

RIVM rapport 601900001/2002

**De 'Acute Reference Dose' en acute
blootstelling aan bestrijdingsmiddelen**
Nationale en internationale ontwikkelingen

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

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

Abstract

In this report, the national and international developments on the concept of the ARfD and the associated acute intake calculations for pesticides are discussed.

With respect to setting the ARfD, The Netherlands have published a comprehensive guidance document. On the international level, harmonisation of the limited guidelines available is necessary. Activities are ongoing within the European Union (EU-guidance document) and within the WHO-FAO JMPR. The latter has installed an international working group for further development of guidelines for setting the ARfD, aiming for international harmonisation. RIVM participates in this working group. An important policy aspect for setting an ARfD, is the setting and use of two separate ARfD's for the subpopulation of women of child-bearing age. This problem arises when the ARfD is established for developmental effects, which are relevant for woman of childbearing age but probably less valid for other groups in the population. This has consequences for risk communication. Policy makers are requested to formulate an opinion on this subject. Another policy aspect is how to deal with exceeding of the ARfD in both regulatory frameworks and within the scope of actual risk assessments. According to the RIVM, exceeding the ARfD should not be acceptable. For actual risk assessment, one can deviate from this point of view when the ARfD has been set on repeated dose effects which often results in a conservative ARfD. With respect to acute intake calculations, developments are being made on refining the deterministic point estimates and the incorporation of probabilistic methods in regulatory frameworks.

The dietary intake calculations require more adequate data than presently available, especially for specific consumer data, large portion sizes, unit weights, and residue variability. With respect to incorporation of probabilistic methods, RIVM is of the opinion that an (inter)national harmonised procedure should be developed in which agreement is reached on a number of choices to take into account in the probabilistic assessment. For example, consumers and non-consumers, which residue data to use, which percentile to use for risk assessment, and which variability or processing factors to use. Policy makers are requested to facilitate this discussion and harmonisation process.

Inhoud

Samenvatting 4

1. Introductie 5

2. Nationale ontwikkelingen – toxicologie 6

3. Internationale ontwikkelingen – toxicologie 7

3.1 Europese Unie 7

3.2 Codex – CCPR 8

3.3 WHO - JMPR 8

3.4 SCP 10

4. Nationale ontwikkelingen – Acute blootstelling 11

5. Internationale ontwikkelingen – Acute blootstelling 12

5.1 Europese Unie 12

5.2 Codex CCPR 12

5.3 FAO - JMPR 13

5.4 SCP 13

6. Aandachtspunten voor het concept ARfD 14

6.1 De ARfD en subpopulaties 14

6.2 Reproductie- en teratogeniteitsgegevens 15

6.3 Het gebruik van de ARfD in de praktijk 16

7. Aandachtspunten voor de acute blootstelling 17

7.1 Dieetgegevens 17

7.2 Residuegegevens 17

8. RIVM activiteiten in 2002 20

Literatuur 21

Bijlage 1 Verzendlijst 22

Samenvatting

In dit rapport worden de nationale en internationale ontwikkelingen met betrekking tot het ARfD-concept en de bijbehorende acute innameberekeningen bediscussieerd.

Met betrekking tot het afleiden van de ARfD heeft Nederland een uitgebreide richtlijn gepubliceerd. Op internationaal niveau is harmonisatie gewenst met betrekking tot de beperkte beschikbare richtlijnen. Activiteiten zijn gaande binnen de Europese Unie (EU-richtlijn) en binnen de WHO-FAO JMPR. De JMPR heeft een internationale werkgroep in het leven geroepen die de 'guidance' van de JMPR verder moet ontwikkelen met speciale aandacht voor internationale harmonisatie. Het RIVM participeert in deze werkgroep. Een belangrijk aandachtspunt voor het beleid, is de afleiding en het gebruik van twee ARfD's voor sub-populaties. Dit probleem doet zich voor indien de ARfD is afgeleid voor ontwikkelingseffecten, hetgeen relevant is voor de vrouwen in de vruchtbare leeftijd maar waarschijnlijk minder relevant voor andere groepen binnen de populatie. Dit heeft consequenties voor risicocommunicatie. Beleidsmakers worden verzocht hierover een opinie te formuleren. Een ander beleidsaspect betreft het omgaan met een overschrijding van de ARfD zowel binnen toelatingsprocedures als bij actuele risicoschatting.

Op het gebied van de acute innameberekeningen is er vooral veel behoefte aan meer adequate data, met name met betrekking tot specifieke consumptiegegevens, 'large portion size', 'unit weights', en residuvariabiliteit. Met betrekking tot het implementeren van probabilistische methoden is het RIVM van mening dat er een (inter)nationale geharmoniseerde procedure zou moeten worden ontwikkeld waarbij overeenstemming wordt bereikt over een aantal fundamentele keuzes. Bijvoorbeeld: worden alleen eters of ook niet-eters meegenomen in de methode, welke residugegevens worden gebruikt, welk percentiel wordt gebruikt bij de risicoschatting, en welke factoren voor variabiliteit en processing worden gebruikt. ?

Beleidsmakers worden verzocht deze discussie en harmonisatie zoveel mogelijk te faciliteren.

1. Introductie

Acute blootstelling aan stoffen en beoordeling van de risico's van een dergelijke blootstelling zijn in de afgelopen jaar in toenemende mate in de aandacht gekomen. Niet in de laatste plaats door diverse incidenten waarbij stoffen zijn betrokken. Naast het vóórkomen van chemische incidenten, is de acute blootstelling ook belangrijker geworden in de reguliere stoffenbeoordeling (bijv. afleiding Acute Reference Dose (ARfD) voor bestrijdingsmiddelen, afleiding rampeninterventiewaarden (AEGl's), risicobeoordeling voor de particuliere toepasser van biociden). Herhaaldelijk is gebleken dat er op het terrein van de 'acute toxiciteit' nog een aantal lacunes bestaan ten aanzien van de kennis en/of de methodiek die zou moeten worden gebruikt voor het afleiden van acute limietwaarden of voor de actuele risicoschatting. In het project 'Acute toxiciteit en risicobeoordeling' (RIVM project V601900) worden een aantal onderwerpen doorgelicht waarvoor op de een of andere manier een hiaat in de beoordeling is geconstateerd. Een van die lacune-gebieden is het afleiden van de ARfD voor pesticiden. Binnen het deelproject 'Acute Reference Dose' wordt aandacht besteed aan het volgen van en het actief bijdragen aan de ontwikkelingen op het gebied van de ARfD zowel op nationaal als internationaal niveau.

Het concept van de ARfD is ontwikkeld binnen de WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues van de z.g. '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 z.g. 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 blootstelling. 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 éénmalige 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 acute blootstelling met speciale aandacht voor de activiteiten die het RIVM op dit gebied heeft ondernomen in het afgelopen jaar (2000-2001).

