2024. Inspectieresultaten meldingen diergeneesmiddelen 2023 [Webpagina]. NVWA. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dier/diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-diergeneesmiddelen/2023/meldingen [Geraadpleegd: 25 februari 2026].
NVWA, 2025a. Inspectieresultaten meldingen diergeneesmiddelen en veterinaire beroepen 2024 [Webpagina]. NVWA. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dier/diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-diergeneesmiddelen/2024/meldingen [Geraadpleegd: 25 februari 2026].
NVWA, 2025b. Inspectieresultaten extra monstername slachtvee 2024 [Webpagina]. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dier/diergeneesmiddelen/inspectieresultaten-diergeneesmiddelen/2024/extra-monstername-slachtvee [Geraadpleegd: 25 februari 2026].
NVZA & NVIC, 2014. Toxicologie behandelinformatie NSAID's (incl COX-REMMERS). Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Beschikbaar online: https://toxicologie.org/nsaids-incl-cox-remmers/
Oortgiesen BE, Moes HR, Westerkamp AC & Touw DJ, 2022. Monografie: Salicylaten. Beschikbaar online: https://toxicologie.org/monografie/salicylaten#:~:text=Acetylsalicylzuur%20ca%2020%20minuten%20waarna,18%2D36%20uur%20bij%20overdoseringen.
RIVM & RIKILT, 2018. Beoordeling van de aanwezigheid van paracetamol in rundvlees. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Wageningen University & Research. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/vlees-en-vleesproducten/risicobeoordelingen/beoordeling-aanwezigheid-van-paracetamol-in-rundvlees
RIVM & WFSR, 2024. Consumptie van rund-, kalfs-, varkens-, geiten-, schapen- en paardenvlees door jongen kinderen en volwassenen in Nederland. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu & Wageningen Food Safety Research, Bilthoven. Beschikbaar online: https://www.rivm.nl/voedsel-en-voeding/veilig-voedsel/frontoffice-voedsel-en-productveiligheid/beoordelingen-front-office-voedsel-en-productveiligheid
van der Ark K, Neppelenbroek N, Pikkemaat M, Bastiaansen R, Swart A, van Buuren C, Berendsen B & Opsteegh M, 2023. Biomarkers als alternatief voor bacteriologisch onderzoek van de milt bij slachthuiskeuringen in runderen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
WFSR, 2021. Bewakingsonderzoek 2020 Fenylbutazon in paarden. Vertrouwelijk rappport. Wageningen Food Safety Research, Wageningen.
WFSR, 2022a. Bewakingsonderzoek 2021 Breed onderzoek residuen van dierbehandelingsmiddelen in paard (deel I). Vertrouwelijk rapport. Wageningen Food Safety Research, Wageningen.
WFSR, 2022b. Bewakingsonderzoek 2021 NSAIDs in schapen en geiten. Vertrouwelijk rapport. Wageningen Food Safety Research, Wageningen.

Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Meloxicam (NSAID's, systemisch) [Webpagina]. Beschikbaar online: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/meloxicam [Geraadpleegd: 25 juli 2024].
Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Paracetamol (aceetanilidederivaten) [Webpagina]. Beschikbaar online: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paracetamol#samenstelling [Geraadpleegd: 24 juli 2024].
Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelenoverzicht penicillinen voor alle indicaties [Webpagina]. Beschikbaar online: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/penicillinen [Geraadpleegd: 25 juli 2024].
Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Tetracycline (systemisch) [Webpagina]. Beschikbaar online: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tetracycline__systemisch_ [Geraadpleegd: 24 juli 2024].
Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Ibuprofen (systemisch) [Webpagina]. Zorginstituut Nederland. Beschikbaar online: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ibuprofen__systemisch_#eigenschappen [Geraadpleegd: 25 juli 2024].

6 Bijlage

6.1 Begrippenlijst

Tabel 16 Begrippenlijst.

