

RIVM rapport 601900006/2004

**‘Acute Reference Dose’ en acute
innameberekeningen**

Nationale en internationale ontwikkelingen 2002-
2003

M.T.M. van Raaij, B.C. Ossendorp

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste het Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport, in het kader van project 601900, Acute toxiciteit en risicobeoordeling.

Corresponding author: M.T.M. van Raaij, Center for Substances and Integrated Risk assessment
(MTM.van.Raaij@rivm.nl)
RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030 - 274 91 11; fax: 030 - 274 29 71

Abstract

In the project “Acute toxicity and risk assessment”, one of the goals was to actively participate in activities that promote international harmonisation of the Acute Reference Dose (ARfD) concept. At the international level, the Joint Meeting of Pesticides Residues of the WHO and FAO develops international harmonised guidance for setting the ARfD in which RIVM/SIR contributes. A final EU guidance document is not yet released but the EU guidance will probably follow the WHO strategy in general. For acute food intake calculations, the introduction of probabilistic exposure tools is an important issue.

International harmonisation as promoted by VWS appears to be well developed now for pesticides but the following specific subjects will need further (policy) attention:

1) use of ARfD for both preventive risk assessment and inspection tasks, 2) use of ARfD in other chemical frameworks, 3) procedure for setting provisional national ARfD values for pesticides without an official European ARfD, 4) mixed sampling during inspection measurements (e.g. virtual cumulative exposure to various pesticides), and 5) (inter)national harmonisation of probabilistic exposure calculations.

Keywords: Acute Reference Dose; ARfD; acute dietary risk assessment; pesticides.

Rapport in ‘t kort (samenvatting)

In het project ‘Acute toxiciteit en risicoschatting’, was een van de doelstelling om actief te participeren in activiteiten die leiden tot internationale harmonisatie van het Acute Reference Dose (ARfD) concept. Op het internationale vlak wordt er goede guidance ontwikkeld binnen de ‘Joint Meeting of Pesticides Residues’ van de WHO en de FAO waarin RIVM/SIR participeert. Een definitief EU richtlijndocument is nog niet beschikbaar maar het is te verwachten dat de EU de JMPR benadering zal volgen. Met betrekking tot de acute innameberekeningen is de introductie van probabilistische blootstellingsberekeningen een belangrijk aandachtspunt.

Internationale harmonisatie zoals ondersteund door VWS lijkt nu goed ontwikkeld te worden voor pesticiden hoewel de volgende aspecten die in dit rapport worden bediscussieerd een nadere (beleidsmatige) aandacht verdienen: 1) gebruik van de ARfD bij toelatingsprocedures en handhaving, 2) gebruik van de ARfD in andere stoffenkaders (bijvoorbeeld drinkwater richtlijnen), 3) procedure om voorlopige nationale ARfD waarden vast te stellen voor pesticiden waarvoor nog geen EU waarde beschikbaar is (bijvoorbeeld in geval van handhaving), 4) mengmonsters bij de handhaving (bijvoorbeeld virtuele cumulatieve blootstelling aan verschillende pesticiden) en 5) (inter)nationale harmonisatie van probabilistische blootstellingberekeningen.

Trefwoorden: Acute Referentiedosis; ARfD; acute innameberekeningen; risicoschatting; bestrijdingsmiddelen.

Inhoud

Rapport in 't kort (samenvatting)	3
1 Inleiding	Error! Bookmark not defined.
2 Nationale ontwikkelingen – toxicologie	6
3 Internationale ontwikkelingen – toxicologie	7
3.1 EU	7
3.2 Codex-CCPR	7
3.3 WHO-JMPR	7
3.4 SCP	9
4 Nationale ontwikkelingen – acute blootstelling	11
5 Internationale ontwikkelingen – acute blootstelling	13
5.1 EU	13
5.2 Codex-CCPR	13
5.3 FAO-JMPR	14
5.4 SCP	15
6 Overige ontwikkelingen	16
6.1 Internationale database	16
6.2 ARfD buiten het veld van de toelating van pesticiden	16
6.3 EFCOSUM (European Food Consumption Survey Method)	16
Literatuur	18
Appendix A: Codex stappenprocedure	19
Appendix B: Lijst van afkortingen	20

1 Inleiding

Het concept van de 'Acute Reference Dose' (ARfD) is ontwikkeld binnen de WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues van de zogenaamde 'Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues' (JMPR). Het concept is primair bedacht voor het inschatten van de risico's van bepaalde specifieke groepen van bestrijdingsmiddelen die een specifieke toxiciteit kunnen veroorzaken die (ook) bij kortdurende blootstelling reeds optreedt. Een voorbeeld van een dergelijke groep stoffen zijn de organofosfaat-verbindingen, de zogenaamde OP-esters. Hoewel voor veel stoffen een kortdurende overschrijding van de chronische gezondheidkundige limietwaarde (zoals een ADI) niet direct tot een gezondheidseffect hoeft te leiden, kan een dergelijke overschrijding voor stoffen met een specifieke acute toxiciteit mogelijk wel tot effecten leiden. Met behulp van de ARfD kunnen dergelijke risico's beter worden ingeschat.