2. Nationale ontwikkelingen – toxicologie

Guidance document voor nationale beoordelingen

In mei 2001 is het RIVM-rapport ‘Guidance document for setting an Acute Reference Dose in Dutch national pesticide evaluations’ gepubliceerd [1]. Dit rapport is tot stand gekomen op verzoek en met medewerking van het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB) in de periode 1999-2000. Geconstateerd werd dat er nationaal de behoefte bestond om voor alle actieve stoffen in bestrijdingsmiddelen de noodzaak voor het afleiden van een ARfD te beoordelen. De hierbij te hanteren criteria waren echter nog niet duidelijk en uniform. De op dat moment beschikbare internationale richtlijnen (JMPR publicaties, concept EU-guidance document) waren erg summier en/of waren in een aantal opzichten tegenstrijdig met de Nederlandse visie op de ARfD. Besloten werd om een nationale richtlijn op te stellen die door het CTB vervolgens aan alle evaluerende instanties ter beschikking zou worden gesteld. Deze richtlijn, op te stellen door het RIVM, zou gelden totdat er een definitieve en beter onderbouwde EU richtlijn zou zijn. In het najaar van 2000 is de concept richtlijn besproken in een overleg met alle evaluerende instanties (RIVM, TNO-Voeding, Weterings Consultancy) en het CTB, hetgeen uiteindelijk heeft geresulteerd in de publicatie van een RIVM rapport in 2001 [1].

In deze Nederlandse richtlijn [1] wordt vooral ingegaan op een strikte definitie van de ARfD (welke blootstellings situatie moet de ARfD dekken?), op de criteria voor het wel of niet afleiden van een ARfD, op het identificeren van relevante toxicologische effecten voor acute orale blootstelling, op het vaststellen van een NOAEL voor deze effecten, op het gebruik van extrapolatiefactoren en op eventuele lacunes. De blootstelling (inname berekeningen) vormt geen onderdeel van het document. Dit RIVM rapport is breed verspreid op nationaal en internationaal niveau en heeft vele positieve reacties opgeleverd (zie ook internationale ontwikkelingen).

Het rapport is aan het CTB aangeboden als nationale richtlijn bij het afleiden van de ARfD in nationale beoordelingen.

3. Internationale ontwikkelingen – toxicologie

3.1 Europese Unie

In het kader van de EU-bestrijdingsmiddelen richtlijn 91/414/EU, heeft Duitsland de opdracht gekregen om een Europees ‘guidance document’ te schrijven. De eerste versie waar het RIVM inhoudelijk commentaar op heeft geleverd dateert van augustus 1999 (rev.3) [2]. Hoewel dit document alweer zo’n 2 jaar oud is wordt hieronder kort weergegeven op welke punten uit dit document (rev.3) het RIVM bezwaar maakte. Dit is van belang omdat deze fundamentele verschillen in uitgangspunten ook in de afgelopen 2 jaar de (inter)nationale discussie rondom het EU-document hebben vormgegeven ook ten aanzien van herziene versies. Het uiteindelijke Nederlandse commentaar was met name gebaseerd op het RIVM commentaar (coördinatie verliep via het CTB).

1. Het EU-guidance document rev.3 [2] stelt geen duidelijke definitie vast van het concept ARfD. Ter illustratie, begrippen als ‘acute’, ‘single dose’, ‘short-term’, en ‘one or a few doses’ worden door elkaar heen gebruikt.
2. In EU-GD.rev3 wordt de ARfD gekoppeld aan begrippen als de ADI en de AOEL (ARfD is gelijk aan...). Dit is in feite onjuist omdat de afleiding van een acute limietwaarde als de ARfD en chronische limietwaarden onafhankelijk zijn van elkaar. Dit sluit echter niet uit dat de ARfD voor sommige stoffen gelijk kan zijn aan de ADI.
3. In EU-GD.rev.3 ontbreekt een duidelijke beslisboom met criteria voor het wel of niet vaststellen van een ARfD.
4. Hoewel een beslisboom ontbreekt wordt in EU-GD.rev.3 de potentiële blootstelling (ten gevolge van ‘intended use’) wel als criterium gehanteerd voor het wel of niet vaststellen van de ARfD. In principe is dit onjuist omdat de ARfD een puur toxicologische karakteristiek is van een stof en gebaseerd is op de ‘hazard’ van een stof, vergelijkbaar met de ADI. Bovendien wordt de ARfD in de praktijk juist veel gebruikt om de risico’s te evalueren van residuen in voeding die zijn ontstaan ten gevolge van ‘unintended use’.
5. Er wordt geen duidelijke handreiking geformuleerd voor het selecteren van toxicologisch relevante effecten bij acute blootstelling. Immers niet alle effecten die men waarneemt in toxicologische studies met herhaalde blootstelling (bijv. 90-dagen studie) zijn relevant voor een éénmalige blootstelling. Voorts wordt er niet ingegaan op het feit of er wel of niet een aparte NOAEL moet worden afgeleid specifiek voor het relevante ‘acute’ effect.
6. Het EU-GD.rev.3 bevat geen duidelijke strategie voor het vragen van additionele gegevens voor het vaststellen van de ARfD. RIVM is van mening dat bij de afweging of er een noodzaak bestaat om additionele gegevens te vragen voor het vaststellen van een (beter onderbouwde) ARfD, blootstelling wel een criterium kan zijn. Immers, het heeft niet veel zin om een ARfD verder te specificeren indien de ‘worst case’ blootstellingberekeningen laten zien dat de inname slechts op een fractie van de ARfD wordt geschat.

Het EU-GD is daarna herschreven (rev.4) [3] en is in begin 2001 wederom voor commentaar aan de diverse lidstaten aangeboden. Hoewel er naar de mening van het RIVM al diverse verbeteringen waren doorgevoerd in dit document, bleven de belangrijkste bezwaren zoals hierboven vermeld nog altijd van kracht. Het Nederlandse commentaar (coördinatie via het CTB) is begin 2001 opgestuurd aan de EU tezamen met het concept RIVM rapport 'Guidance document for setting an Acute Reference Dose in Dutch national pesticide evaluations' [1].

De meest recente versie van het EU-guidance document (rev.5) [4] is vervolgens op vele fronten verbeterd op basis van het Nederlandse commentaar. Sommige paragrafen in de nieuwste versie van het EU-guidance document zijn rechtstreeks overgenomen uit het RIVM rapport [1]. De huidige versie van het EU-guidance document [4] is daarom in grote lijnen een acceptabel en werkbaar document geworden. Echter, enkele hoofdpunten van commentaar blijven nog immer overeind zoals vermeld in de bovenstaande 6 punten (met name punt 2, 4 en 5). Zie verder ook paragraaf 3.2 en 3.3.