Begrip	Omschrijving
Acceptable daily intake (ADI)	Een toxicologische ADI is een schatting van de hoeveelheid van een stof die iemand dagelijks, levenslang kan innemen zonder noemenswaardig effect op de gezondheid. Bij een farmacologische ADI is er sprake van een schatting van de hoeveelheid van een geneesmiddel die iemand dagelijks, levenslang kan innemen zonder dat dit geneesmiddel een werkzaam effect heeft op het lichaam. Een microbiologische ADI beschrijft de concentratie van een stof waarbij na langdurige blootstelling geen verstoring van de microbiota in de darm optreedt.
Algehele malaise	De overkoepelende benaming voor een gevoel van algeheel ongemak, vermoeidheid en niet lekker voelen.
Benchmark dose (BMD) methodiek	Een wetenschappelijk geavanceerdere methode vergeleken met de no observed adverse effect level (NOAEL) benadering om een referentiepunt (point of departure) af te leiden ten behoeve van een risicobeoordeling.
Benchmark dose lower confidence limit (BMDL)	$BMDL_x$ is het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een x% extra risico oplevert.
LD_{50}	De letale-dosismediaan is de hoeveelheid van een stof die bij 50% van een populatie tot de dood leidt. De stof wordt in een keer toegediend en hierdoor is de LD_{50} een maat voor de acute giftigheid van een stof.
Lowest observed effect level (LOEL)	Het laagste gehalte van een stof waarbij effecten gezien worden in een blootgestelde populatie.
Maximum residu limiet (MRL)	De hoogst toegestane hoeveelheid van een gewasbeschermingsmiddel, diergeneesmiddel of biocide in of op een voedingsmiddel of diervoeder.
No observed adverse effect level (NOAEL)	Het gehalte van een stof waarbij geen nadelige effecten gezien worden in een blootgestelde populatie.
No observed effect level (NOEL)	Het gehalte van een stof waarbij geen effecten gezien worden in een blootgestelde populatie.
Subklinische mastitis	Een ontsteking van de uier van een koe zonder zichtbare verschijnselen. Geen zichtbare afwijkingen aan melk of uier, geen ziekteverschijnselen.
Voedselketeninformatie (VKI)	Met de voedselketeninformatie (VKI) informeren verschillende partijen elkaar over de gezondheid van dieren die in onze voedselketen terechtkomen. Zo staat er bijvoorbeeld in met welke diergeneesmiddelen de dieren behandeld zijn en of ze ziek zijn geweest. Zie ook Voedselketeninformatie (VKI) voor veehouderijen, handelaren, exportverzamelplaatsen en slachthuizen | Diergeneesmiddelen | NVWA
Wachttijd	De wachttijd is de periode die gerespecteerd moet worden tussen de laatste toediening van het geneesmiddel aan het dier en het slachten ervan voor consumptie, of de periode waarin de melk, de eieren of de honing niet gebruikt mogen worden voor menselijke consumptie. Na afloop van deze wachttijd is de concentratie aan actieve stoffen uit het geneesmiddel laag genoeg om als veilig te worden beschouwd.

6.2 Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek is uitgevoerd in januari en februari 2026. Hiervoor is gezocht in Scopus en Overton. Tabel 17 geeft een overzicht van de gebruikte zoektermen en het aantal gevonden publicaties. In eerste instantie zijn de titels en abstracts gescreend op relevantie. Al snel werd duidelijk dat literatuur beschikbaar is over de aanwezigheid van diergeneesmiddelenresiduen in producten van dierlijke oorsprong. Bijvoorbeeld een recent review van Mesfin en collega's (Mesfin et al., 2024) of het jaarlijkse overzicht van EFSA (EFSA, 2024;2025;2026). Er is echter geen

literatuur gevonden die een relatie legt tussen het toedienen van pijnstillers of antibiotica en niet-transportwaardigheid van dieren en eventuele gevolgen voor dierenwelzijn of de voedselveiligheid.

Tabel 17 Overzicht van de gebruikte zoektermen en het aantal gevonden publicaties.

Database	Zoektermen	Aantal hits
Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("veterinary medicine") AND TITLE-ABS-KEY (residu*))) AND ((TITLE-ABS-KEY (meat*) OR TITLE-ABS-KEY (milk) OR TITLE-ABS-KEY (egg*) OR TITLE-ABS-KEY ("animal tissue") OR TITLE-ABS-KEY ("product of animal origin")))	1359
	(TITLE-ABS-KEY (veterinary medicine) AND TITLE-ABS-KEY (residu*) AND TITLE-ABS-KEY (illegal))	48
	(TITLE-ABS-KEY (veterinary medicine) AND TITLE-ABS-KEY (fit for transport))	14
	(TITLE-ABS-KEY (veterinary medicine) AND TITLE-ABS-KEY ("food chain information"))	10
	(TITLE-ABS-KEY (veterinary medicine) AND TITLE-ABS-KEY (cattle) AND TITLE-ABS-KEY (transport) AND TITLE-ABS-KEY (fitness))	6
Overton	(Medication OR painkiller OR antibiotics) AND transport AND (cattle OR livestock OR dairy cow)	4

Naast het literatuuronderzoek heeft BuRO via het Nederlandse EFSA Focal Point een request for information uitgezet bij andere EU-lidstaten.

