



**WETENSCHAPPELIJK COMITÉ
VAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID
VAN DE VOEDSELKETEN**

ADVIES 15-2009

Betreft: Aanvaardbare contaminatieniveaus van residuen van farmacologisch actieve stoffen in diervoeders (dossier Sci Com 2004/19)

Advies gevalideerd door het Wetenschappelijk Comité op 10 april 2009

Samenvatting

Het advies heeft betrekking op de bepaling van aanvaardbare contaminatieniveaus voor residuen van farmacologisch actieve stoffen (coccidiostatische toevoegingmiddelen en geneesmiddelen) in diervoeders.

De EFSA heeft de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid geëvalueerd van een niet te voorkomen versleping van de coccidiostatische toevoegingmiddelen decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazin, robenidine, salinomycin en semduramicin naar niet-doeldiervoeders. Het Wetenschappelijk Comité van het FAVV sluit zich aan met de adviezen die EFSA gepubliceerd heeft in dit verband. Verder wordt aangegeven dat Richtlijn 2009/8/EG onvermijdbare verslepingsniveau's in diervoeders heeft vastgelegd voor 11 coccidiostatica overeenkomend met (i) 3% van het hoogste toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor minder gevoelige niet-doeldiersoorten en (ii) 1% van het hoogste toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor dieren met een bijzondere gevoeligheid voor coccidiostatica.

Voor wat betreft de residuen van andere farmacologische actieve stoffen is het Wetenschappelijk Comité niet in staat om aanvaardbare contaminatieniveaus van residuen van diergeneesmiddelen in diervoeders te bepalen en beveelt het aan dat aan de EFSA advies wordt gevraagd over de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid van een niet te voorkomen versleping van diervoeders met toegelaten geneesmiddelen naar niet-doeldiervoeders.

Summary

Advice 15-2009 of the Scientific Committee of the FASFC on the level of tolerable contamination of animal feed with residues of pharmacologically active substances

This advice concerns the determination of tolerable levels of contamination for residues of pharmacologically active substances (cocidiostats and drug residues) in animal feed.

EFSA has assessed the risks to animal health and public health of an inevitable cross contamination to feed of non-target species of the cocidiostats decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazin, robenidine, salinomycin and semduramicin. The Scientific Committee of FASFC joins the opinions published by EFSA. Furthermore it is indicated that Directive 2009/8/CE establishes inevitable transfer rates for 11 cocidiostats corresponding to (i) 3% of the maximum permitted content for non-target animals feed less sensitive and (ii) 1% of the maximum permitted content for animals feed with particular sensitivity to cocidiostats.

In regard to the residues of other pharmacologically active substances the Scientific Committee is not able to establish tolerable levels for drug residues in animal feed and recommends that EFSA's opinion is asked on the risks to animal health and public health of an inevitable cross-contamination to feed for non-target species of drugs authorised in animal feed.

Sleutelwoorden

Farmacologisch actieve stoffen, diervoeders, versleping, levensmiddelen van dierlijke oorspong

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

In 2004 werd aan het Wetenschappelijk Comité de volgende vragen gesteld met betrekking tot de problematiek van aanvaardbare contaminatieniveaus van residuen van farmacologisch actieve stoffen in diervoeders:

1. Advies uitbrengen over het document : "Aanvaardbare contaminatieniveaus voor residuen van farmacologisch actieve stoffen in diervoeders"
2. Welke zijn voor de toegestane toevoegingmiddelen en geneesmiddelen, voorrang verlenend aan stoffen die toxicologisch, microbiologisch en farmacologisch de grootste risico's inhouden, de aanvaardbare contaminatieniveaus van de farmacologisch actieve stoffen in mengvoeders waarbij tegelijk de veiligheid van de voedselketen en, in voorkomend geval, de naleving van de normen voor voedingsmiddelen afkomstig van dieren die de betreffende mengvoeders consumeren, worden gegarandeerd ?
3. Welke zijn vanuit het standpunt van de voedselveiligheid, de farmacologisch actieve stoffen van de in België, volgens de Europese wetgeving, in gemedicineerd voeders toegestane toevoegingmiddelen en gemedicineerde stoffen, die bij voorrang moeten worden getest in studies over de overdracht van voeders naar dierweefsels ? Kan het Wetenschappelijk Comité voor die stoffen de methodologie vastleggen die moet worden toegepast om dergelijke studies uit te voeren (categorie(ën) van dieren, duur van de studie, te onderzoeken dosis(sen, ...) ?

1.2. Wettelijke context

Richtlijn 95/69/EG van de Raad van 22 december 1995 houdende vaststelling van de voorwaarden en bepalingen voor de erkenning en de registratie van bedrijven en tussenpersonen in de sector diervoeding en tot wijziging van de Richtlijnen 70/524/EEG, 74/63/EEG, 79/373/EEG en 82/471/EEG.

Verordening (EG) nr. 183/2005 van het Europees Parlement en de Raad van 12 januari 2005 tot vaststelling van voorschriften voor diervoederhygiëne (vervangt richtlijn 95/69/EG).

Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingmiddelen in de veevoeding.

Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingmiddelen voor diervoeding (vervangt richtlijn 70/524/EG).

Richtlijn 2002/32/EG van het Europees Parlement en de Raad van 7 mei 2002 inzake ongewenste stoffen in diervoeding.

Richtlijn 2009/8/EG van de Commissie van 10 februari 2009 tot wijziging van bijlage I bij Richtlijn 2002/32/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft maximumwaarden voor niet te voorkomen versleping van coccidiostatica en histomonostatica naar niet-doeldiervoeders.

Verordening (EG) nr. 124/2009 van de Commissie van 10 februari 2009 tot vaststelling van maximumgehalten voor coccidiostatica en histomonostatica in levensmiddelen als gevolg van niet te voorkomen versleping van die stoffen naar niet-doeldiervoeders.