Sinds de introductie van het concept ARfD hebben er vele ontwikkelingen plaatsgevonden enerzijds op het gebied van de toxicologie, anderzijds op het gebied van de blootstellingsberekeningen. Op terrein van de toxicologie, is er internationaal veel aandacht geschonken aan de afleiding van de ARfD, in het bijzonder aan de problemen die optreden bij het afleiden van de ARfD in relatie met de huidige dossiervereisten (die nog niet zijn toegesneden op het afleiden van een ARfD). Daarnaast zijn er organisaties die richtlijnen hebben ontwikkeld voor het afleiden van de ARfD. Op het terrein van de blootstelling is er internationaal vooral aandacht besteed aan het formuleren van dieetberekeningen voor eenmalige inname. Dit proces is gestart in de FAO/WHO Geneva Consultation van 1997 en voortgezet door het FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment van de JMPR.

In dit rapport wordt aandacht besteed aan de nationale en internationale ontwikkelingen op het gebied van de ARfD en de innameberekeningen voor acute blootstelling met speciale aandacht voor de activiteiten die het RIVM op dit gebied heeft ondernomen in de afgelopen twee jaren (2002-2003). Enkele onderwerpen verdiepen verdere (beleidsmatige) aandacht. Een RIVM rapport over de ontwikkelingen tot 2002 is verschenen begin 2002 (Van Raaij en Ossendorp, 2002).

2 Nationale ontwikkelingen – toxicologie

De Nederlandse richtlijn voor het vaststellen van de ARfD ‘Guidance document for setting an Acute Reference Dose in Dutch National pesticide evaluations’ (Van Raaij, 2001) wordt op dit moment routinematig toegepast binnen de nationale beoordelingen. Vanuit de evaluërende instanties die voor het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB) werken, wordt gemeld dat de richtlijn goed functioneert en duidelijkheid verschaft.

Mogelijk moet de richtlijn binnenkort worden aangepast ten behoeve van internationale harmonisatie (zie ook ontwikkelingen in EU en WHO-JMPR).

3 Internationale ontwikkelingen – toxicologie

3.1 EU

In het ARfD-rapport van over de jaren 2000-2001 (Van Raaij en Ossendorp, 2002) werd gemeld dat het Europese ‘guidance document’ de nodige verbeteringen had ondergaan en dat een substantieel deel van het Nederlandse commentaar was overgenomen. Echter, op enkele punten heeft Nederland nog immer een andere mening.

Van het EU-guidance document is versie 5 [rev.5, dd. 05-07-2001] aangeboden voor commentaar aan de EU Scientific Committee on Plants, subcie. Toxicologie. De SCP heeft M. van Raaij van het RIVM uitgenodigd om als expert bij de discussies aanwezig te zijn. De inhoudelijke aspecten van het EU-guidance document worden daarom verdere behandeld in paragraaf 3.4 ‘SCP’.

3.2 Codex-CCPR

In Codex-CCPR-verband zijn er geen specifieke ontwikkelingen te melden ten aanzien van het afleiden de ARfD. Wel is in CCPR-verband door Nederland commentaar geleverd op enkele ARfD’s die zijn vastgesteld door JMPR. Het commentaar is vooral terug te voeren op een gebrek aan internationale harmonisatie van het concept ARfD. Dit betreft enerzijds de criteria voor het wel of niet vaststellen van een ARfD maar anderzijds ook fundamentele toxicologische keuzes t.a.v. de selectie van relevante eindpunten en eindpunt-specifieke NOAELs. Inhoudelijk wordt hier verder op ingegaan in paragraaf 3.3 ‘WHO-JMPR’.

3.3 WHO-JMPR

Working group 2002

Middels het commentaar dat Nederland op verzoek van de CCPR heeft ingebracht in de JMPR-bijeenkomst van september 2001 heeft de JMPR het voortouw genomen om te komen tot een verdere internationale afstemming met betrekking tot het concept ARfD. Hiertoe is een internationale werkgroep opgericht bestaande uit vertegewoordigers vanuit de WHO (John Herrmann), Duitsland (Roland Solecki, BgVV), Verenigd Koninkrijk (Ian Dewhurst, PSD), Nederland (Marcel van Raaij, RIVM), Australië (Les Davies, TGA), en USA (Vicky Dellarco, EPA).