Title of request: The use of painkillers and antibiotics to mask fitness for transport

Cattle and other animals are not allowed to be transported for slaughter if they are sick or injured. To transport these animals to the slaughterhouse, painkillers and/or antibiotics may be administered to them prior to transport, to mask fitness for transport. Depending on the half-life of the used medication, this can cause welfare problems (e.g. additional pain and suffering due to transport). In some cases, the administration of medication is recorded on the food chain information (FCI) form and in some cases it is not recorded. Furthermore, the meat or organs of these animals may contain residues of the medication. Consumers can be exposed to these residues through the consumption of meat or organs.

We would like to ask your input regarding the following questions:

1. Did you investigate illegal or improper use of painkillers or antibiotics in relationship to fitness for transport in cow, pig, goat, sheep or horse? If yes, can you provide the results of the investigation?

2. Did you study the health status of animals intended for slaughter, and potential residues of medication in their meat?

Het Nederlandse EFSA Focal Point ontving een reactie van de volgende lidstaten: Bulgarije, Kroatië, Cyprus, Tsjechië, Estland, Frankrijk, Ierland, Italië, Litouwen, Luxemburg, Polen, Portugal, Slowakije en Slovenië. Geen van deze lidstaten hebben illegaal of oneigenlijk gebruik van pijnstillers of antibiotica in relatie tot transportwaardigheid van rund, varken, geit, schaap of paard onderzocht. Ook hebben geen van deze lidstaten de gezondheidsstatus van dieren gereed voor de slacht en mogelijke aanwezigheid van diergeneesmiddelenresiduen in het vlees onderzocht.

6.3 Data-analyse

6.3.1 Aanwezigheid residuen

Dataset A

In verband met onderzoek naar nieuwe onderzoeksmethoden in de vleeskeuring voerde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in opdracht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) een studie uit met als doel om een biomarkertest te ontwikkelen die onderscheid kan maken tussen gezonde dieren en dieren met een gegeneraliseerde ziekte,

onafhankelijk van de oorzaak van de ziekte. In januari 2022 zijn monsters (serum, milt, nier en spier(vlees)) genomen van 240 runderkarkassen (eind carrière melkvee n=160, vleesstieren n=41, zoogkoeien n=29 en anders n=10). Omdat niet alleen antibiotica maskerend voor infecties kunnen werken is besloten om ook de aanwezigheid van pijnstillerresiduen (zoals NSAID's en paracetamol) te onderzoeken (Van der Ark et al., 2023). In nieren van twaalf van de 240 onderzochte dieren (5%) zijn antibioticaresiduen (tetracycline, oxytetracycline, chlooramfenicol en tylvalosine) aangetroffen en in nieren van 48 van de 240 onderzochte dieren (20%) zijn residuen van pijnstillers (carprofen, ketoprofen, meloxicam, paracetamol, salicylzuur en ibuprofen) aangetroffen. Vijf dieren bevatten een combinatie van verschillende pijnstillerresiduen.

De gezondheidstoestand van de dieren is ter plaatse ingeschat door onderzoekers, zowel ante mortem (AM) als op basis van gecombineerde AM- en post mortem (PM)-informatie. Hierbij is gebruikgemaakt van de categorieën: gezond, lokale infectie, twijfelachtig of ziek.

Dataset B

Vervolgens heeft de NVWA in 2022 aanvullend onderzoek verricht naar de aanwezigheid van residuen van antibiotica, pijnstillers en andere diergeneesmiddelen in urine, vlees en nieren van runderen, kalveren, varkens, paarden, geiten en schapen (NVWA, 2023a). In totaal bemonsterde de NVWA 192 runderen, 90 vleeskalveren, 170 varkens, 67 schapen, 33 geiten en 1 paard. Van de 192 bemonsterde runderen bevatten 18 rundernieren (9,3%) residuen van pijnstillers (meloxicam, flunixin, carprofen, ketoprofen en paracetamol). Van de 90 bemonsterde kalveren bevatte zes nieren (6,7%) residuen van pijnstillers (meloxicam en salicylzuur). Van de 170 bemonsterde varkens bevatten 5 nieren (3%) antibioticaresiduen (ampicilline, tetracycline en oxytetracycline) en 46 nieren (27%) residuen van pijnstillers (paracetamol en orthocetamol). Van de 67 bemonsterde schapen bevatte 15 nieren (25%) pijnstillerresiduen (paracetamol). Geen van de bemonsterde nieren bevatten residuen van antibiotica. Van de 33 bemonsterde geiten bevatte vijf nieren (15%) residuen van pijnstillers (carprofen en paracetamol). Geen van de bemonsterde nieren bevatten residuen van antibiotica.