1.3. Definities

Toevoegingmiddelen voor diervoeding: stoffen, micro-organismen of preparaten die geen voedermiddelen noch voormengsels zijn en die opzettelijk aan diervoeder of water worden toegevoegd met name met het oog op een of meer van de in artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 1831/2003 vermelde functies dat bepaalt : “het toevoegingmiddel moet:

- a) de eigenschappen van diervoeder gunstig beïnvloeden;
- b) de eigenschappen van dierlijke producten gunstig beïnvloeden;
- c) de kleuren van siervissen en –vogels gunstig beïnvloeden;
- d) voldoen aan de voedingsbehoeften van dieren;
- e) het milieueffect van de dierlijke productie gunstig beïnvloeden;
- f) de dierlijke productie, prestaties of welzijn gunstig beïnvloeden, met name door in te werken op de maag- en darmflora of op de verteerbaarheid van de diervoeders, of
- g) een coccidiostatische of histomonostatische werking teweeg te brengen”.

Antibioticum: een door een micro-organisme geproduceerde of daarvan afgeleide antimicrobiële stof die andere micro-organismen vernietigt of hun groei remt (Verordening (EG) nr.1831/2003).

Antimicrobiële stoffen: stoffen die hetzij synthetisch, hetzij op natuurlijke wijze worden geproduceerd en die worden gebruikt om micro-organismen, onder andere bacteriën, virussen of schimmels, alsook parasieten, in het bijzonder protozoa, te doden of hun groei te remmen (Verordening (EG) nr. 1831/2003).

Coccidiostatica en histomonostatica: stoffen bedoeld om protozoa te doden of hun groei te remmen (Verordening (EG) nr.1831/2003). Coccidiostatica zijn toegestaan om coccidiose bij een of meer diersoorten te voorkomen.

Kruiscontaminatie of versleping: Een veevoederfabriek produceert een brede waaier van mengvoeders. Daarbij worden in dezelfde productielijn verschillende mengvoeders na elkaar gefabriceerd. Bij overschakeling van een product naar een ander product kunnen sporen van het eerste product in de productielijn achterblijven en terecht komen in de eerste hoeveelheid die van het volgende product wordt gefabriceerd. Overdracht van een productiepartij naar de volgende wordt kruiscontaminatie genoemd (EFSA, 2008a).

Doeldieren: de diersoorten of diercategorieën van een soort waarvoor de bewuste farmacologisch actieve stof is toegestaan.

Niet-doeldieren: de diersoorten waarvoor de verbinding niet is toegestaan.

Voormengsels: mengsels van toevoegingmiddelen of mengsels van een of meer toevoegingmiddelen met als drager voedermiddelen of water, die niet bedoeld zijn voor rechtstreekse vervoeding aan dieren (Verordening (EG) nr. 1831/2003).

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 29 juni 2004, 28 september 2004, 3 mei 2005 en de plenaire zittingen van 11 juni 2004, 10 september 2004, 8 oktober 2004, 5 november 2004, 10 december 2004, 14 januari 2005, 11 februari 2005, 13 februari 2005, 11 maart 2005, 8 april 2005, 13 mei 2005, 10 juni 2005, 9 september 2005, 5 september 2008, 13 maart 2009, 10 april 2009

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies :

2. Inleiding

In het kader van dit dossier werden drie methoden voorgesteld om de aanvaardbare contaminatieniveaus voor toevoegingmiddelen en geneesmiddelen in diervoeders te bepalen.

Het Wetenschappelijk Comité heeft een eerste methode (1) geëvalueerd die voorgesteld is in bijlage van de toelichtingnota in een document genoemd "Aanvaardbare contaminatieniveaus voor residuen van farmacologisch actieve stoffen in diervoeders". De voorstellen in dat document steunen in ruime mate op het werkdocument dat eerder door OVOCOM werd verstrekt en waarover het Wetenschappelijk Comité een negatief advies uitbracht (Advies 2002/29 van 29/10/2003 Grenswaarden in mengvoeders voor residuen van toevoegingmiddelen en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik als gevolg van versleping (kruiscontaminatie).

Het Wetenschappelijk Comité had volgende bemerkingen op de voorgestelde methode (1):

- De dosis waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) en die bepaald wordt op laboratoriumdieren, kan niet worden gebruikt voor landbouwhuisdieren.
- Er werd geen rekening gehouden met het feit dat de toxicokinetica en de stofwisseling van de actieve stoffen specifiek per diersoort moeten worden bestudeerd. Er bestaan daarover richtlijnen (Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin – EMEA/CVMP/187/00-final).
- Bij gebruik van de bestaande MRL (Maximum Residu Limit) om een aanvaardbaar contaminatieniveau te berekenen, wordt geen rekening gehouden met het feit dat bij het wettelijk gebruik van toevoegingmiddelen en diergeneesmiddelen vaak een wachttijd voor het slachten wordt opgelegd. De veehouder die voeder heeft ontvangen dat als gevolg van kruiscontaminatie residuen bevat, kan op die manier, geheel te goeder trouw, zijn dieren laten slachten, eieren rapen of dieren melken op de dag dat het dier dat voeder heeft ingenomen.

In aansluiting op de negatieve beoordeling van deze methode (1) (de evaluatie heeft niet geresulteerd in een advies), heeft DG Controlebeleid een alternatieve methode (2) voorgesteld. Deze methode houdt rekening met een aanvaardbare maximumwaarde voor kruiscontaminatie. Bij deze methode worden de aanvaardbare contaminatieniveaus berekend met een wiskundige formule en worden waarden voorgesteld.

Deze alternatieve methode (2) vertrekt van een aantal hypothesen: 100% opname, afwezigheid van metabolisatie, geen opstapeling in het dier en een homogene verdeling van de stoffen in het dier. Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat deze hypothesen niet overeen stemmen met de realiteit.

Het Wetenschappelijk Comité heeft een andere aanpak voorgesteld om aanvaardbare contaminatieniveaus van diervoeders vast te stellen die geen aanleiding geeft tot non-conformiteit van levensmiddelen van dierlijke oorsprong. Volgens die methode worden de aanvaardbare contaminatieniveaus per afzonderlijk geval vastgesteld op basis van overdrachtstudies op dieren.

De door het Wetenschappelijk Comité voorgestelde methode (3) vereist (bibliografische of proefondervindelijke) studies over de overdrachtsfactoren.