Deze werkgroep had de taak om een aantal aspecten van het concept ARfD nader onder de loep te nemen. De werkgroep heeft een eerste discussiebijeenkomst gehad in februari 2002 in Geneve en een bijeenkomst in Rome voorafgaand aan de JMPR van 2002. De belangrijkste onderwerpen waren:

- Definitie van de ARfD;
- Criteria voor het wel/niet vaststellen van een ArfD;
- Selectie van relevante eindpunten / NOAELs;
- Gebruik van assessment factoren;
- Gebruik van humane data;
- Specifieke ARfD voor deelpopulaties (bijvoorbeeld vrouwen in de vruchtbare leeftijd, kinderen);
- Afstemming ARfD concept met de innameberekeningen.

De werkgroep heeft een concept document opgesteld dat in september 2002 is besproken in een vooroverleg van de JMPR-bijeenkomst van 2002. De bedoeling was dat de werkgroep een voorstel zou ontwerpen voor een ARfD-richtlijn die door de

JMPR-vergadering zou kunnen worden geaccordeerd. In de september-bijeenkomst van de werkgroep bleken er echter nog fundamentele verschillen te bestaan ten aanzien van specifieke aspecten zodat de JMPR-vergadering uiteindelijk een discussienota kreeg aangeboden waarbij nog een aantal keuzes moest worden gemaakt. Uiteindelijk heeft de JMPR na de nodige discussie een tekst aangenomen onder de kop 'Further guidance on the derivation of Acute RfD'. Hoewel er op enkele punten wordt afgeweken van het huidige Nederlandse 'guidance document' moet worden geconcludeerd dat deze richtlijn de belangrijkste bouwstenen van de Nederlandse visie bevat en zeer zeker een belangrijke stap vormt in de internationale harmonisatie. De tekst van de richtlijn is gepubliceerd in het JMPR report van 2002. Hieronder staan de belangrijkste punten kort weergegeven.

De definitie van de ARfD is door JMPR gewijzigd in:

'The acute RfD of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking water, normally expressed on a body weight basis that can be ingested in a period of 24 hours or less, without appreciable health risk to the consumer on the basis of all known facts at the time of evaluation'.

Criteria voor het vaststellen van een ARfD:

ARfD is een toxicologische limiet, dus ARfD moet worden vastgesteld op basis van toxicologische aspecten. Blootstelling in de vorm van residuën die kunnen optreden als gevolg van het huidige agrarische gebruik moeten niet worden meegewogen als criterium voor het vaststellen van de ARfD. Hieruit volgt dat in principe een ARfD moet worden afgeleid voor alle pesticiden.

De JMPR heeft ervoor gekozen om een procedure vast te stellen die ervan uitgaat dat een ARfD wordt afgeleid voor alle stoffen tenzij er toxicologische gronden zijn om dat niet te doen. De EU-SCP heeft een zelfde zienswijze op dit punt. Dit is een afwijking van de huidige Nederlandse richtlijn maar is een visie die ook door het RIVM wordt ondersteund.

De criteria voor het NIET vaststellen van de ARfD zijn als volgt:

- Geen aanwijzingen dat de stof acute effecten induceert bij doseringen tot en met 500 mg/kg bw/day (bijvoorbeeld reproductie-effecten, ontwikkelingseffecten, neurotoxiciteit), EN
- Geen stof-gerelateerde sterfte tot en met een dosering van 1000 mg/kg bw in acute orale studies.

Daarnaast geeft de huidige richtlijn van de JMPR aan dat er specifieke eindpunten moeten worden geïdentificeerd en dat er NOAELs moeten worden afgeleid voor deze specifieke eindpunten. Op dit punt is de Nederlandse visie duidelijk overgenomen.

Ten aanzien van het afleiden van verschillende ARfD's voor subpopulaties heeft de JMPR de volgende keuzes gemaakt.

Bij voorkeur moet er slechts één ARfD per stof worden afgeleid. Omdat kinderen worden gezien als een mogelijk gevoelige groep binnen de populatie met een afwijkend consumptiepatroon worden hiervoor aparte innameberekeningen uitgevoerd. Als echter de ARfD is afgeleid van ontwikkelingseffecten op de foetus (de laagste NOAEL) zijn dergelijke effecten niet relevant voor kinderen en andere

personen in de populatie die niet behoren tot de groep ‘vrouwen in de vruchtbare leeftijd’. In dergelijke gevallen wordt een tweede ARfD afgeleid. Hierdoor krijgt een dergelijke stof twee ARfD’s: één voor de totale populatie (waaronder kinderen) en één lagere ARfD voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Indien een effect op de foetus niet het meest kritische eindpunt vormt (dat wil zeggen: NOAEL is hoger dan die voor andere relevante effecten) wordt er geen aparte ARfD voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd afgeleid. In dat geval geldt het eindpunt met de laagste NOAEL voor de gehele populatie.

Het RIVM kan zich goed vinden in deze voorgestelde benadering.

Naast deze aspecten zijn er verder nog richtlijnen opgesteld voor de keuze van assessment factoren en het gebruik van humane data. Op deze aspecten zijn echter geen belangrijke wijzingen aangebracht.