In tegenstelling tot dataset A is de gezondheidstoestand van de runderen in deze dataset niet ter plaatse beoordeeld. De indeling in gezondheidsklassen (gezond, lokale infectie, letsel, twijfel of ziek) is achteraf uitgevoerd door experts binnen de NVWA, op basis van beschikbare AM- en PM-gegevens. Daardoor is de betrouwbaarheid van deze inschattingen lager dan bij dataset A.

Overige residudata

Ook in 2023 en 2024 heeft de NVWA aanvullend onderzoek verricht. In 2023 lag de nadruk op de aanwezigheid van residuen van corticosteroïden en NSAID's (inclusief paracetamol) in runderen waarbij het vermoeden bestaat dat zij verhoudingsgewijs vaker pijnstilling toegediend krijgen dan regulier slachtvee. In totaal zijn 84 runderen bemonsterd. Zes runderen bevatten residuen van corticosteroïden en/of NSAID's (inclusief paracetamol). Het betrof dexamethason (corticosteroïd), flunixin, meloxicam, paracetamol en tolfenaminezuur (NSAID's) (Persoonlijke communicatie NVWA Expertise). In 2024 lag de nadruk op de aanwezigheid van pijnstillers, rustgevende middelen en corticosteroïden in afgemolken melkvee. Er werden 337 dieren onderzocht. Bij acht dieren werd een residugehalte aangetroffen boven de MRL (2,4%). Het betrof carprofen (2x), dexamethason (1x) en meloxicam (5x). Bij drie van de acht aangetroffen residugehalten was het VKI-formulier onjuist ingevuld (NVWA, 2025b).

In 2020 t/m 2022 onderzocht Wageningen Food Safety Research (WFSR) in opdracht van de NVWA de aanwezigheid van diergeneesmiddelenresiduen in paarden. Er werd nierbekkenvocht (pre-urine) en nierweefsel van 105 paarden onderzocht. In drie niermonsters werden fenylbutazon en oxyfenylbutazon aangetroffen (WFSR, 2021). Er zijn geen tranquilizers (inclusief pergolide) en benzodiazepines aangetroffen in gehaltes boven de rapportagegrenzen. WFSR toonde de aanwezigheid van paracetamol aan in 52 van de 105 onderzochte niermonsters en de aanwezigheid van salicylzuur aan in 101 van de 105 onderzochte monsters. In alle onderzochte nieren werd cortisol en de metaboliet cortison aangetroffen maar niet gekwantificeerd (WFSR, 2022a).

In 2021 onderzocht WFSR nier- en vleesmonsters van 27 geiten en 86 schapen op de aanwezigheid van NSAID's. Er zijn zes NSAID's aangetroffen: carprofen (1x geitenvlees), diclofenac (1x geitennier en -vlees, 2x schapenvlees), meloxicam (1x geitennier en 1x schapennier), firocoxib (1x

schapennier), paracetamol (6x geitennier, 2x geitenvlees en 15x schapenvlees) en salicylzuur (2x geitennier en 7x schapennier) (WFSR, 2022b).

6.3.2 Statistisch onderzoek op basis van dataset A + B

De NVWA ontvangt signalen dat diergeneesmiddelen worden toegediend aan runderen die eigenlijk ongeschikt zijn voor transport, met als doel deze dieren toch te kunnen vervoeren. In het huidige aanvullende statistische onderzoek van BuRO is dit vermoeden nader onderzocht aan de hand van gegevens over de gezondheidstoestand en de aanwezigheid van medicatieresiduen bij geslachte runderen.

Wanneer zieke of kreupele runderen medicatie krijgen om transport mogelijk te maken, zouden bij deze dieren vaker residuen van diergeneesmiddelen aangetroffen worden dan bij gezonde dieren. Dit verschil wordt met name verwacht bij dieren die bij de keuring na de slacht (post mortem (PM) keuring) alsnog als ongezond worden beoordeeld, omdat medicatie gezondheidsproblemen kan maskeren tijdens de keuring voor de slacht (ante mortem (AM) keuring).

Deze data-analyse is uitgevoerd om de volgende vraag te kunnen beantwoorden:
Wat is het verband tussen de aanwezigheid van residuen van pijnstillers en antibiotica en de resultaten van de ante mortem (AM) en post mortem (PM) vastgestelde gezondheidstoestand van runderen?