Overdrachtsfactoren worden bepaald door de verhouding van de concentratie (in het natte product) van de verbinding of element in een dierlijk product (mg/kg) en de concentratie (op het droge product) van de verbinding of element in de voeder (mg/kg). Overdrachtsfactoren houden rekening met de absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding. Een moeilijkheid van dit dossier is de bepaling van de overdrachtsfactoren. Een database van 2500 individuele overdrachtsfactoren was samengesteld door TNO Nutrition and Food Research (Leeman, 2004; Leeman *et al.*, 2007). Deze database bevat geen overdrachtsfactoren voor de bedoelde farmacologisch actieve stoffen.

In 2007 en 2008, heeft de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid geëvalueerd van een niet te voorkomen versleping van 11 coccidiostatische toevoegingmiddelen. Deze adviezen betekenen een nieuwe aanpak voor de bepaling van aanvaardbare contaminatieniveaus van residuen van coccidiostatische toevoegingmiddelen in diervoeders.

3. Advies

3.1. Bepaling van aanvaardbare contaminatieniveaus voor residuen van farmacologisch actieve stoffen in diervoeders

Er wordt voor de hierna vermelde toevoegingmiddelen en geneesmiddelen, waarbij voorrang wordt gegeven aan de stoffen die in toxicologisch, microbiologisch of farmacologisch opzicht het grootste risico inhouden, aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om aanvaardbare niveaus vast te stellen voor de contaminatie met farmacologisch actieve stoffen van mengvoeders waarmee tegelijk de veiligheid van de voedselketen kan worden gegarandeerd en de normen voor van dieren die de farmacologisch actieve stoffen innemen afkomstige levensmiddelen, als die bestaan, worden nageleefd.

Coccidiostatische toevoegingmiddelen : decoquinate¹, momensin-sodium, robenidine, robenidinechlorohydraat, lasolacid sodium, halofuginone, halofuginone broomhydrate, narasin, salinomycin-sodium, maduramycin ammonium, diclazuril, narasin, nicarbazin, semduramicin-sodium.

Geneesmiddelen : tetracycline, lincomycin, spectinomycin, flubendazole, fenbendazole, tilmicosin, sulfadiazine, oxytetracycline, tylosine phosphate, apramycin, valnemulin, colistin sulphate, ivermectin, amoxicillin, trimethoprim, acteylisovaleryltylosin, paracetamol, tiamulin fumarate, doxycycline hyclate, florfenicol .

3.1.1. Bepaling van de aanvaardbare contaminatieniveaus voor coccidiostatische toevoegingmiddelen

Thans zijn 11 coccidiostatische toevoegingmiddelen toegestaan in de diervoeding. De EFSA heeft een aantal adviezen uitgebracht over de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid als gevolg van niet te voorkomen versleping van deze coccidiostatische toevoegingmiddelen naar niet-doeldiervoeders.

Decoquinate

Decoquinate sodium is een quinoline coccidiostatisch middel dat als toevoegingmiddel voor de diervoeding werd toegestaan bij Verordening (EG) nr. 1289/2004 voor gebruik bij vleeskippen in een concentratie van niet meer dan 40 mg/kg met een wachttijd van 3 weken voor alle doeldieren.

Decoquinate werd goedgekeurd voor gebruik als diergeneesmiddel bij kalveren en schapen. Het is echter niet toegestaan bij dieren die melk voor menselijke consumptie voortbrengen. De aanbevolen laagste dosis bij kalveren en lammeren is gelijk aan 50 mg/kg voeder (EFSA, 2008a).

Decoquinate werd opgenomen in bijlage II bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 wat betekent dat geen maximumresiduwaarde (MRL) vereist is voor de eetbare weefsels van runderen en schapen.

¹ De moleculen zijn in het Engels vermeld

Er werd voor decoquinate een aanvaardbare dagelijkse dosis (acceptable daily intake, ADI) berekend van 0,075 mg/kg lichaamsgewicht met toepassing van een onzekerheidsfactor van 200 (EFSA, 2008a).

Decoquinate is een niet-ionofoor coccidiostaticum dat zonder negatief effect gedurende meerdere jaren als coccidiostaticum werd gebruikt bij een aantal diersoorten (pluimvee, kleine herkauwers, paarden en runderen) (EFSA, 2008a).

De blootstelling van de consument werd berekend op basis van kinetische studies in kippen en leghennen. Lineaire extrapolatie van de resultaten geeft een idee van de residuconcentraties in kippen, die voeder gekregen hadden dat gecontamineerd was op 10% van de maximaal toegelaten dosis (4 mg/kg voeder) en met een wachttijd gelijk aan 0.

Lineaire extrapolatie van die gegevens naar een wachttijd van 24 uren geeft geschatte concentraties van resp. 12, 51, 63, 30 en 75 µg decoquinate equivalenten /kg in respectievelijk eieren, lever, nier, spier en huid/vet. De totale consumentenblootstelling zou dan neerkomen op 33,4 µg/dag van een persoon van 60 kg of 0,56 µg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met 0,75% van de ADI, van 75 µg/kg lichaamsgewicht, zoals voorgesteld door het EFSA Panel *on Additives and Products or Substances used in Animal Feed* (FEEDAP).

Het EFSA Panel *on Contaminants in the Food Chain* (CONTAM) concludeerde dat er geen aanwijzing is voor een merkbaar risico voor de gezondheid van de consument bij inname van residuen van decoquinate in weefsels van dieren die werden blootgesteld aan een voeder met een hypothetisch verontreinigingsniveau tot 10% van het hoogste toegestane gehalte in voeder voor de doeldieren (EFSA, 2008a).

Diclazuril

Diclazuril is een verbinding van de triazinonefamilie die wordt gebruikt als toevoegingmiddel om coccidiosen onder controle te houden. Diclazurilhydrochloride is een niet-ionofoore synthetische verbinding die volgens Verordening (EG) nr. 1800/2004 is toegestaan als coccidiostaticum in een concentratie van ten hoogste 1 mg/kg volledig voer voor vleeskippen en –kalkoenen (resp. niet ouder dan 12 en 16 weken) met een wachttijd van 5 dagen voor vleeskippen tot ten hoogste 16 weken oud.