Hoewel veel van de Nederlandse visie in de JMPR-richtlijn terecht is gekomen is deze richtlijn op een aantal punten (m.n. de criteria voor het wel/niet vaststellen) afwijkend van de huidige Nederlandse richtlijn. In overleg met het CTB zal worden overwogen om de huidige Nederlandse richtlijn aan te passen aan deze internationale beoordelingen. Hierbij moet wel worden aangetekend dat voor het CTB met name de ontwikkelingen rondom het EU-guidance document maatgevender zijn dan die binnen de JMPR.

Working group 2003-2004

Tijdens de JMPR meeting van 2003 werd geconstateerd dat er nog steeds behoefte bestaat om de guidance voor de ARfD verder te ontwikkelen, met name op het gebied van het selecteren en hanteren van relevante toxicologische eindpunten voor de ARfD. In het bijzonder is er behoefte aan guidance op het gebied van de ontwikkelingstoxiciteit, neurotoxiciteit, hematotoxiciteit, en effecten op lever en nier. Daarnaast zou er verder gekeken moeten worden naar een richtlijn voor het uitvoeren van een adequate ‘single dose study’ en de implementatie daarvan.

Het RIVM zal in 2004 wederom deelnemen aan deze werkgroep, waarbij er in mei 2004 een workshop zal worden gehouden. De werkgroep bereidt een guideline voor die aan de JMPR van september 2004 zal worden voorgelegd.

3.4 SCP

In februari 2002, is het EU-guidance document voor het vaststellen van een ARfD besproken in het Scientific Committee on Plants (SCP). Zoals boven vermeld is M. van Raaij (RIVM) door het SCP uitgenodigd om deel te nemen aan de discussies over dit document. De discussies binnen de SCP sloten over het algemeen heel goed aan bij de visie die er vanuit Nederland is omtrent de ARfD en het commentaar dat Nederland heeft gehad op eerdere versies van het EU-guidance document. In het kort zijn de belangrijkste punten van commentaar op het EU-guidance document [rev.5]:

- Onduidelijke structuur van het document
- Geen goed beschreven procedure en criteria voor het wel/niet vaststellen van een ARfD;
- Blootstellingsaspecten en residuën te verwachten volgens GAP zouden niet mogen worden meegenomen als criteria voor het afleiden van de ARfD;
- Ontbreken van actuele richtlijnen voor het selecteren van relevante toxicologische eindpunten.

Daarnaast is op veel deelaspecten veel commentaar geleverd. Uiteindelijk heeft de SCP een vrij omvangrijke opinie gepubliceerd t.a.v. het EU-guidance document (SCP, 2002). Het is nog niet duidelijk in hoeverre het EU-guidance document zal worden aangepast op basis van dit commentaar. Op dit moment is het nog niet duidelijk op welke termijn een nieuwe versie verwacht mag worden.

Vermeld moet worden dat ook de SCP kiest voor een procedure waarbij er wordt uitgegaan van de stelling dat een ARfD in principe voor iedere actieve stof moet worden afgeleid tenzij er criteria zijn die erop duiden dat dit niet nodig is (volgens huidige JMPR-benadering). Uit oogpunt van internationale harmonisatie zou het wenselijk zijn als het EU-guidance document en de JMPR-benadering zoveel mogelijk op elkaar zouden gaan aansluiten.

4 Nationale ontwikkelingen – acute blootstelling

Uit actuele risicoschattingen van cases met normoverschrijdingen (bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen op druiven) blijkt dat er 3 belangrijke punten zijn die aandacht behoeven:

1. Voor wat betreft acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op basis van monitoringsgegevens is het probleem, dat de monsters die gemeten worden altijd mengmonsters zijn (bijvoorbeeld meerdere trossen druiven in één analytisch monster). Hierdoor kan het lijken of een individu aan een combinatie van bestrijdingsmiddelen wordt blootgesteld terwijl dat in de realiteit meestal niet zo is. Voor de acute blootstelling ben je geïnteresseerd in het residu in één tros.
2. MRLs die zijn afgeleid vóór 1999 zijn niet getoetst op acute risico's en moeten dus geherevalueerd worden.
3. Vaak wordt, bij gebrek aan een ARfD voor een bepaalde stof, de ADI als default waarde gebruikt. Als de acute blootstelling niet boven de ADI uitkomt, zal er inderdaad geen risico zijn. Echter, als de acute blootstelling wél boven de ADI uitkomt, wil het niet zeggen dat er wel risico is!

Deze drie punten behoeven verdere aandacht in het werk van RIVM, RIKILT en de Keuringsdienst van Waren (VWA).

Ad 1.