<u>Dataset A + B</u>

Om de relatie tussen de gezondheidstoestand van runderen en het gebruik van pijnstillers en antibiotica te onderzoeken, zijn twee bestaande datasets geanalyseerd (Van der Ark et al., 2023 en NVWA, 2023). Deze datasets zijn niet specifiek voor deze vraag verzameld, maar bieden waardevolle informatie voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag. De datasets betreffen deels runderen die evenredig verdeeld zijn over de verschillende gezondheidscategorieën (dataset A) en deels runderen waarvan vermoed werd dat zij gezondheidsproblemen hadden (dataset B). Deze datasets zijn daardoor niet representatief voor de volledige populatie runderen die in Nederland voor de slacht worden aangeboden.

De gebruikte datasets zijn als volgt:

1. *Dataset A: Programma 9 (Van der Ark et al., 2023) in opdracht van NVWA*

Aantal runderen: 240, bestaande uit 160 einde-carrière melkkoeien, 41 stuks vleesvee, 29 zoogkoeien, 6 runderen ingezet voor landschapsbeheer en 4 runderen met onbekende achtergrond.

Bij elk dier zijn monsters genomen van bloed, vlees, milt, nier, haar en urine. Deze zijn geanalyseerd op de aanwezigheid van een of meerdere pijnstillers of antibiotica. De laboratoriumuitslagen zijn in de analyse per dier gecategoriseerd als 'aanwezig boven de kwantificatielimiet (LOQ)' of 'niet aanwezig'.

2. *Dataset B: NVWA monsterdata (NVWA, 2023a)*

Aantal runderen: 282, bestaande uit 90 vleeskalveren en 192 andere runderen (voornamelijk afgemolken melkkoeien).

Data zijn afkomstig uit 40 slachthuizen verspreid in Nederland, verzameld van augustus tot en met december 2022. Net als in dataset A zijn de laboratoriumresultaten per dier gecategoriseerd als 'aanwezig boven de LOQ' of 'niet aanwezig'. Daarbij zijn de kwalificaties 'aangetoond', 'niet conform' en 'positief' beschouwd als indicatief voor aanwezigheid boven de kwantificatielimiet.

<u>Prevalenties van gezondheidsproblemen en relatie met medicatieresiduen</u>

Prevalentie van gezondheidsproblemen

Gezondheidsproblemen kwamen het vaakst voor bij einde-carrière melkkoeien (Tabel 18). In dataset A betroffen alle zieke en twijfelachtige dieren deze diergroep. Van de einde-carrière melkkoeien werd 9% als 'twijfelachtig' beoordeeld, 18% als 'ziek' en 42% vertoonde een lokale infectie.

Ook in dataset B kwamen gezondheidsproblemen vooral voor bij de diercategorie 'runderen' (voornamelijk einde-carrière melkkoeien). Binnen deze groep werd 7% als twijfelachtig beoordeeld, 9% als ziek en 31% had een lokale infectie. Daarentegen werd 97% van de vleeskalveren uit dataset B als gezond geclassificeerd.

Prevalentie van medicatieresiduen

Medicatieresiduen zijn in alle onderzochte diergroepen aangetroffen (Tabel 18). In dataset A werd bij 20% van de dieren een pijnstillerresidu gevonden en bij 5% een antibioticumresidu. In dataset B lagen deze percentages lager: 9% van de dieren had een pijnstillerresidu en bij geen enkel dier werd een antibioticaresidu vastgesteld.

Tabel 18 Gezondheidsklasse (op basis van AM- en PM-keuring) en medicatie per dataset en diergroep.

Data	Dier-groep	Totaal	Gezondheidsklasse					Medicatie		
			Gezond	Letsel*	Lokale infectie	Twijfel	Ziek	Pijn-stillers	Anti-biotica	Beide
A	Einde carrière melk-koeien	160	48 (30%)	-	68 (42%)	15 (9%)	29 (18%)	33 (21%)	9 (6%)	4 (2%)
	Vleesvee runderen	41	33 (80%)	-	8 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (17%)	1 (2%)	0 (0%)
	Zoog-koeien	29	24 (83%)	-	5 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (14%)	2 (7%)	0 (0%)
	Overige runderen	10	8 (80%)	-	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
	Totaal	240	113 (47%)	-	83 (35%)	15 (6%)	29 (12%)	48 (20%)	12 (5%)	4 (2%)
B	Rund	192	99 (52%)	2 (1%)	60 (31%)	13 (7%)	18 (9%)	18 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Vleeskalf	90	87 (97%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	6 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Totaal	282	186 (66%)	2 (1%)	62 (22%)	13 (5%)	19 (7%)	24 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

* 'Letsel' was geen bestaande gezondheidsklasse in dataset A.