Het FEEDAP Panel meent in een advies dat een wachttijd van 0 dagen aanvaardbaar is voor vleeskippen en –kalkoenen en stelt voor om de MRL vast te stellen op 1,5, 1, 0,5 en 0,5 mg/kg wet weefsel voor lever, nieren, spieren en vet/huid van de doeldieren (EFSA, 2008b,d).

Het FEEDAP Panel evalueerde het gebruik van diclazuril bij vlees- en fokkonijnen en meent dat een dosis van 1 mg/kg veilig is. Het stelt een wachttijd van 1 dag voor en MRL's van 2,5, 1, 0,15 en 0,3 mg/kg in de lever, de nieren, de spieren en het vet van konijnen (EFSA, 2008c,d).

Diclazuril staat in bijlage II bij verordening (EG) nr. 2377/90 vermeld als diergeneesmiddel voor oraal gebruik bij alle herkauwers en bij varkens. De aanbevolen dosis is gelijk aan 1 mg/kg lichaamsgewicht voor lammeren en aan 5 mg/kg lichaamsgewicht voor runderen en varkens bij één enkele orale toediening. Er werd geen enkele MRL vastgesteld voor diclazuril bij herkauwers en varkens. De Codex alimentarius stelde een internationale MRL vast voor schapen, pluimvee en konijnen die gelijk is aan 3, 2, 1 en 1 mg/kg in de lever, de nieren, de spieren, en de huid/het vet bij gebruik van diclazuril als diergeneesmiddel.

Het FEEDAP Panel nam een ADI van 29 µg/kg lichaamsgewicht in aanmerking (EFSA, 2008d).

Diclazuril heeft een lage orale toxiciteit voor doeldieren en niet-doeldieren. De beperkte reeks tolerantiestudies op niet-doeldieren, o.m. eenden, kwartels en parelhoenders en ook op varkens en herkauwers toont niet aan dat een accidentele inname van voor de doeldieren

bestemd voeder dat het toegestane maximumgehalte diclazuril (1 mg/kg) bevat een risico inhoudt voor de gezondheid van dieren van de niet-doeldieren (EFSA, 2008d).

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het residugetal van diclazuril in melk, vlees of orgaanvlees, afkomstig van niet-doeldieren. De blootstelling van de consument werd geschat op basis van kinetiek gegevens na een wachttijd van 1 dag bij konijnen die de maximale dosis van 1 mg/kg voeder hadden gekregen. Deze data werden geëxtrapoleerd naar het concentratieniveau 0,1 mg/kg voeder (10% van de maximum toegelaten concentratie voor doeldieren). De globale consumptie van konijn (100 g lever, 300 g spier, 50 g huid/vet en 50 g nier) en van kippeneieren (100 g) zou kunnen leiden tot een inname van ongeveer 0,40 µg/kg lichaamsgewicht per dag, wat overeenstemt met ongeveer 1,5% van de ADI, van 29 µg/kg lichaamsgewicht zoals voorgesteld door het FEEDAP Panel. Hoewel de kinetiek en de afzetting in de weefsels zou kunnen verschillend zijn tussen het konijn en de niet-doeldieren, is het weinig waarschijnlijk dat de ADI zou overschreden worden (EFSA, 2008d).

Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat de beperkte dataset niet wijst op een aanzienlijk risico voor de gezondheid van de consument bij inname van residuen van diclazuril in producten die afkomstig zijn van dieren die werden blootgesteld aan een voeder met een hypothetisch verontreinigingniveau tot 10% van het voor de doeldieren hoogste toegestane niveau (EFSA, 2008d).

Halofuginone

Halofuginone hydrobromide is een van planten afgeleide quinazolinonverbinding, niet-ionofoor en toegestaan als coccidiostatisch toevoegingmiddel voor vleeskippen, voor de leg bestemde kippen tot de leeftijd van 16 weken en kalkoenen tot de leeftijd van 12 weken in een concentratie van ten hoogste 3 mg/kg (Verordening (EG) nr. 2004/C50/01). De wachttijd is gelijk aan 5 dagen voor het slachten.

Halofuginone lactata is bij kalveren toegestaan als diergeneeskundig product in een dosis van 100 µg/kg lichaamsgewicht. Er werd een MRL vastgesteld voor weefsels van runderen: 10 µg/kg in spieren, 25 µg/kg in vet, 30 µg/kg in lever en nieren (Verordening (EG) nr. 2908/2000).

De maximumconcentratie van 3 mg/kg voor de doeldieren kan een ernstig risico inhouden voor de gezondheid van bepaalde niet-doeldieren zoals patrijzen en kwartels. Sommige pluimveesoorten zoals parelhoendels, kwartels, ganzen en leghennen alsook konijnen lieten zien dat voeder werd geweigerd of dat minder voeder werd gegeten bij een dergelijke concentratie (EFSA, 2008e).

Kruiscontaminatie in voeder op het niveau van 10% (0,3 mg/kg voeder) van de maximum toegelaten concentratie voor doeldieren kan resulteren in een inname bij niet-doel-dieren van 15 µg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met o.a. de helft van de no observed effect levels (NOEL) gebaseerd op reproductieve toxiciteit bij konijnen (30 µg/kg lichaamsgewicht per dag) en een multi-generatie reproductiviteitsstudie bij muizen (34 µg/kg lichaamsgewicht per dag). Daarom heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat negatieve effecten bij niet-doel-dieren ten gevolge van kruiscontaminatie op het hypothetisch niveau van 10% van het maximaal toegelaten gehalte van doeldieren, onwaarschijnlijk zijn.

Er zijn geen kinetisch gegevens noch kwantitatieve data met betrekking tot residugehalten van halofuginone in melk, vlees of orgaanvlees in niet-doeldieren beschikbaar. Daarom werd de consumentenblootstelling geschat op basis van gegevens voor eieren en van kinetisch gegevens bekomen op braadkippen met een nagenoeg onbestaande wachttijd. De gegevens worden geëxtrapoleerd naar voeder, gecontamineerd met halofuginone aan een gehalte overeenstemmend met 10% van het maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren. Op basis daarvan werd de maximale blootstelling geschat op 0,1 µg/kg lichaamsgewicht uit eieren en 0,29 µg equivalenten /kg lichaamsgewicht voor a 60 kg persoon uit lever, nieren, spieren en huid/vet (EFSA, 2008e).