3.2 Codex – CCPR

Binnen de Codex Alimentarius worden er door de 'Codex Committee on Pesticide Residues' (CCPR) normen vastgesteld voor residuen van bestrijdingsmiddelen in land- en tuinbouwproducten, inclusief diervoeders. De CCPR baseert haar werk op aanbevelingen van de 'Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues' (JMPR). Een belangrijk aandachtspunt van de CCPR bij het ontwikkelen van normen zijn de acute en chronische risico's van residuen van bestrijdingsmiddelen voor de consument. De toxicologische limieten (ADI en ARfD) en residu limieten (MRL's) die door de JMPR worden voorgesteld worden door de CCPR geëvalueerd en becommentarieerd. In dit kader is er door de Nederlandse delegatie in de CCPR 2001 commentaar geleverd op een aantal van de ARfD's die in 1999 zijn afgeleid door de JMPR. Dit commentaar was vooral gebaseerd op verschillen in benadering ten aanzien van de criteria voor het wel of niet afleiden van een ARfD en de relevantie van bepaalde toxicologische effecten voor acute blootstelling. Hierbij is door de Nederlandse delegatie in de CCPR gewezen op de ontwikkeling van de nationale richtlijn met betrekking tot de ARfD en is het concept RIVM rapport aangeboden.

De CCPR heeft Nederland gevraagd deze richtlijnen voor te leggen aan de WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues van de JMPR zodat de JMPR deze nationale richtlijn kan evalueren in een volgende bijeenkomst [5].

3.3 WHO - JMPR

Het RIVM rapport 'Guidance document for setting an Acute Reference Dose in Dutch national pesticide evaluations' is volgens verzoek van de CCPR, aangeboden aan de WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues van de JMPR. Hierbij is tevens het aanbod gedaan aan de WHO Joint Secretary om dit document toe te lichten tijdens de JMPR bijeenkomst van 2001.

Tijdens de JMPR bijeenkomst van september 2001 is heeft M.T.M. van Raaij namens het RIVM een presentatie verzorgd waarin een aantal aspecten van het afleiden van de ARfD onder de aandacht werden gebracht. Deze punten betroffen:

- Internationaal zou er een duidelijke consensus moeten worden bereikt over wat de reikwijdte van de ARfD is: een werkelijk ééndaagse blootstelling, een kortdurende meerdaagse blootstelling, of een potentiëel herhaalde piekblootstelling? Het RIVM is van mening dat alleen een werkelijk ééndaagse blootstelling binnen het concept van de ARfD valt. De JMPR is gevraagd of zij het met deze definitie eens is.
- Er moeten duidelijke criteria voor het wel of niet afleiden van een ARfD worden vastgesteld. Hierbij is er op aangedrongen om een transparante beslisboom te gebruiken. Naar de mening van het RIVM is de ARfD alleen gebaseerd op toxicologische eigenschappen van een stof ('hazard') en dient de mate van blootstelling aan residuen geen onderdeel uit te maken van de beslisriteria. Deze mening wordt gedeeld door de SCP en enkele EU-lidstaten.
- Bij het afleiden van de ARfD zou de nadruk primair moeten liggen op het selecteren van het meest relevante toxicologische effect voor acute blootstelling. Nu blijkt in de praktijk vaak primair de aandacht uit te gaan naar het selecteren van de meest geschikte (proefdier)studie.
- Voor het selecteren van relevante effecten voor acute blootstelling zijn er thans geen adequate (internationale) richtlijnen beschikbaar. De JMPR heeft alleen op enkele algemeen bekende parameters (zoals cholinesteraseremming) de aandacht gevestigd. Het EU document benadrukt dat de ARfD moet worden afgeleid op basis van het meest relevante eindpunt bij een éénmalige dosering maar geeft niet meer dan enkele voorbeelden verspreid in de tekst. In de Nederlandse richtlijn [1] is in een aparte appendix een reeks van toxicologische eindpunten verzameld die relevant kunnen zijn voor een éénmalige blootstelling, vergezeld van een inhoudelijk argumentatie. De JMPR wordt gevraagd een internationaal geharmoniseerde aanpak te ontwikkelen voor het selecteren van relevante effecten voor acute blootstelling.
- Indien er een relevant toxicologisch eindpunt is geselecteerd voor het afleiden van de ARfD vindt het RIVM dat er specifiek voor dit eindpunt een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) moet worden afgeleid. In internationale evaluaties wordt nu regelmatig waargenomen dat de NOAEL van de studie waarin het effect is waargenomen als startpunt wordt gebruikt (ook al is deze NOAEL gebaseerd op een ander effect). De JMPR wordt gevraagd hiervoor meer handreiking voor te ontwikkelen.
- Voor het hanteren van de z.g. extrapolatie factoren voor het vaststellen van de ARfD is een internationale harmonisatie gewenst, met name op het moment dat er factoren (kunnen) worden gebruikt die afwijken van de standaardfactoren als 10 voor intra- en 10 voor interspeciesvariatie.

Naast de presentatie van het RIVM is er ook door R. Solecki (Duitsland) een presentatie gegeven over het EU guidance document. In de plenaire discussie volgend op deze

presentaties, bleek dat er binnen de JMPR een aantal van de bovengenoemde gebieden nog niet geheel was uitgekristalliseerd (bijv. de reikwijdte van het concept ARfD). Een duidelijk antwoord op een aantal van de door het RIVM opgeworpen vragen kon daardoor ook niet eenduidig door de JMPR worden beantwoord. De JMPR heeft naar aanleiding van deze presentaties het voortouw genomen om een deel van de bovenstaande problematiek internationaal verder te harmoniseren. Hiertoe is een internationale werkgroep opgericht bestaande uit Duitsland, Nederland, Verenigd Koninkrijk, Australië en de Verenigde Staten. Deze werkgroep, waarin het RIVM is vertegenwoordigd namens Nederland, zal lopende het jaar 2002 voor een aantal inhoudelijke onderwerpen pogen een internationaal geharmoniseerde richtlijn op te stellen die als conceptnotitie kan worden ingebracht in de JMPR-vergadering van 2002.

3.4 SCP

Het Scientific Committee on Plants (SCP) heeft binnen de EU procedures voor bestrijdingsmiddelen een besluitvormende rol indien inhoudelijke problemen bij de evaluatie van bestrijdingsmiddelen in het reguliere circuit niet kunnen worden opgelost. Derhalve heeft het SCP ook een betrokkenheid bij de ontwikkeling van een concept zoals de ARfD. Reeds in januari 2000 heeft de SCP een 'general opinion' gepubliceerd omtrent de ARfD [6]. De Nederlandse richtlijn [1] is ook aangeboden aan de SCP waar het document zeer positief is ontvangen. In 2002 zal de SCP zich waarschijnlijk opnieuw buigen over het onderwerp ARfD. Verdere betrokkenheid van het RIVM bij de discussie over dit onderwerp in de SCP is niet uitgesloten.