Focus van vervolganalyses: einde carrière melkkoeien zonder letsel

De vervolganalyses naar het verband tussen gezondheidsstatus en medicatiegebruik richten zich op einde-carrière melkkoeien. Alleen binnen deze groep kwamen voldoende twijfelachtige en zieke dieren voor om een betrouwbaar verband te kunnen onderzoeken.

Voor dataset A betreft dit een gefilterde steekproef van *N* = 160 einde-carrière melkkoeien. In dataset B worden uitsluitend de runderen (grotendeels einde-carrière melkkoeien) meegenomen. In dataset B waren 4 runderen bij de AM-keuring en 2 bij de PM-keuring geclassificeerd met 'letsel'. Vanwege het lage aantal runderen met letsel zijn deze 6 runderen buiten beschouwing gelaten in dataset B (resulterend in *N* = 186 runderen).

Sommige runderen, die bij de AM-keuring nog als gezond of als 'lokale infectie' werden beoordeeld, worden na de PM-keuring alsnog als twijfelachtig of ziek geclassificeerd (Tabel 19).

Tabel 19 Gezondheidsklasse uitgesplitst naar resultaat van AM-keuring. In de PM-keuring worden eventuele nieuwe bevindingen toegevoegd, en wordt de gezondheidsklasse vastgesteld.

Data	AM-keuring	Gezondheidsklasse (op basis van AM- en PM-keuring)			
		Gezond	Lokale infectie	Twijfel	Ziek
A	Gezond (41)	38	2	0	1
	Lokale infectie (69)	0	59	9	1
	Twijfel (30)	10	7	5	8
	Ziek (20)	0	0	1	19
B	Gezond (97)	91	1	1	4
	Lokale infectie (60)	0	56	0	4
	Twijfel (24)	4	3	12	5
	Ziek (5)	0	0	0	5

Opmerking: dataset A: *N* = 160; dataset B: *N* = 186. Gezondheidsklasse gebaseerd op de resultaten uit de AM- en de PM-keuring.

Medicatieresiduen per gezondheidsklasse

Om beter inzicht te krijgen in de mate waarin medicatie mogelijk wordt ingezet om het transport van ongeschikte runderen – met name einde-carrière melkkoeien – toch mogelijk te maken, is de prevalentie van medicatieresiduen berekend per gezondheidsklasse, die gebaseerd is op de resultaten uit de AM- en PM-keuring (Tabel 20).

Medicatieresiduen (vooral pijnstillers) werden aangetroffen bij 21% (dataset A) en 12% (dataset B) van de runderen die als gezond waren geclassificeerd. In beide datasets was dit percentage hoger bij dieren met een twijfelachtige gezondheidsstatus (33% in A en 23% in B) en zieke dieren (34% in A en 17% in B). Dit is consistent met inzet van medicatie om dieren, die hiervoor eigenlijk niet geschikt zijn, toch te transporteren.

Tabel 20 Prevalenties aangetroffen medicatieresiduen per gezondheidsklasse.

Data	Gezondheidsklasse	Totaal	Medicatie	Pijnstiller	Antibiotica	Allebei
A	Gezond	48	10 (21%)	8 (17%)	4 (8%)	2 (4%)
	Lokale infectie	68	13 (19%)	12 (18%)	2 (3%)	1 (1%)
	Twijfel	15	5 (33%)	5 (33%)	1 (7%)	1 (7%)
	Ziek	29	10 (34%)	8 (28%)	2 (7%)	0 (0%)
	Totaal	160	38 (24%)	33 (21%)	9 (6%)	4 (2%)
B	Gezond	95	11 (12%)	11 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
	Lokale infectie	60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Twijfel	13	3 (23%)	3 (23%)	0 (0%)	0 (0%)
	Ziek	18	3 (17%)	3 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
	Totaal	186	17 (9%)	17 (9%)	0 (0%)	0 (0%)

Opmerking: De kolom 'Medicatie' verwijst naar de aanwezigheid van een of meerdere pijnstillers *en/of* antibiotica.

Om na te gaan of deze verschillen ook betekenisvol zijn wanneer we rekening houden met steekproefgrootte en variatie, is een logistische regressieanalyse uitgevoerd. Hierbij zijn de gezondheidsklassen gebruikt als voorspellers van de kans op medicatiegebruik (pijnstillers en/of antibiotica).

Tabel 21 toont de geschatte medicatieprevalenties per gezondheidsklasse, inclusief betrouwbaarheidsintervallen. Deze intervallen geven de onzekerheidsmarge aan bij generalisatie van de steekproefresultaten naar de bredere populatie.