De KvW Noord-West is zich bewust van dit probleem en heeft de afgelopen jaren naast de reguliere monsternames ook individuele monsters genomen om inzicht te krijgen in de omvang ervan. Echter, het probleem blijft dat de KvW gehouden is aan Europese wetgeving die het nemen van mengmonsters voorschrijft, die representatief zijn voor de gehele partij. Een partij kan echter van één bedrijf afkomstig zijn, maar kan ook een mengsel zijn van de opbrengst van meerdere bedrijven. Dit is momenteel niet goed te achterhalen. Vanaf 1 januari 2005 wordt met de invoering van de General Food Law de eis van goede traceerbaarheid een feit. Deze wet geldt voor alle levensmiddelen, dus ook groenten en fruit (Article 18 of Regulation (EC) No 178/2002). De eigenaar van de partij moet dan aangeven wat de herkomst ervan is. Hopelijk wordt het dan wat gemakkelijker om meetgegevens te interpreteren.

Ad 2.

In principe wordt elk in Nederland toegelaten bestrijdingsmiddel elke 10 jaar geherevalueerd door het CTB. Dit betekent dat in 2008 alle MRLs op acute toxiciteit moeten zijn beoordeeld. Dit klopt echter niet helemaal. Het CTB heeft in verband met de prioritering van de werkzaamheden alle toegelaten stoffen verdeeld in A-, B-, en C-stoffen. B- en C-stoffen worden procedureel verlengd in afwachting van de beoordeling van de stof in de EU. Toevalligerwijs is de verwachting dat de beoordeling van toegelaten bestrijdingsmiddelen in EU-verband ook in 2008 is afgerond. Dit betekent een lacune in de bescherming van de consument van circa 5 jaar. Het verdient wellicht aanbeveling om op korte termijn te inventariseren voor welke bestrijdingsmiddelen op kortere termijn een aanvullende risicobeoordeling voor de consument moet worden opgesteld. Concreet betekent dit, dat er op basis van het bestaande dossier een (voorlopige) ARfD moet worden afgeleid waarna op basis van de bestaande residuegegevens een acute risicoschatting gemaakt kan worden.

Ad 3.

Indien er bij actuele acute blootstellingen overschrijdingen worden geconstateerd van de ADI en een ARfD is niet beschikbaar, zou men kunnen overwegen om op dat moment voor die betreffende stof een (voorlopige) ARfD af te laten leiden. Daarmee kunnen dan conclusies die vanuit het oogpunt van handhaving moeten worden getrokken beter onderbouwd worden. Deze procedure wordt al enige tijd toegepast door de Engelse Pesticide Safety Directory (PSD) waardoor men inmiddels voor een hele reeks bestrijdingsmiddelen eigen ARfD-waarden heeft afgeleid indien deze niet beschikbaar zijn vanuit de EU of de WHO/JMPR. In Nederland is er recent door het RIVM op zeer beperkte schaal een aantal voorlopige ARfD-waarden afgeleid op verzoek van de Keuringsdienst Noord-West. Voor een dergelijke structurele adviesrol voor de handhaving is echter nog geen procedure of capaciteit geregeld in Nederland.

5 Internationale ontwikkelingen – acute blootstelling

5.1 EU

Op 22 en 23 april 2002 organiseerde de ECPA (European Crop Protection Association) een European Acute Dietary Risk Assessment Workshop in Brussel. Het RIKILT was betrokken bij de organisatie van deze workshop en verzorgde er één van de presentaties. Vanuit Nederland namen verder vertegenwoordigers van VWS, KvW, RIVM, en WUR deel. De workshop formuleerde 3 aanbevelingen:

1. 'The way forward is to continue gaining and sharing experiences on acute dietary risk assessment'
2. 'Probabilistic risk assessment merits further exploration and needs to be facilitated'
3. 'The lack of appropriate consumption data must be addressed in the interests of representative risk assessment'

Het RIKILT nam het voortouw in vervolgacties naar aanleiding van deze workshop. In een overleg tussen VWS, RIKILT en RIVM na deze workshop is aangegeven dat VWS het belangrijk vindt dat ook het RIVM hierbij haar expertise kan inbrengen, aangezien er op enkele punten nog geen 'NL-mening' is. Aanvankelijk was er in 2003 een project geformuleerd waarin RIVM en RIKILT de uitgangspunten van met name de probabilistische innameberekeningen zouden uitwerken. Dit project is in 2003 helaas geschrapt door de bezuinigingen. In 2004, zal het RIVM een rapport opleveren over deze uitgangspunten (beperkte eindejaarsfinanciering 2003).

Als vervolg op de ECPA workshop heeft het RIKILT in juni 2003 twee maal een 4-daagse training gegeven getiteld 'Probabilistic dietary exposure assessment to pesticides'. Aan deze trainingen namen in totaal 30 personen deel afkomstig uit 15 EU-landen. Vanuit Nederland participeerden het CTB en het RIVM. Doel van de training was ervaring opdoen met het maken van probabilistische blootstellingsschattingen, en dan met name via het RIKILT- Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) programma. De trainingen werden goed ontvangen door de deelnemers.