4. Nationale ontwikkelingen – Acute blootstelling

Innameberekeningen voor bestrijdingsmiddelen

- Het CTB is er, op voorstel van het RIVM, in november 2000 toe over gegaan om in het kader van de toelatingsbeoordeling, een getrapte benadering te hanteren bij het berekenen van de acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via het dieet. Hiertoe wordt eerst een puntschatting gemaakt volgens de methode die in eerste instantie is voorgesteld door de FAO/WHO Geneva Consultation van 1997 en die verder ontwikkeld is door het FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment van de JMPR (9,10). Als uit deze puntschatting blijkt, dat de ARfD door één of meerdere gewassen overschreden wordt, wordt vervolgens een inschatting gemaakt van de acute blootstelling met behulp van een probabilistische methode (Monte Carlo methodiek uitgevoerd door het RIKILT). Hierbij moet worden opgemerkt, dat er nog geen discussie op nationaal niveau is geweest over de waarden van al de te hanteren parameters in deze probabilistische schatting (zie ook 5.2). Er is een voorlopige werkafspraken gemaakt dat het 99.9-percentiel zal worden gebruikt bij de risicoschatting maar deze afspraak is nog niet formeel in het Handboek Toelating Bestrijdingsmiddelen opgenomen. Aangetekend moet worden dat dit percentiel een zeer ‘worst case’ blootstellingsituatie reflecteert.
- Het RIKILT voert momenteel in opdracht van het ministerie van VWS een project uit op het gebied van de innameberekeningen van bestrijdingsmiddelen [7]. In dit project wordt aandacht besteed aan het ‘on-line’ beschikbaar stellen van de bestaande innameberekeningen voor bestrijdingsmiddelen (TMDI, NESTI) met name gericht op toelatingsbeoordelingen. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar de variabiliteit van residuen op individuele voedingsproducten. Indien er geen gegevens beschikbaar zijn voor de variabiliteit van residuen, wordt er bij de acute innameberekeningen gewerkt met een defaultwaarde van 7. Dit is een ‘worst case’ factor die ook aanvragers zal moeten stimuleren tot het leveren van variabiliteitgegevens. Het RIKILT zal verder onderzoek plegen naar de variabiliteitsfactor in de praktijk die kan worden gebruikt voor actuele innameberekeningen op basis van bijvoorbeeld gegevens van de Keuringsdienst van Waren.
- Binnen het RIKILT project [7] zal ook verder onderzoek worden uitgevoerd naar de cumulatieve blootstelling aan cholinesterase-remmende bestrijdingsmiddelen (carbamaten en organofosfaten) via het dieet, zowel voor chronische als voor acute blootstelling. Dit in reactie op de publicaties van de Consumentenbond en de Stichting Natuur en Milieu [8].

5. Internationale ontwikkelingen – Acute blootstelling

5.1 Europese Unie

Onder de Europese richtlijn 91/414/EC (EU-monografiën) is er nog geen harmonisatie op het gebied van acute innameberekeningen. In de beoordeling van bestrijdingsmiddelen onder richtlijn 91/414/EC wordt op dit moment voor het berekenen van de acute inname gebruik gemaakt van de puntschatting-methode zoals die in eerste instantie is ontwikkeld door de FAO/WHO Geneva Consultation van 1997 [9] en vervolgens in de jaren daarna verder is ontwikkeld door het FAO Panel of Experts van de JMPR (voor de huidige stand van zaken zie [10]). Als deze berekening voor een gewas leidt tot overschrijding van de ARfD, wordt de voorgestelde MRL niet aangenomen. Afhankelijk van welke lidstaat de monografie opstelt, worden er soms ook probabilistische technieken toegepast. Echter in ECCO-verband worden probabilistische berekeningen nog niet geaccepteerd. De discussie over welke parameters in deze berekeningen gebruikt moeten worden (zie ook 5.2) is nog niet gevoerd.

Op internationaal niveau is er veel activiteit gaande om de probabilistische methodiek toe te passen voor acute innameberekeningen. In breed verband is het RIKILT betrokken bij een tweetal internationale projecten (FOSIE - Food Safety in Europe, een project van ILSI; Monte Carlo project, een project van de EU). In deze verbanden wordt gekeken naar de brede toepassing van probabilistische methoden, niet alleen specifiek voor bestrijdingsmiddelen. Binnen het RIVM zijn er programma's ontwikkeld voor het toepassen van de probabilistische techniek in de blootstellingschatting maar deze zijn vooral gericht op chronische blootstelling. Hierbij moet wel worden aangetekend dat het RIVM programma's beschikbaar heeft waarmee de dag-tot-dag variatie en afhankelijkheid van de individuele gegevens in de VCP kunnen worden gecorrigeerd.

5.2 Codex CCPR

In Codex-verband is door de CCPR aanbevolen om meer aandacht te besteden aan de toepassing van de probabilistische methode en de haalbaarheid van deze toepassing op het internationale vlak. De delegaties van de Verenigde Staten en Nederland bereiden thans een discussienota voor die op de komende vergadering van de CCPR kan worden besproken. De nadruk die de Nederlandse delegatie (waaraan het RIVM deelneemt) wil leggen bestaat uit twee onderdelen. Ten eerste, het stimuleren van het toepassen van de probabilistische methode in een trapsgewijze risicobeoordeling door de JMPR. Ten tweede, het voeren van een internationale discussie over de fundamentele keuzes en aannames die moeten worden gedaan bij het toepassen van de probabilistische methode voor acute innameberekeningen van bestrijdingsmiddelen. Deze discussie zou met name moeten resulteren in een consensus beslissing over de volgende onderwerpen.

- Acute innamenberekening voor consumers of voor consumers + non-consumers (zie 6.4)
?

- Worden er residugegevens gebruikt uit beoordeelde veldstudies (supervised trials) of worden er monitoringsgegevens gebruikt (zie 6.4) ?
- Wordt er in de berekening gecorrigeerd voor het percentage van het gewas dat in een land wordt bespoten met het middel ?
- Welke variabiliteitfactor wordt er gebruikt ?
- Worden er processing factoren meegenomen ?
- Welke waarde wordt gehanteerd voor monsters waarbij een residu wordt gemeten dat onder de detectiegrens ligt ? Een waarde van nul, een waarde gelijk aan de Limit of Quantification (LOQ) of een waarde van $\frac{1}{2}$ LOQ ?