In beide datasets is de kans op medicatiegebruik geschat als substantieel hoger bij twijfelachtige en zieke dieren dan bij gezonde dieren. Bijvoorbeeld: in dataset A was de geschatte prevalentie onder zieke dieren 66% hoger dan onder gezonde dieren (met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -25% tot +188%). Tegelijkertijd zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed – vooral in dataset B – wat duidt op aanzienlijke statistische onzekerheid. Daardoor kunnen we op basis van deze steekproef niet met voldoende zekerheid concluderen dat er sprake is van een *structureel* verschil tussen de gezondheidsklassen.

Tabel 21 Model-geschatte kansen op het vinden van medicatieresiduen per gezondheidsklasse.

Data	Gezondheidsklasse	Schatting	95% betrouwbaarheidsinterval	
		kans	laag	hoog
A	Gezond (referentiecategorie)	21%	11%	34%
	Relatief verschil in kans ten opzichte van referentiecat.:			
	Lokale infectie	-8%	-59%	81%
	Twijfel	60%	-44%	207%
	Ziek	66%	-25%	188%
B	Gezond (referentiecategorie)	12%	6%	19%
	Relatief verschil in kans ten opzichte van referentiecat.:			
	Lokale infectie	?[a]	?[a]	?[a]
	Twijfel	+99%	-51%	+366%
	Ziek	+44%	-65%	+267%

Opmerking: N dataset A = 160; *N* dataset B = 186; [a] De coëfficiënt voor 'lokale infectie' was negatief maar niet goed te schatten omdat in geen van de runderen met gezondheidsklasse lokale infectie medicatie is aangetroffen.

Medicatieresiduen per combinatie van AM-keuring en gezondheidsklasse

Indien medicatie bij aankomst op het slachthuis nog werkzaam is, kan dit gezondheidsproblemen mogelijk maskeren tijdens de ante mortem (AM) keuring. Wanneer medicatie wordt ingezet om het transport van feitelijk ongeschikte dieren toch mogelijk te maken, ligt het voor de hand dat met name runderen medicatie hebben gekregen die bij de AM-keuring nog als gezond of met slechts een lokale infectie werden beoordeeld, maar bij de post mortem (PM) keuring alsnog in de gezondheidsklasse 'twijfelachtig' of 'ziek' werden ingedeeld.

Om dit te onderzoeken is de prevalentie van medicatieresiduen berekend voor verschillende combinaties van AM- en PM-beoordelingen (zie Tabel 22). Hierbij zijn classificaties van vergelijkbare groepen runderen samengevoegd om het aantal dieren per groep te vergroten. De groep 'AM=gezond & PM=twijfel' is bijvoorbeeld te klein om los te analyseren. In dataset A werd bij 64% van de runderen die pas na de PM-keuring als twijfelachtig of ziek waren aangemerkt, medicatieresiduen aangetroffen. Bij dieren die ook na PM-keuring als gezond werden beoordeeld, werd bij 17% medicatieresiduen aangetroffen. In dataset B was een vergelijkbare trend zichtbaar, maar lagen de percentages voor beide gezondheidscategorieën lager (respectievelijk 22% versus 6%).

Tabel 22 Aanwezigheid van medicatie in runderen van verschillende gezondheidscategorieën.

Data	AM keuring	Gezondheidsklasse (AM + PM)	Geen medicatie	Wel medicatie	Aandeel met medicatie
A	Gezond of lokale infectie	gezond of lokale infectie	82	17	17%
	Gezond of lokale infectie	ziek of twijfel	4	7	64%
	Ziek of twijfel	gezond of lokale infectie	11	6	35%
	Ziek of twijfel	ziek of twijfel	25	8	24%
B	Gezond of lokale infectie	gezond of lokale infectie	139	9	6%
	Gezond of lokale infectie	ziek of twijfel	7	2	22%
	Ziek of twijfel	gezond of lokale infectie	5	2	29%
	Ziek of twijfel	ziek of twijfel	18	4	18%

Opmerking: N dataset A = 160; *N* dataset B = 186. Dieren werden AM en PM gekeurd; De uiteindelijke gezondheidsklasse is het resultaat van de PM-keuring, waarbij de bevindingen uit de AM-keuring ook in acht zijn genomen.

Ook deze verbanden zijn nader onderzocht met een logistische regressieanalyse, waarbij combinaties van AM- en PM-beoordelingen zijn gebruikt als voorspellers van het al dan niet aantreffen van medicatieresiduen.