5.2 Codex-CCPR

In de 34^e vergadering van de CCPR, die gehouden werd van 13-18 mei 2002 in Den Haag, werd een discussiestuk besproken over de methodologie van probabilistische blootstellingsschattingen. Dit stuk was geschreven door de delegatie van de Verenigde Staten, met hulp van de delegaties van Nederland, Australië, Consumers International en Crop Life International. De CCPR werd door de WHO Joint Secretary van de JMPR geïnformeerd dat er het komende jaar een FAO/WHO 'Consultation on intake assessment including considerations related to probabilistic modeling' was gepland¹, en besloot de uitkomst hiervan af te wachten alvorens een gedetailleerde discussie over het onderwerp te houden. IUPAC informeerde het Committee dat de resultaten van een IUPAC project on acute dietary assessment beschikbaar zou zijn voor de volgende CCPR.

De Committee vroeg vervolgens de delegatie van Nederland om met hulp van Australië, de Verenigde Staten en IUPAC om voor de volgende vergadering (april 2003) een voorstel voor verbetering van de huidige puntschattingsmethode te maken,

¹ Inmiddels uitgesteld naar najaar 2004

en voorstellen voor risk management beslissingen in die gevallen waarbij de MRLs acute innameproblemen veroorzaken.

Binnen de Nederlandse delegatie heeft het RIKILT hierin het voortouw gekregen. RIVM heeft commentaar geleverd, maar vanwege wijzigingen in het document vlak vóór de CCPR meeting, is het niet gelukt om een eenduidig NL standpunt te formuleren voordat het stuk naar de andere deelnemers werd verspreid. Eén van de aanbevelingen uit het stuk was bijvoorbeeld, dat CCPR moest overwegen om een gelimiteerde overschrijding van de ARfD toe te staan, hiermee was en is het RIVM het niet eens. Een ander belangrijk punt uit het discussiestuk was dat probabilistische blootstellingsberekeningen duidelijker zouden kunnen maken hoe waarschijnlijk de berekende overschrijding van de ARfD is.

In de 35^e vergadering van de CCPR, die gehouden werd van 31 maart – 5 april 2003 in Rotterdam, werd dit discussiestuk besproken. De CCPR besloot om géén gelimiteerde overschrijding van de ARfD toe te staan, overeenkomstig de visie van het RIVM (zie boven). In de toekomst zou een tiered approach met betrekking tot acute innameberekeningen moeten worden overwogen. Het Committee bleef op het standpunt staan dat MRLs niet verder konden gaan dan Stap 6 (zie Appendix A) als er een overschrijding van de ARfD was. Verder besloot het Committee om een werkgroep in te stellen die het gebruik van probabilistische methodologie met als doel Codex MRL setting zou verkennen. De werkgroep (bestaande uit Nederland met de hulp van Australië, Canada, Denemarken, FAO, Frankrijk, Duitsland, Zweden, WHO, de Verenigde Staten en de International Banana Association) moest voor de CCPR vergadering van 2004 een discussiestuk maken waarin ook werkvoorbeelden met betrekking tot probabilistische berekeningen zouden zijn opgenomen.

Het RIKILT heeft hierop een projectplan geschreven ('Probabilistische innameberekeningen ten behoeve van Codex Alimentarius Committee on Pesticide Residues'), en dit project is gefinancierd door de VWA, LNV, VWS, en Crop Life International. De RIVM-bijdrage werd niet meebegroet in dit voorstel. Deelname van het RIVM is uiteindelijk gerealiseerd door budgetallocatie uit een lopend VWS project. Het project beoogde meer bekendheid te geven aan de probabilistische methodologie, en werkvoorbeelden met door de CCPR aangewezen probleemstoffen te genereren. In grote lijnen werd dit bereikt door twee trainingen te geven aan de werkgroepleden + JMPR panelleden (analoog aan EU-trainingen, zie 5.1), en het koppelen van MCRA aan andere nationale voedselconsumptiedatabases dan de Nederlandse om resultaten onderling te vergelijken.

In dit project is veel bereikt, de conclusie kan nu getrokken worden dat probabilistisch modelleren op internationaal niveau zeker mogelijk is, en dat het MCRA-model hiervoor een geschikt model is. Echter, consensus over de exacte werkwijze en de risk management afwegingen is er nog niet. Het projectrapport en een daarvan afgeleid discussiestuk zullen in april 2004 door de CCPR worden besproken.

5.3 FAO-JMPR

De JMPR meetings vonden plaats in Rome van 16-25 september 2002 en in Geneve van 15-24 september 2003. Het RIVM participeerde zowel in 2002 als in 2003 in beide panels, G. Wolterink als temporary advisor in de WHO groep, B.C. Ossendorp

als panel member in de FAO groep. Voor wat betreft de acute inname berekeningen zijn de volgende punten aan de orde geweest.