Rekening houdend met de onbekende natuur en de toxiciteit van de residu's in gevogelte, concludeerde het CONTAM Panel dat het geen conclusies met betrekking tot de impact van zo een blootstelling kan trekken.

Lasalocid

Lasalocid sodium is een carboxypolyether ionofoor dat volgens Verordening (EG) nrs. 2430/1999 en 1455/2004 is toegestaan als coccidiostaticum voor vleeskippen, voor de leg bestemde kippen (tot de leeftijd van 16 weken) en kalkoenen (tot de leeftijd van 12 weken) met een maximumgehalte aan werkzame stof van 125 mg/kg voeder en een wachttijd van 5 dagen.

Lasalocid sodium is in de Verenigde Staten geregistreerd als coccidiostaticum en groeibevorderaar voor schapen, runderen, konijnen, kippen en kalkoenen (EFSA, 2007a).

In derde landen is lasalocid sodium toegestaan als groeibevorderaar voor schapen, runderen en konijnen. De in voeders toegestane gehalten zijn met een maximumconcentratie van 33 mg/kg voor runderen en schapen en een concentratie van 68 tot 113 mg/kg voor de behandeling van levercoccidiose bij konijnen, lager dan die welke worden gebruikt ter preventie van coccidiosen in de EU (EFSA, 2007a).

Er werd in de proefomstandigheden niet vastgesteld dat resistentie en/of kruisresistentie ontstond (EFSA, 2004a). De meest gevoelige soorten zijn honden, kalveren, paarden en konijnen.

Het CONTAM Panel concludeerde dat de toevallige inname van kippenvoer, dat lasalocid bevat in de hoogst toegelaten concentratie van 125 mg/kg voeder intoxicaties bij niet-doeldieren kan veroorzaken.

Het FEEDAP Panel (EFSA, 2004a) stelde een ADI van 5 µg/kg lichaamsgewicht per dag vast op basis van een NOEL van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag steunend op de resultaten van een chronische toxiciteitsstudie bij ratten en de toepassing van een onzekerheidsfactor 100. Daarnaast werd op basis van een groot aantal studies die gebruik maken van monsters van microbiotopen van mensenmagen door het CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products) een microbiologische ADI vastgesteld van 4,91 µg/kg lichaamsgewicht per dag (EMA, 2004).

Hoewel lasalocid niet is toegestaan in diergeneeskundige producten is de stof bij Verordening (EG) nr. 1055/2006 wel opgenomen in bijlage I bij Verordening (EG) nr. 2377/90 met een maximum residugehalte voor spieren, huid/vet, lever en nieren bij pluimvee (doeldieren) van respectievelijk 20, 100, 100 en 50 µg/kg en in bijlage II met een MRL van 150 µg/kg in eieren.

Informatie van het Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) van april 2002 tot april 2006 wijst op 9 incidenten waarbij lasalocid werd gevonden in voeders voor niet-doeldieren. De gevonden hoeveelheden varieerden van 0,003 tot 12,07 mg/kg met een uitschieter van 64,6 mg/kg (EFSA, 2007a).

Kruiscontaminatie van voeder bestemd voor niet-doeldieren op het hypothetisch niveau van 10% (12,5 mg/kg) van de maximum toegelaten concentratie in voeder voor doeldieren kan resulteren in een inname van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit niveau overstijgt lichtjes de NOEL van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, zoals afgeleid uit dierproeven, uitgevoerd in functie van de erkenning van lasalocid als coccidiostaticum van gevogelte. Desondanks concludeerde het CONTAM Panel dat ongewenste effecten bij niet-doeldieren als een gevolg van kruiscontaminatie onwaarschijnlijk zijn. Kinetische studies en residugehalte bepalingen hebben aangetoond dat eieren van kippen en kwartels hoge concentraties aan lasalocid kunnen bevatten. De afzetting van residuen in de eieren vertoont een lineair verband met de concentratie in het voeder. Experimenten hebben aangetoond dat de voorlopige MRL van 150 µg/kg zou kunnen overschreden worden als het kippenvoer gecontamineerd is op het niveau van 2% (2,5 mg/kg) van de maximum toegelaten concentratie voor doeldieren.

Kruiscontaminatie kan ook leiden tot ongewenste residuen in de lever van herkauwers. Modelberekeningen hebben aangetoond dat kruiscontaminatie van 10% kan aanleiding geven tot residuconcentraties van 1400 en 2500 µg/kg in schapen en runderen respectievelijk. Schattingen van de blootstelling van de menselijke consument tonen aan dat dierlijke producten afkomstig van niet-doeldieren, die voeder gekregen hebben dat kruisbesmet was aan 10% van het maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren, kunnen leiden tot blootstellingen die lichtjes boven de ADI van 5 µg/kg lichaamsgewicht, zoals vastgesteld door het FEEDAP Panel, uitstijgen. Overwegende dat blootstelling aan lasalocid residuen als een gevolg van kruiscontaminatie weinig waarschijnlijk is, heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat ongewenste neveneffecten ten gevolge van blootstelling aan lasalocid residuen onwaarschijnlijk is.

Desondanks wordt aanbevolen dat voeder bestemd voor niet-doeldieren, in het bijzonder voor leghennen, frequent zou gecontroleerd worden. Hetzelfde geldt voor voeder van runderen en schapen en voor de levers van deze diersoorten.

Het CONTAM Panel concludeerde dat nadelige effecten bij consumenten als gevolg van blootstelling aan residuen van lasalocid in producten van dieren die zijn blootgesteld aan een verontreiniging van 10% van het hoogste toegestane gehalte in dat voeder niet waarschijnlijk zijn (EFSA, 2007a).