Het RIVM vindt het van groot belang dat deze fundamentele discussiepunten goed worden geëvalueerd en dat er vervolgens voor deze aspecten geharmoniseerde afspraken worden gemaakt alvorens de probabilistische methode op grote schaal toe te passen. Het RIVM zal zich hiervoor inspannen middels haar inbreng in de Codex Alimentarius (CCPR) en de JMPR.

Naast het stimuleren van het internationaal invoeren van een trapsgewijze risicobeoordeling met inbegrip van de probabilistische methode, moet in het oog gehouden worden dat deze methodologie redelijk complex is en dat er voor het goed uitvoeren hiervan wel enige expertise en een bepaalde hoeveelheid van gegevens noodzakelijk is. Op dit moment zijn er mondiaal nog gebieden waar men niet de benodigde gegevens en expertise bezit om probabilistische technieken toe te passen. Daarom moet worden geaccepteerd dat de puntschattingen nog geruime tijd zullen worden gebruikt. Initiatieven om de formules voor puntschattingen te verbeteren of te verfijnen zijn dan ook zeer wenselijk.

5.3 FAO - JMPR

Zoals eerder al vermeld, heeft het FAO Panel van de JMPR de puntschatting-methode zoals beschreven door de FAO/WHO Geneva Consultation van 1997 [9] verder ontwikkeld (voor de huidige stand van zaken zie [10]). Tot nog toe is het invoeren van een probabilistische methode voor de blootstelling op internationaal niveau met grote terughoudendheid beschouwd, met name vanwege de grote deficiënties in de beschikbare internationale databases wat betreft dieet. Vermoedelijk zal de komende CCPR (mei 2002) de komende JMPR (september 2002) verzoeken, het in 5.2 genoemde discussiestuk te bespreken.

5.4 SCP

In de SCP is op *ad hoc* basis gediscussieerd over de toepasbaarheid van probabilistische technieken voor de berekening van de acute blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via het dieet (voorbeeld: aldicarb). Er is echter geen algemene stellingname op dit punt geformuleerd. De aandacht is op dit moment vooral gericht op de problematiek van het afleiden van een ARfD.

6. Aandachtspunten voor het concept ARfD

Binnen de ontwikkeling van het concept ARfD en het gebruik hiervan zijn er een aantal specifieke punten die aparte aandacht verdienen.

6.1 De ARfD en subpopulaties

In de Nederlandse richtlijn [1] wordt gesteld dat er slechts één ARfD per stof moet worden afgeleid. Deze ARfD, afgeleid voor het meest gevoelige relevante effect voor de meest gevoelige sub-populatie, moet voldoende bescherming bieden voor alle individuen in de bevolking. Echter, met name wanneer de ARfD is afgeleid op basis van reproductie-effecten of effecten op de foetus kunnen er probleemsituaties optreden.

Indien de ARfD is afgeleid van ontwikkelingseffecten op de foetus als meest gevoelige effect, zal deze ARfD vooral of uitsluitend relevant zijn voor ‘vrouwen in de vruchtbare leeftijd’ binnen de populatie en dan vaak nog met name vrouwen die daadwerkelijk zwanger zijn. Het effect als zodanig is niet of minder relevant voor mannen, vrouwen buiten de vruchtbare periode en bepaalde groepen van kinderen. Voor deze groepen van de bevolking is de vastgestelde ARfD waarschijnlijk te conservatief. In de praktijk komt het voor dat de acute dieetberekeningen voor volwassenen (of de totale populatie) laten zien dat de ARfD niet wordt overschreden maar dat de innamenberekening voor kinderen een overschrijding van de ARfD laat zien. Het is op dit moment niet duidelijk wat de conclusie zou moeten zijn bij een dergelijke situatie. Dit probleem heeft er echter wel toe geleid dat er wordt voorgesteld om separate ARfD's af te leiden voor bepaalde bevolkingsgroepen [11,12,13]. In een conceptnotitie van de Engelse Advisory Committee on Pesticides (ACP) wordt voorgesteld om een ‘standaard ARfD’ af te leiden op basis van algemene toxicologische effecten en speciaal voor een gevoelige bevolkingsgroep (bijv. zwangere vrouwen) een specifieke ARfD af te leiden op basis van ontwikkelingseffecten [14]. Dit voorstel is met name gebaseerd op communicatieve argumenten. Gesteld wordt dat het een probleem is om aan het publiek uit te leggen dat een ARfD (afgeleid van ontwikkelingseffecten) wordt overschreden voor kinderen en dat een tweede ARfD afgeleid van generale eindpunten duidt op geen risico. Men denkt dat deze handelswijze het beeld kan oproepen dat bepaalde bevolkingsgroepen (m.n. kinderen) onvoldoende bescherming genieten. Het afleiden van een algemene ARfD en een specifieke ARfD voor extra gevoelige groepen zou deze perceptie kunnen wegnemen. Naar de mening van het RIVM is dit met name een kwestie van risicocommunicatie en behoeft deze problematiek de aandacht van het beleid.

Hierbij moet worden aangetekend dat er in deze problematiek twee sub-populaties betrokken zijn. Immers de innamenberekeningen voor kinderen overschrijdt de ARfD gebaseerd op ontwikkelingseffecten. Strikt genomen zou er dan wellicht een ARfD voor kinderen moeten worden afgeleid. Hiervoor zijn echter vrijwel nooit voldoende gegevens voorhanden. Indien er toch zou worden gekozen voor een separate ARfD voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, dan dient er ook een separate innamenberekening te worden opgesteld voor deze sub-

populatie waarbij rekening moet worden gehouden met het dieet van zwangere vrouwen en voorkeurs-consumptie tijdens deze periode. Hiervoor zijn ook geen gegevens beschikbaar. Kortom, de keuze voor één of meerdere ARfD's dient zorgvuldig te worden afgewogen waarbij alle voor- en nadelen dienen te worden betrokken. Hierbij moeten ook vanuit het beleid keuzes worden gemaakt.

RIVM blijft voornamelijk van mening dat er gestreefd moet worden naar één ARfD per stof. Indien de innameberekeningen van kinderen de ARfD (afgeleid op basis van ontwikkelingseffecten) overschrijdt kan primair gekeken worden of een verfijning van de blootstellingberekening uitkomst biedt (trapsgewijze benadering zoals thans in Nederland wordt toegepast en zoals die wordt gestimuleerd voor implementering bij WHO/FAO/JMPR). Deze procedure geldt ook in algemene zin indien de 'worst case' innameberekeningen een overschrijding van de ARfD laten zien.