1. De default variabiliteitsfactor voor head-lettuce en head-cabbage is op basis van nieuwe onderzoeksgegevens bijgesteld van 5 naar 3. (JMPR Report 2002, General Consideration 2.9).
2. In de beoordeling van aldicarb is op basis van nieuw geleverde individuele residu data in individuele bananen een variabiliteitsfactor van 3 gebruikt in plaats van 5. De dataset was onvoldoende om direct het hoogste gemeten residu in de berekeningen te gebruiken, zoals in 2001 wel is gedaan voor aldicarb in aardappels. Echter, de berekende inname van aldicarb via bananen overschreed voor kinderen nog steeds de ARfD.
3. In 2003 heeft het RIVM aan de JMPR geautomatiseerde spreadsheet applicaties ter beschikking gesteld ten behoeve van de innameberekeningen door JMPR (zowel chronisch als acuut). Deze spreadsheets zijn zeer positief ontvangen. Omdat alle beschikbare consumptiegegevens alsmede alle benodigde formules al in het programma staan, terwijl deze voorheen handmatig moesten worden opgezocht en ingevoerd, gaan de berekeningen nu veel sneller en worden zij op een meer consequente manier uitgevoerd. (JMPR Report 2003, General Consideration 2.5).
4. De JMPR heeft bediscussieerd op welke wijze de innameberekeningen zouden kunnen worden verbeterd. Er werd nog eens geconstateerd dat de berekeningen nooit beter kunnen zijn dan de onderliggende getallen, en dat het dus bijzonder belangrijk is dat er op internationaal niveau meer en betere consumptiedata beschikbaar komen. De JMPR verwelkomde het initiatief van de CCPR om een werkgroep die het gebruik van probabilistische methodologie met als doel Codex MRL setting zou verkennen in te stellen (zie ook 5.2), en verklaarde zich in principe bereid om een 'tiered approach' te gaan hanteren voor de acute innameberekeningen, waarbij de 2^e tier dan een probabilistische blootstellingsschatting zou kunnen zijn. De vergadering constateerde dat er momenteel nog geen gevalideerd model beschikbaar is dat internationaal gevalideerd is, maar zegde toe het MCRA model van het RIKILT in overweging te nemen zodra het beschikbaar komt. Verder besloot de JMPR om voortaan in die gevallen waarin de ARfD overschreden wordt beter aan te geven op welke wijze de parameters zoals gebruikt in de berekeningen verfijnd zouden kunnen worden. (JMPR Report 2003, General Consideration 2.9)
5. De JMPR heeft besloten om op basis van het al genoemde IUPAC rapport, nu uitgewerkt als peer-reviewed publicatie, de default variabiliteitsfactor te verlagen van 10, 7 en 5 voor verschillende gewasgroepen naar een factor 3 voor alle gewassen (JMPR Report 2003, General Consideration 2.10)

5.4 SCP

De SCP heeft in 2002 en 2003 geen zaken aangaande de acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen behandeld. Ook de opvolger van dit Scientific Committee, het EFSA panel on Plant Health, Plant Protection Products and their residues (PPR), heeft nog geen cases over dit onderwerp behandeld.

6 Overige ontwikkelingen

6.1 *Internationale database*

Binnen de WHO-JMPR werkgroep voor de ARfD is een inventarisatie gemaakt van bestaande ARfD's afgeleid door JMPR, EU, Duitsland, UK-PSD, NL (RIVM/CTB), Australië (TGA) en US-EPA. Deze zijn in een excel-bestand samengebracht ten behoeve van werk van de werkgroep. Tijdens de discussies van de werkgroep is gebleken dat echter zo'n bestand cq. database zeer handig is voor internationale harmonisatie en in situaties waar er binnen de eigen organisatie nog geen ARfD voorhanden is. Duitsland heeft aangeboden om als coördinator op te treden om zo'n internationale database up-to-date te houden en te verspreiden. De deelnemende landen moeten dan wel met elkaar een systeem afspreken om in een bepaalde frequentie het systeem te updaten. Het RIVM heeft hierover het CTB ingelicht. Tot dusver zijn met betrekking tot dit onderwerp geen internationale vorderingen te melden.

6.2 *ARfD buiten het veld van de toelating van pesticiden*

De ARfD is oorspronkelijk in gebruik als instrument om eventuele piekblootstelling aan acuut toxische stoffen bij de toelatingsbeoordeling te kunnen evalueren. In dergelijke gevallen kan van een worst-case of conservatieve benadering worden uitgegaan. Echter, in Nederland en in enkele andere landen (waaronder UK) wordt de ARfD ook gebruikt in het veld van de handhaving (monitoring). In dat geval wordt de ARfD gebruikt als instrument bij de risicoschatting om te bepalen of een bepaalde normoverschrijding ($> \text{MRL}$) een gezondheidsrisico kan opleveren voor de populatie. Indien de ARfD voor dat laatste doeleind wordt gebruikt zou men wellicht andere eisen kunnen stellen aan een dergelijke grenswaarde dan wanneer de waarde alleen gebruikt wordt bij toelatingsprocedures. De ARfD zou – voor handavingsdoeleinden – bij voorkeur zo weinig mogelijk conservatief moeten worden gesteld. Echter, niet in alle landen wordt de ARfD op eenzelfde manier beschouwd. Op dit vlak zal nog nadere internationale inventarisatie en harmonisatie nodig zijn.