Maduramicin

Maduramicin ammonium is een carboxypolyether ionofoor die volgens Verordening (EG) nr. 1464/2004 is toegestaan als coccidiostaticum bij vleeskippen en kalkoenen (tot de leeftijd van ten hoogste 16 weken) met een gehalte aan werkzame stof in het voeder van ten hoogste 5 mg/kg en een wachttijd van 5 dagen.

Maduramicin geeft aanleiding tot de typische toxiciteitsymptomen van ionofore verbindingen, met inbegrip van effecten op hart en bloedvaten en letsels aan de skeletspieren. De vergiftiging kan dodelijk zijn en werd reeds gemeld bij niet-doeldieren (konijnen, runderen en schapen) bij het hoogste toegestane gehalte in voeder voor kippen en kalkoenen (5 mg/kg) (EFSA, 2008f).

Het CONTAM Panel heeft daarom geconcludeerd dat de toevallige inname van voeder voor braadkippen en kalkoenen beladen met het maximaal toegelaten gehalte, een gezondheidsrisico's inhoudt voor diverse niet-doeldieren.

Kruisbesmet voeder op het niveau van 10% (0,5 mg/kg) van het maximaal toegelaten gehalte, kan aanleiding geven tot een inname door niet-doeldieren van 25 µg/kg lichaamsgewicht per dag, wat duidelijk ligt onder de NOEL van 160 µg/kg lichaamsgewicht per dag, zoals vastgelegd door het *Scientific Committee on Animal Nutrition* (SCAN) op basis van een tweejaar durende studie bij ratten en zelfs onder de lowest observed adverse effect level (LOAEL) van 75 µg /kg lichaamsgewicht per dag bij het konijn, de meest gevoelige diersoort. Op grond daarvan heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat ongewenste neveneffecten bij niet-doeldieren op het niveau van 10% kruiscontaminatie onwaarschijnlijk zijn.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van de kinetisch of aan residugehalten van maduramicin in eieren, melk, vlees of orgaanvlees van niet-doeldieren. De consumentenblootstelling werd daarom geschat op basis van kinetiek gegevens, bekomen bij braadkippen, die voeder met het maximaal toegelaten gehalte (5 mg/kg voeder) hadden gekregen en geëxtrapoleerd naar een kruiscontaminatieniveau van 0,5 mg/kg voeder. De consumptie van dergelijk kippenproduct (100 g lever, 300 g vlees, 90 g huid/vet en 10 g nier) kan aanleiding geven tot een inname van 2,2 µg maduramicin equivalenten (gebaseerd op radioactiviteitsmetingen) per persoon, wat overeenstemt met 0,037 µg/kg lichaamsgewicht voor een persoon van 60 kg. Dit komt neer op 3,7% van de ADI van 1 µg/kg lichaamsgewicht per dag, zoals vastgesteld door SCAN. Zelfs al kan de kinetisch en de afzetting in de weefsels verschillen tussen

braadkippen en niet-doeldieren, toch is een overschrijding van de ADI onwaarschijnlijk (EFSA, 2008f).

Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat de beperkte beschikbare gegevens geen aanwijzingen in zich dragen dat er een aanzienlijk risico verbonden is aan dierlijke producten die afkomstig zijn van dieren die waren blootgesteld aan voeder met een hypothetische besmetting tot 10 % van het hoogste toegestane gehalte.

Monensin

Monensin sodium is een carboxypolyether ionofoor dat volgens Verordeningen nrs. 2430/1999 en 1455/2004 is toegestaan als toevoegingmiddel voor vleeskippen in een maximumdosis van 125 mg/kg met een wachttijd van 3 dagen, voor voor de leg bestemde hennen tot de leeftijd van 16 weken in een maximumconcentratie van 120 mg/kg zonder wachttijd en voor vleeskalkoenen tot de leeftijd van 16 weken in een maximumconcentratie van 100 mg/kg en een wachttijd van 3 dagen.

Het FEEDAP Panel evalueerde het gebruik van monensin sodium als toevoegingmiddel in een concentratie tot 40 mg/kg voeder voor het onder controle houden van coccidiose bij fokkalveren en bij mestrunderen en kwam tot de bevinding dat die concentratie veilig en efficiënt is (EFSA, 2006).

Volgens het CONTAM Panel is er geen bewijs dat de blootstelling van grampositieve bacteriën aan monensin leidt tot de ontwikkeling van kruisresistentie ten aanzien van andere antibiotica die worden gebruikt in behandelingen in de diergeneeskunde en de humane geneeskunde (EFSA, 2008g).

De ADI werd vastgesteld op 0,003 mg/kg lichaamsgewicht per dag met toepassing van een veiligheidsfactor 100 (EFSA, 2004b, 2005).

Er werd een voorlopige MRL vastgesteld van 25 µg/kg in huid/vet en 8 µg/kg in lever, nieren en spieren van kippen en kalkoenen bij Verordeningen (EG) nrs. 108/2007 en 109/2007. Monensin werd door Verordening (EG) nr. 1353/2007 toegevoegd aan bijlage I bij Verordening (EG) nr. 2377/90.

Monensin veroorzaakt symptomen van de typische toxiciteit van ionofore verbindingen in verschillende soorten van niet-doeldieren. De beschikbare toxicologische gegevens doen veronderstellen dat paarden bijzonder gevoelig zijn, honden, kleine herkauwers en eenden zeer gevoelig zijn en dat varkens minder gevoelig zijn voor monensin. Vergiftiging van deze diersoorten kan vooral voor jonge dieren fataal zijn en kan zich voordoen bij concentraties die het hoogste toegestane gehalte voor kippen en kalkoenen benaderen (EFSA, 2008g).

Kruiscontaminatie van een voeder naar rata van 10% (12,5 mg/kg voeder) van het voor doeldieren hoogste toegestane gehalte aan monensin zou bij niet-doeldieren leiden tot een inname van monensin die kan oplopen tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Dat is meer dan de NOAEL (no observed adverse effect level) van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht per dag die is afgeleid uit een orale toxiciteitsstudie bij honden en konijnen en kan bij gevoelige soorten zoals paarden en wellicht nog andere soorten aanleiding geven tot vergiftigingsverschijnselen. Het CONTAM Panel concludeerde hieruit dat de nadelige effecten voor de gezondheid van niet-doeldieren zich kunnen voordoen als de kruiscontaminatie van een voeder groter is dan 5% van het hoogste monensingehalte dat is toegestaan voor doeldieren.