6.2 Reproductie- en teratogeniteitsgegevens

Reproductieeffecten en effecten op de foetus worden in het algemeen beschouwd als relevante eindpunten voor het afleiden van een ARfD. Zeker bij effecten op de foetus wordt er vaak vanuit gegaan dat de aanwezigheid van de stof op een bepaald gevoelig tijdstip in de ontwikkeling voldoende kan zijn om een effect op de foetus te bewerkstelligen. Zeker voor structurele irreversibele afwijkingen (teratogene effecten) is dit uitgangspunt juist. Echter, de vraag is of meer algemene foetotoxiciteit (zoals bijvoorbeeld reductie in foetaal gewicht of vertraagde ossificatie) ook geïnduceerd kan worden door een éénmalige blootstelling. Veiligheidshalve wordt echter soms aangehouden dat elk effect op de foetus moet worden beschouwd als relevant voor de afleiding van de ARfD [15]. In de WHO-JMPR richtlijnen en in het EU guidance document worden effecten op de foetus gekoppeld met het optreden van maternale toxiciteit [4,16]. In de Nederlandse richtlijn wordt met name het accent gelegd op de relevantie van het specifieke effect voor acute blootstelling, waarbij het wel of niet optreden van maternale toxiciteit een argument kan zijn voor deze beslissing [1]. In toxicologische studies volgens standaard protocol (bijv. OECD richtlijnen) die zich normaliter in een bestrijdingsmiddelendossier bevinden, is er altijd sprake van meervoudige blootstelling (reproductiestudies 70-90 dagen, teratogeniteitsstudies 9-13 dagen). De vraag is of een ARfD, afgeleid van een eindpunt voor algemene foetotoxiciteit (bijv. lichte vertraging van de ossificatie) op basis van een standaard studie, niet onnodig conservatief is. In het RIVM project 'Acute toxiciteit en risicobeoordeling' (V601900) wordt deze vraagstelling onderzocht middels een database-benadering waarbij er voor een reeks van stoffen wordt onderzocht wat de verschillen in effecten en NOAEL's zijn tussen standaard blootstelling in een ontwikkelingsstudie (9 to 13 dagen) en éénmalige blootstelling. Op deze manier kan voor een aantal veel voorkomende effecten worden beoordeeld wat hun relevantie is voor acute blootstelling.

6.3 Het gebruik van de ARfD in de praktijk

De oorspronkelijk definitie van de ARfD zoals opgesteld door de WHO/JMPR spreekt van een ‘...hoeveelheid stof die kan worden ingenomen, uitgedrukt op basis van het lichaamsgewicht, gedurende een korte periode, normaliter één maaltijd of één dag’. Met name de formulering ‘korte periode’ kan op diverse manieren worden uitgelegd. In de literatuur vindt men dan ook interpretaties van het ARfD concept variërend tussen werkelijk éénmalige blootstelling en ‘short term Reference Dose’ [17,18]. In de Nederlandse richtlijn wordt het concept ARfD strikt beschouwd als een limietwaarde voor blootstelling gedurende één dag [1]. Het is de verwachting dat men internationaal steeds meer deze stelling zal aanhangen.

Het gebruik van de ARfD in de praktijk levert echter een even divers beeld als de variaties in de definitie. Met het gebruik in de praktijk wordt hier niet de reguliere toelatingsprocedure bedoeld maar voornamelijk het gebruik bij actuele risicoschattingen, bijvoorbeeld bij overschrijding van residulimieten. Afhankelijk van het type product, de mate van overschrijding van een residulimiet, en de omvang van de ‘besmette’ partij, wordt het risico van een dergelijke normoverschrijding ingeschat met behulp van de ARfD. In een deel van de gevallen kan er echter sprake zijn van een meerdaagse blootstelling. In die gevallen moet men zich realiseren dat het concept ARfD in principe niet altijd valide is om de risico's van meerdaagse blootstelling te kunnen schatten. Voor een aantal stoffen zal er niet veel verschil bestaan tussen het niveau van een éénmalige dosering die wel/niet effecten veroorzaakt of het niveau van een dosering gedurende enkele dagen. Echter, voor sommige stoffen is bekend dat er een substantieel verschil in effectniveau bestaat tussen een éénmalige of bijvoorbeeld een driedaagse dosering (bijv. sommige neurotoxische stoffen). Een juist gebruik van het concept ARfD is derhalve van groot belang voor een adequate risicoschatting.

Een ander probleem ten aanzien van het gebruik van de ARfD in de praktijk vormt de mogelijk glijdende schaal van risicoinschatting bij risicobeoordelaars en beleidsmakers. Waar aanvankelijk de ADI als enige limietwaarde werd gehanteerd werd op een bepaald moment geconstateerd dat een kortdurende overschrijding van de ADI geen gezondheidsrisico zou inhouden¹. Hoewel dit voor veel stoffen waarschijnlijk het geval is, is dit zeker niet geval voor alle stoffen. Om de risico's van een kortdurende overschrijding van de ADI te kunnen schatten, wordt het concept ARfD gebruikt.

Nu blijkt in de praktijk dat er een zelfde houding dreigt te ontstaan met het interpreteren van een overschrijding van de ARfD. Het feit dat de ARfD, vergelijkbaar met de ADI, wordt afgeleid met behulp van extrapolatiefactoren wordt een lichte overschrijding van de ARfD in actuele situaties niet als onacceptabel beoordeeld. Naar de mening van het RIVM, zou een overschrijding van een ARfD per definitie onacceptabel moeten zijn.

¹ De hierbij vaak gehanteerde stelling is dat er ‘toch een veiligheidsfactor van 100’ in de ADI is verwerkt. Het is belangrijk hier te benadrukken dat deze stelling in principe onjuist is, aangezien het extrapolatiefactoren betreft van een gemiddeld proefdier naar de ‘gevoelige’ mens.

7. Aandachtspunten voor de acute blootstelling

7.1 Dieetgegevens

Bij de toelating van bestrijdingsmiddelen wordt bij de risicobeoordeling van residuen in gewassen, sinds november 2000 naast de al langer gehanteerde chronische een acute innamenberekening opgesteld. De acute innamenberekening (NESTI of IESTI) wordt vergeleken met de ARfD. Deze methode betreft een z.g. puntschatting, een deterministische methode waarbij een ‘worst case’ innameberekening wordt opgesteld. In deze methode wordt de blootstelling van een z.g. ‘consumer’ berekend met behulp van een ‘large portion size’, een ‘unit weight’ en een hoog residu gehalte.

Bij het gebruik van de z.g. probabilistische methode wordt een verdeling berekend van de inname van een populatie. Deze methode is gebaseerd op het gebruik van een groot aantal consumptiedata (Voedselconsumptie peiling, VCP) en residugegevens. In dit geval kan er aan de kant van de consumptiegegevens een keuze worden gemaakt of de gegevens van de totale populatie worden gebruikt (consumers en non-consumers samen) of dat er alleen gekeken wordt naar de blootstelling van consumers. Dit is een fundamentele keuze in de methodiek waarvoor nog geen internationale harmonisatie bestaat.