Daarnaast is het duidelijk dat het concept ARfD ook in andere stoffenkaders toegepast zal gaan worden. Binnen het veld van de dierbehandelingsmiddelen wordt de ARfD soms ook afgeleid (het gaat dan immers vaak om dezelfde actieve stoffen die ook als pesticide worden gebruikt). Vanuit de WHO (JECFA) bestaat er concrete belangstelling om het concept ARfD ook voor contaminanten toe te gaan passen. Dit impliceert dat er ook kader-overstijgende harmonisatie moet worden nagestreeft. Doordat het RIVM betrokken is bij risicobeoordelingen in al deze kaders, kan een dergelijke actie uitstekend vanuit het RIVM worden geïnitieerd en gecoördineerd.

6.3 *EFCOSUM (European Food Consumption Survey Method)*

Een groot probleem bij het uitvoeren van innameberekeningen op internationaal niveau is het gegeven dat voedselconsumptiepeilingen op zeer verschillende manieren kunnen worden uitgevoerd en dat de getallen die op nationaal niveau zijn verzameld daardoor onderling slecht vergelijkbaar zijn. Een groep van 23 Europese landen heeft in de periode 2000-2001 in het kader van het 'Programme on Health Monitoring' van

de Europese Unie gewerkt aan harmonisatie van voedselconsumptieonderzoek in Europa in het EFCOSUM-project. Nederland werd in dit project vertegenwoordigd door TNO. De projectgroep heeft in 2002 adviezen uitgebracht (Löwik en Brussaard, 2002) waarmee in de nabije toekomst de belangrijkste resultaten van voedselconsumptiepeilingen onderling kunnen worden vergeleken. Nu al kan een deel van de bestaande gegevens van 15 landen vergelijkbaar worden gemaakt. Ook een Europese survey behoort tot de mogelijkheden mits daar geld voor beschikbaar komt.

Literatuur

- JMPR report 2002. Pesticide Residues in Food – 2002. Report of the Joint Meeting of the FAO panel of experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection paper 172. Rome.
- JMPR report 2003. Pesticide Residues in Food – 2003. Report of the Joint Meeting of the FAO panel of experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection paper 176. Rome.
- Löwik, M.R.H, Brussaard, J.H (editors) (2002). EFCOSUM: European Food Consumption Methods. Eur. J. Clin. Nutr. 56, (Suppl. 2) : S1-S96.
- Raaij, M.T.M. van (2001) Guidance document for setting an Acute Reference Dose in Dutch national pesticide evaluations. RIVM report 620555002. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.
- Raaij, M.T.M. van, Ossendorp, B.C. (2002) De ‘Acute Reference Dose’ en acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Nationale en internationale ontwikkelingen. RIVM report 601900001. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.
- SCP (2002) Opinion of the Scientific Committee on Plants on the draft guidance document for the setting of an acute reference dose (ARfD). SCP/GUIDE-ARfD/002-rev10. 19th July 2002.

Appendix A: Codex stappenprocedure

Beschrijving van de Codex 'stappen-procedure' voor het vaststellen van Maximum Residue Limits (MRLs). Tabel is overgenomen uit 'Pesticide residues in food and drinking water. Human exposure and risks. Denis Hamilton and Stephen Crossley, Wiley and Sons, Ltd. 2004'.

Stage	Description
Step 1	Recommendation of priority compounds by the CCPR
Step 2	First evaluation of the compound by the JMPR – estimation of ADI and of MRLs
Step 3	Submission of the proposed Codex MRLs to governments for a first round of comments
Step 4	First discussion of the proposed MRL by the CCPR in the light of the comments received
Step 5	Submission of the proposed Codex MRLs to the Codex Alimentarius Commission (CAC) in the light of the CCPR discussion, for consideration
Step 6	Submission of the proposed Codex MRLs to governments for a second round of comments
Step 7	Final discussion of the proposed Codex MRLs by the CCPR in the light of comments received
Step 8	Consideration by the CAC for adoption of the proposal as a Codex MRL (CXL)

Appendix B: Lijst van afkortingen

ARfD	Acute Reference Dose
WHO	World Health Organisation
FAO	Food and Agricultural Organisation
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues
ADI	Acceptable Daily Intake
EU	European Union / Europese Unie
CTB	College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen
SCP	Scientific Committee on Plants
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residues
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
RIKILT	Rijksinstituut voor de Kwaliteit van Land- en Tuinbouwproducten
PSD	Pesticide Safety Directorate
ECPA	European Crop Protection Association
MRL	Maximum Residue Limit