Kineticastudies bij meerdere diersoorten toonden aan dat monensin vlug wordt opgenomen en uitgescheiden. De kinetische gegevens laten zien dat de hoogste niveaus van monensin residuen worden gevonden in de lever. De residuniveaus in de andere weefsels zijn verwaarloosbaar. Blootstelling van de mens als gevolg van het eten van levensmiddelen die afkomstig zijn van niet-doeldieren die werden blootgesteld aan een voeder dat tot een niveau van 10 % van het hoogste toegestane gehalte verontreinigd was, is lager dan de ADI van 3

µg/kg lichaamsgewicht die door het FEEDAP Panel werd vastgelegd. Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat er een verwaarloosbaar risico bestaat voor de gezondheid van de consument na inname van residuen van monensin die voorkomen in de weefsels van dieren die zijn blootgesteld aan een voeder met een hypothetisch verontreinigingniveau tot 10 % van het voor doeldieren hoogste toegestane gehalte.

Narasin

Narasin is een ionofoor carboxypolyether. Het heeft een coccidiostatisch en antimicrobieel effect. Narasin is volgens Verordening (EG) nr. 1464/2004 toegestaan als coccidiostaticum bij vleeskippen in een maximumconcentratie werkzame stof van 70 mg/kg en met een wachttijd van 1 dag.

Intoxicatieverschijnselen, zoals anorexie, dyspnoe, longoedeem, levercel necrose en spierweefselaantasting werden aangetoond bij meerdere species van niet-doeldieren. De meest gevoelige daaronder zijn de honden, paarden, runderen en waarschijnlijk ook kalkoenen en konijnen. Er zijn aanwijzingen dat er een nauw therapeutische marge bestaat tussen de werkzame dosis als coccidiostaticum en de toxische dosis. Het CONTAM Panel heeft daarom geconcludeerd dat bijwerkingen bij niet-doeldieren zich kunnen manifesteren bij blootstellingsconcentraties beneden de toegelaten maximum concentraties voor braadkippen.

Daarentegen kan verwacht worden dat er geen toxicologisch farmacologische effecten zullen optreden bij niet-doeldieren op het blootstellingniveau, overeenstemmend met 10% kruiscontaminatie van het toegelaten niveau voor doeldieren. Deze verwachting is gebaseerd op een vergelijking van het blootstellingniveau van niet-doeldieren aan narasin met de NOAEL, afgeleid van toxicologische en farmacologische studies. Bij honden, die de meest gevoelige laboratorium diersoort zijn, werd een NOAEL van 500 µg/kg lichaamsgewicht vastgesteld, afgeleid van neurotoxiciteits stoornissen na 1 jaar blootstelling aan narasin. Een voederinname van ongeveer 50 g/kg lichaamsgewicht van een voeder, dat gecontamineerd is op 10% van het maximum toegelaten gehalte veroorzaakt een blootstelling van 35 µg/kg lichaamsgewicht per dag, wat duidelijk onder de NOAEL ligt (EFSA, 2007b).

Uit kinetische studies bij diverse diersoorten is gebleken dat narasin niet afgezet wordt in de eetbare gedeelten. Wel kan het aangetroffen worden in eieren. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot afscheiding in de melk. Op basis van deze gegevens heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat de menselijke blootstelling aan producten afkomstig van niet-doeldieren, die zelf blootgesteld waren aan kruisbesmet voeder op het niveau van 10% van de maximaal toegelaten concentratie voor doeldieren, duidelijk beneden de ADI van 5 µg/kg lichaamsgewicht zal liggen, zoals voorgesteld door het FEEDAP Panel. Het risico wordt daarom als verwaarloosbaar beschouwd.

Nicarbazin

Nicarbazin is een niet-ionofoor synthesecomplex dat bestaat uit equimolaire hoeveelheden 4,4'-dinitrocarbanilide (DNC) en 2-hydroxy-4,6-dimethylpyrimidine (HDP). Nicarbazine is toegestaan als coccidiostatisch toevoegingmiddel voor vleeskippen in een maximumconcentratie van 50 mg/kg volledig voeder. De wachttijd vóór het slachten bedraagt 5 dagen.

Bepaalde tolerantiestudies die werden uitgevoerd op niet-doeldieren leveren niet het bewijs dat een toevallige inname van voeders die 50 mg/kg nicarbazine bevatten een risico kan inhouden voor de gezondheid van niet-doeldieren (EFSA, 2008h).

Kruiscontaminatie met nicarbazine op het niveau van 10% (5 mg/kg) van de maximum toegelaten concentratie voor doeldieren, zou bij niet-doeldieren aanleiding geven tot een blootstelling van 250 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit cijfer ligt beduidend beneden de NOEL van 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag, zoals afgeleid uit chronische toxiciteitstudies bij honden en ontwikkelingstoxiciteitstudies bij ratten (EFSA, 2008h).

Op basis hiervan heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat neveneffecten bij niet-doeldieren onwaarschijnlijk zijn bij blootstellingniveau's, overeenstemmend met 10% van het maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren.

De blootstelling van de menselijk consument werd berekend op basis van residugehalten in eieren, lever en vlees van kippen en op basis van kinetische gegevens bekomen van braadkippen met een zero wachttijd.

De geschatte blootstelling, resulterend uit de consumptie van kippenlever, was 1,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag. De bijdrage via eieren zou 1,8 µg/kg lichaamsgewicht per dag zijn. Er werd tevens een worst case scenario opgesteld, gebaseerd op de hoogst gerapporteerde residugehalten 7200 µg/kg in kippenlever, 900 µg/kg in kippeneieren en 110 µg/kg in kippenvlees. Op basis van een conservatieve innameschatting (100 g eieren, 100 g lever en 300 g vlees), komt men tot een blootstelling van 843 µg/dag, overeenstemmend met 14 µg/kg lichaamsgewicht voor een persoon van 60 kg. Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat niets erop wijst dat een merkbaar risico voor de gezondheid van de consument is verbonden aan de inname van residuen van nicarbazin die voorkomen in weefsel van dieren die zijn blootgesteld aan een voeder met een hypothetisch verontreinigingniveau tot 10% van het hoogste toegestane niveau voor doeldieren (EFSA, 2008h).