Het RIVM is van mening dat voor de risicobeoordeling van acute effecten van bestrijdingsmiddelen, alleen moet worden gerekend met de z.g. consumers. Non-consumers dienen buiten beschouwing te blijven. De vraag die namelijk moet worden beantwoord is of het eten van een bepaald product met een hoog residugehalte van een acuut toxisch bestrijdingsmiddel een gezondheidseffect zou kunnen opleveren. Per definitie moet dan de consumer als uitgangspunt worden genomen (zie ook paragraaf 5.2)

7.2 Residugegevens

Op het gebied van het gebruik van residugegevens zijn er zowel ten aanzien van de deterministische als de probabilistische blootstellingberekening nog een aantal aspecten die nader onderzoek en/of harmonisatie behoeven. Bij het gebruik van puntschattingen zijn de volgende gegevens van belang.

‘Large portion size (LP) en Unit weight (UW)’.

Wat is de grootte van de LP en de UW, d.w.z. hoeveel eet een grote eter (liefhebber) op een dag en wat is het gewicht van een eenheid (bijv. appel). Deze parameters worden als gebruikt als basis in de ‘worst case’ innameberekeningen. Voor deze parameters zijn slechts op beperkte schaal gegevens beschikbaar. Vanuit de CCPR is het verzoek gedaan aan alle aangesloten landen om zoveel mogelijk hun gegevens voor LP en UW beschikbaar te stellen. Tot nu toe zijn er op beperkte schaal gegevens beschikbaar vanuit het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en de Verenigde Staten. Over het gebruik van deze getallen is in WHO/FAO/JMPR verband voorlopig wel een internationale consensus bereikt. Echter, de noodzaak tot het uitbreiden van de beschikbare gegevens en de beschikbaarheid van nationale getallen voor

deze parameters blijft bestaan. De Keuringsdienst van Waren Noord-West voert momenteel een project uit naar de eenheidsgrootte van een aantal land- en tuinbouwproducten. Naast het beschikbaar hebben van een dergelijke gegevens en opstellen van een verdeling van dergelijke gegevens moet er uiteindelijk besloten worden met welke waarde er gerekend moet gaan worden. In het geval van de 'Unit weight' kan bijvoorbeeld de maximale waarde, een 95-percentiel waarde, het gemiddelde, of de mediaan worden gekozen. Hierover kan pas een zinvolle discussie worden gevoerd wanneer er voldoende adequate gegevens beschikbaar zijn.

Voor zowel puntschattingen als de probabilistische methode zijn de volgende punten van belang.

Variabiliteit.

De residugehaltes in voedsel zijn niet constant. Het residugehalte tussen bijv. appels of wortelen, die allemaal bespoten zijn, kan flink verschillen [19]. Indien er geen variabiliteitgegevens voorhanden zijn wordt bij de toelatingsprocedure in het algemeen gerekend met een 'worst case' factor van 7. Deze factor is tamelijk hoog, mede om aanvragers / toelatinghouders te stimuleren tot het leveren van gegevens omtrent de variabiliteit van een residu. Voor actuele risicoschatting (bijv. bij normoverschrijding) moet bij voorkeur een meer realistische waarde voor de variabiliteit worden gebruikt. Nationaal zijn er enkele activiteiten gaande die deze variabiliteit in beeld proberen te brengen (inventarisatie RIKILT, project Keuringsdienst van Waren Noord-West).

Bewerkte producten (Processing)

Een groot deel van de consumptie van land- en tuinbouwproducten vindt plaats nadat het product enige bewerkingen heeft ondergaan (schillen, wassen, koken etc...). Aangezien residuen vaak worden gemeten in de ruwe onbewerkte producten wordt er in de risicoschatting gebruik gemaakt van z.g. 'processing factoren' om een toe- of afname van het residugehalte te kunnen schatten. Er is op dit moment nog te weinig (openbare) kennis beschikbaar ten aanzien van deze processing factoren. Het RIKILT zou in samenwerking met het CTB onderzoeken of er meer gegevens beschikbaar kunnen worden gemaakt, bijvoorbeeld uit EU-monografiën.

Een andere complicerende factor is het feit dat de dieetgegevens (VCP) altijd gerapporteerd worden als de hoeveelheid van het ruwe agrarische product in plaats van de hoeveelheid bewerkt product dat is geconsumeerd. Mogelijk kan er in toekomstige versies van de VCP hier rekening mee worden gehouden.

Bij gebruik van de probabilistische methode is de volgende keuze van belang.

Herkomst residugegevens

Voor een probabilistische risicoschatting wordt gebruik gemaakt van een reeks van residugehaltes gemeten in de betreffende producten. De hiervoor te gebruiken residuwaarden kunnen worden onttrokken aan a) monitoringsgegevens of b) gecontroleerde veldstudies.

Ad a)

Monitoringsgegevens worden vaak verzameld met een specifiek doel. Dit doel is vaak de controle of bepaalde producten de maximale residulimiet niet overschrijden. Dit betekent dat het monitoringsprogramma gericht is op het meten van producten met een grote kans op hoge residugehaltes. Het is daarom de vraag of de monitoringsgegevens een representatief beeld opleveren. Anderzijds, wat de toelating betreft: monitoring gegevens omvatten ook monsters van gewassen die niet behandeld zijn met het beoogde pesticide, of niet volgens het beoogde gebruiksvoorschrift. Daarom zijn deze gegevens vanuit toelatingsoogpunt minder geschikt om eventuele risico's te evalueren.

Daarnaast moet worden geconstateerd dat monitoringsgegevens meestal in de tijd achterop lopen. Er wordt dan meestal gewerkt met gegevens van zo'n 2 jaar oud. In het geval van het beoordelen van een nieuw bestrijdingsmiddel is het onmogelijk om met monitoringsgegevens te werken, die zijn er simpelweg niet.

Ad b)

Gecontroleerde veldstudies worden aangeleverd bij de toelatingsbeoordeling van een bestrijdingsmiddel voor alle (groepen van) gewassen waarvoor een toelating wordt aangevraagd. Bij de beoordeling wordt o.a. gekeken of de studies volgens 'Good Agricultural Practice' (GAP) zijn uitgevoerd, waaronder de juiste dosering. Voor al deze gewassen worden residugehaltes gemeten op diverse tijdstippen waarbij uiteraard die tijdstippen van belang zijn waarbij er geoogst wordt. Er zijn daarom vrijwel altijd residugegevens beschikbaar van maximaal behandelde producten.

In het voorbereidingsoverleg van de Nederlandse delegatie (VWS, RIVM, RIKILT, CTB) voor de CCPR-vergadering 2002 is afgesproken dat er ook in de probabilistische methode gebruik gemaakt zou moeten worden van residugegevens uit gecontroleerde veldstudies. Internationale harmonisatie wordt verder gestimuleerd.