In beide datasets blijken de geschatte medicatieprevalenties aanzienlijk hoger te zijn bij runderen die pas bij de PM-keuring als twijfelachtig of ziek zijn geclassificeerd (Tabel 23). In dataset A was de geschatte prevalentie 271% hoger dan bij runderen die als gezond werden beoordeeld (95%-betrouwbaarheidsinterval: +88% tot +412%). In dataset B bedroeg deze toename 265%, met een veel breder en deels met nul overlappend betrouwbaarheidsinterval van -38% tot +862%.

Hoewel deze bevindingen in lijn zijn met het verwachte patroon, zijn de betrouwbaarheidsintervallen − met name in dataset B − dusdanig breed dat de resultaten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

Tabel 23 Model-geschatte kansen op medicatie per combinatie van AM- en PM-beoordelingen.

Data	AM- en PM-beoordelingen	Schatting	95% betrouwbaarheidsinterval	
		kans	laag	hoog
A	AM=gez./lok. & PM=gez./lok. (ref. categorie)	17%	11%	25%
	Relatief verschil in kans ten opzichte van ref. categorie:			
	AM=gez./lok. inf. & PM=ziek/twijfel	+271%	+88%	+412%
	AM=ziek/twijfel & PM=gez./lok. infectie	+106%	-16%	+263%
	AM=ziek/twijfel & PM=ziek/twijfel	+41%	-38%	+161%
B	AM= gez./lok. inf. & PM=gez./lok. (ref.cat)	6%	3%	11%
	Relatief verschil in kans ten opzichte van referentiecat.			
	AM=gez./lok. inf. & PM=ziek/twijfel	+265%	-38%	+862%
	AM=ziek/twijfel & PM=gezond/lok. infectie	+370%	-18%	+1025%
	AM=ziek/twijfel & PM=ziek/twijfel	+199%	-13%	+613%

Opmerking: N dataset A = 160; *N* dataset B = 186. Met 'PM' wordt gezondheidsklasse bedoeld (op basis van AM- en PM-gegevens).

Conclusie statistisch onderzoek

Dit onderzoek had als doel beter inzicht te krijgen in de vraag in hoeverre medicatie mogelijk wordt ingezet tijdens transport. De centrale onderzoeksvraag luidde: Wat is het verband tussen de aanwezigheid van residuen van pijnstillers en antibiotica en de ante mortem (AM) en post mortem (PM) gezondheidstoestand van runderen?

Twee bevindingen zijn in lijn met het vermoeden dat medicatie in sommige gevallen wordt ingezet om het transport van ongeschikte dieren te faciliteren:

1. Bij (mogelijk) zieke runderen werden vaker medicatieresiduen aangetroffen dan bij gezonde dieren.
2. Bij runderen die pas bij de PM-keuring serieuze gezondheidsproblemen bleken te hebben werden relatief vaker medicatieresiduen aangetroffen dan bij runderen die volgens zowel de AM- als de PM-keuring geen ernstige gezondheidsproblemen hadden.

Samenvattend wijzen de geanalyseerde gegevens op signalen dat medicatie vaker wordt aangetroffen bij einde-carrière melkkoeien met gezondheidsproblemen. Dit kan erop duiden dat medicatie soms wordt ingezet om het transport van dieren mogelijk te maken die daar medisch gezien eigenlijk niet geschikt voor zijn. Om te bepalen of dit ook geldt voor andere categorieën runderen of andere diersoorten is nader onderzoek noodzakelijk.

Tegelijkertijd moeten deze conclusies met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Dit onderzoek kent namelijk meerdere beperkingen:

1. De steekproeven zijn relatief klein en niet specifiek opgezet om dit vraagstuk te onderzoeken.
2. Er is geen informatie beschikbaar over het moment en de reden van toediening van de medicatie. Een gevonden residu per se geeft geen duidelijkheid over de intentie van de veehouder of het doel van de behandeling.
3. De statistische onzekerheid is groot, wat blijkt uit de brede betrouwbaarheidsintervallen. We kunnen niet uitsluiten dat sommige gemeten verschillen op toeval berusten.

Kortom, als medicatie toegediend zou worden om ongeschiktheid voor transport te maskeren, dan zou uit de analyses moeten blijken dat medicatie vaker aangetroffen wordt bij dieren die bij de PM-keuring niet gezond blijken te zijn. Dit blijkt inderdaad uit de analyses, maar de statistische onzekerheid is zeer groot, waardoor er geen stellige uitspraken kunnen worden gedaan. Bovendien is geen onderzoek gedaan naar de beweegredenen van de veehouder om het dier medicatie te geven, er is alleen gekeken naar de relatie. Verder onderzoek is nodig om vast te stellen in hoeverre en op welke schaal dit daadwerkelijk gebeurt en wat de achterliggende motieven zijn.