8. RIVM activiteiten in 2002

In 2002 zal het RIVM specifiek op het gebied van de ARfD en de acute innameberekeningen van bestrijdingsmiddelen de volgende activiteiten uitvoeren:

- Deelname regulier overleg tussen de evaluerende instanties en het CTB zowel voor de humane toxicologie als voor de risicobeoordeling van de consument (diverse betrokkenen, contactpersoon B.C. Ossendorp).
- Deelname werkgroep JMPR 'Acute Reference Dose' (Contactpersoon M.T.M. van Raaij).
- Bijdrage leveren aan een mogelijke discussie omtrent de ARfD in het Scientific Committee on Plants (SCP) (Contactpersoon G.J.A. Speijers).
- Bijdrage leveren aan een discussienotitie omtrent het invoeren van de probabilistische techniek voor acute innameberekeningen van bestrijdingsmiddelen in de Codex Alimentarius (CCPR) (Contactpersonen B.C. Ossendorp, P.H. van Hoeven-Arentzen).
- Deelname aan begeleidingscommissie van het RIKILT project 'Innameberekeningen bestrijdingsmiddelen' in opdracht van VWS. (Contactpersoon RIKILT J. van Klaveren, Contactpersoon RIVM M.T.M. van Raaij)

Literatuur

- 1 Van Raaij, M.T.M. (2001) Guidance document for setting an acute reference dose in Dutch national pesticide evaluations. RIVM report no. 620555 002. National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, The Netherlands.
- 2 European Commission. (1999) Guidance document for setting an Acute Reference Dose (ARfD). 7199/VI/99 rev.3, dd. 02-08-1999. Directorate General for Agriculture VI B II.1.
- 3 European Commission. (2001) Guidance document for setting an Acute Reference Dose (ARfD). 7199/VI/99 rev.4, dd. 03-01-2001. Directorate General Health & Consumer Protection, Directorate E1 – Plant health.
- 4 European Commission. (2001) Guidance document for setting an Acute Reference Dose (ARfD). 7199/VI/99 rev.5, dd. 05-07-2001. Directorate General Health & Consumer Protection, Directorate E1 – Plant health.
- 5 Productschap Levensmiddelen Wetgeving (2001). Delegatesverslag van de 33ste vergadering van het Codex Comité voor pesticide Residuen (CCPR) (no. PLW 01-113 CX/pr). 2-7 April, 2001. Den Haag.
- 6 SCP (2000). Opinion on the general criteria for setting acute reference doses for plant protection products. SCP/RESI/074-final, dd. 09-03-2000. Directorate General Health & Consumer Protection, Unit B2 – Management of Scientific Committees I.
- 7 RIKILT – project “Exposure assessment pesticides”. Project no. 610-71529-01. In opdracht van VWS. Projectleider J. van Klaveren.
- 8 Luijk, R., Schalk, S., Muilerman, H. (2000) Verliezen we het verstand? Restanten zenuwgif schadelijk voor de hersenontwikkeling van onze kinderen. Consumentenbond, Stichting Natuur en Milieu. November 2000.
- 9 WHO (1997) Food consumption and exposure assessment of chemicals. Report of a FAO/WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997.
- 10 FAO (2001) Pesticide residues in food-2001. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 167, 2001. Chapter 3 Dietary risk assessments for pesticide residues in food.
- 11 FAO (1999) Pesticide residues in food-1998. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 148, 1999. Chapter 2.13: Procedures for estimating an acute reference dose.
- 12 Pesticide Safety Directorate (PSD). Report on the International Conference on “Pesticide Residue Variability and Acute Dietary Risk Assessment”. York, UK, December 1998.
- 13 WHO (1997) Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues. Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food) in collaboration with Codex Committee on Pesticide Residues. WHO/FSF/FOS/97.7.
- 14 ACP-concept notitie (2001) Use of developmental endpoints in the derivation of acute reference doses – applicability to infant/toddler exposures.
- 15 Dewhurst, I.C. (2000). The use and limitations of current ‘standard’ toxicological data packages in the setting of acute reference doses. Food Additives and Contaminants 17, 611-615.
- 16 FAO (2001) Pesticide residues in food-2000. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 163, 2001.
- 17 Pesticides Safety Directorate (PSD). UK technical policy on the estimation of acute dietary intakes of pesticide residues. Document no. AAHL/3/98. January 1998.
- 18 Billington, R., Carmichael, N. (2000). Setting of acute reference doses for pesticides based on existing regulatory requirements and regulatory test guidelines. Food Additives Contaminants 17; 621-626.
- 19 Hamey, P.Y., Harris, C.A. (1999) The variation of pesticide residues in fruits and vegetables and the associated assessment of risk. Regul. Toxicol. Pharmacol. 30, S34-S41.

Bijlage 1 Verzendlijst

1. Directeur VGB/VWS
2. J.M. de Stoppelaar, VWS-VGB, Den Haag.
3. W.H. van Eck, VWS-VGB, Den Haag.
4. J.W. Dornseiffen, VWS-VGB, Den Haag.
5. H. de Heer, LNV, Den Haag
6. Voorzitter van de Gezondheidsraad.
7. J. van Klaveren, RIKILT, Wageningen.
8. P. Boon, RIKILT, Wageningen.
9. E. de Waal, RIKILT Wageningen.
10. J.A. Garthoff, CTB, Wageningen.
11. W.J. van den Bos, CTB, Wageningen.
12. H.E. Falke, CTB, Wageningen.
13. S. Bosman-Hoefakker, CTB, Wageningen.
14. Scheevelenbos, CTB, Wageningen.
15. A.E. Smits-van Prooije, CTB, Wageningen.
16. L. Messchendorp, CTB Wageningen.
17. J.J. Meeussen, CTB, Wageningen.
18. H. Jeurig, Keuringsdienst van Waren, Den Haag.
19. H. van Schee, Keuringsdienst van Waren Noord-West, Amsterdam.
20. Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie.
21. Directie RIVM.
22. G. de Mik, sector MEV
23. D. Kromhout, sector VCV
24. M. Bakker, LBV
25. M.N. Pieters, CRV
26. J.G.M. van Engelen, CRV
27. M. Draaijer, CRV
28. P.H. van Hoeven-Arentzen, CRV
29. S. Pelgrom, CRV
30. T. van der Velde, CRV
31. B.M. van der Ven, CRV
32. G. Wolterink, CRV
33. P. van Zoonen, LOC
34. M.T.M. van Raaij, CRV
35. B.O. Ossendorp, CRV
36. SBC/Communicatie
37. Bureau Rapportenregistratie
38. Bibliotheek RIVM
- 39-48. Bureau Rapportenbeheer