Robenidine

Robenidine hydrochloride is een niet-ionofore syntheseverbinding die bij vleeskippen en kalkoenen is toegestaan als coccidiostaticum in een maximumdosis van 36 mg/kg volledig voeder en bij vleeskonijnen in een maximumconcentratie van 66 mg/kg volledig voeder. De wachttijd is voor alle doeldieren gelijk aan 5 dagen.

Robenidine heeft een lage orale toxiciteit bij de doeldieren en bij niet-doeldieren. Honden worden beschouwd als de gevoeligste soort. Toevallige inname van voor de doeldieren bestemd voeder dat de toegestane maximumgehalten van respectievelijk 36, 36 en 66 mg/kg robenidine bevat door leghennen, varkens en herkauwers houdt geen risico in voor de gezondheid. Die gegevens zijn afkomstig van door de industrie uitgevoerde tolerantiestudies.

Bij een kruiscontaminatie van 10% van het maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren zal de robenidine inname duidelijk beneden de NOEL van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, gebaseerd op leververgroting na een 90 dagen studie bij honden, liggen. Daarom heeft het CONTAM Panel geconcludeerd dat neveneffecten onwaarschijnlijk zijn bij niet-doeldieren, die voeder krijgen kruisgecontamineerd op het niveau van 10% van de maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren.

Er zijn geen kinetiek gegevens noch gegevens met betrekking tot residugehalten van robenidine in melk, vlees of orgaanvlees van niet-doeldieren beschikbaar. Daarom werden kinetisch gegevens van braadkippen gebruikt, die gevoederd waren met voeder, beladen met de maximale concentratie voor konijnen, zijnde 66 mg/kg voeder. Deze gegevens werden geëxtrapoleerd naar een concentratie van 6,6 mg/kg voeder (10% van het maximaal toegelaten gehalte). De consumptie van die kippenproducten (100 g lever, 30 g vlees, 90 g huid/vet, 10g nier en 100g eieren) leidt tot een inname van 1,6 µg/kg lichaamsgewicht voor een persoon van 60 kg, wat neerkomt op 4.3% van de ADI van 37,5 µg/kg lichaamsgewicht en per dag, zoals voorgesteld door het FEEDAP Panel. Zelfs al kunnen de kinetiek en de weefselafzetting verschillen tussen braadkippen en niet-doeldieren, toch is een overschrijding van de ADI onwaarschijnlijk (EFSA, 2008i).

Het CONTAM Panel concludeerde dan ook dat er op basis van de beperkte dataset geen aanwijzingen zijn voor een merkbaar risico voor de consument die producten eet die afkomstig zijn van dieren die aan robenidine zijn blootgesteld via voeder dat een kruiscontaminatie vertoont tot een niveau van 10% van het hoogste toegestane gehalte voor de doeldieren (EFSA, 2008i).

Salinomycin

Salinomycin sodium is een ionofoor carboxypolyether dat volgens Verordening (EG) nr. 183/2003 is toegestaan als coccidiostaticum bij vleeskippen met een maximumgehalte aan werkzame stof van 70 mg/kg en een wachttijd van 1 dag, bij voor de leg bestemde kippen (tot de leeftijd van 12 weken) in een maximumconcentratie van 50 mg/kg en bij vleeskonijnen in een maximumconcentratie van 25 mg/kg met een wachttijd van 5 dagen.

Intoxicatieverschijnselen zoals cardiovasculaire effecten (hypertensie en myocard effecten), anorexie, zwakte, ataxie en verlamming worden waargenomen bij diverse niet-doeldieren. Zeer gevoelige diersoorten zijn kalkoenen, kalveren, runderen, paarden, ratten en honden. Varkens zijn minder gevoelig. Het CONTAM Panel concludeerde dat de inname van salinomycin op het niveau van het maximum toegelaten gehalte in kippenvoer van 70 mg/kg intoxicaties kan veroorzaken bij niet-doeldieren en dus een gezondheidsrisico voor deze dieren inhoudt (EFSA, 2008j).

Kruiscontaminatie op het hypothetisch niveau van 7 mg/kg (10%) in voeder voor niet-doeldieren kan aanleiding geven tot een blootstelling van 0,35 mg salinomycin /kg lichaamsgewicht per dag. Dit niveau ligt onder de NOAEL van 0,5 mg/kg, zoals voorgesteld door het FEEDAP Panel op basis van 1 jaar durende voedingsstudie bij honden, die tot de meest gevoelige diersoorten behoren. Maar paarden lijken nog gevoeliger te zijn. Lethale dosissen werden vastgesteld in de range van 0,12 tot 0,25 mg/kg lichaamsgewicht, wat overeenstemt met kruiscontaminatie niveau's van 3 tot 6%. Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat ongewenste effecten bij paarden ten gevolge van blootstelling op het niveau van 2% kruiscontaminatie waarschijnlijk zijn. Voor ander niet-doeldieren is dit niet het geval.

Kinetische studies bij diverse diersoorten toonden aan dat salinomycine vlug wordt opgenomen, in ruime mate wordt omgezet via de stofwisseling en binnen enkele dagen uit het lichaam wordt afgevoerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een mogelijke kruiscontaminatie van melk.

Op basis van kinetische studies en van residugehalte gegevens van sommige lidstaten werd de mogelijke consumentenblootstelling berekend. Die bleek duidelijk lager te liggen dan de ADI van 5 µg/kg lichaamsgewicht per dag, zoals vastgelegd door het FEEDAP Panel (EFSA, 2008j).

Het CONTAM concludeerde dat er voor de consument een verwaarloosbaar risico bestaat na inname van residuen van salinomycin via weefsels van dieren die zijn blootgesteld aan een voeder met een verontreiniging tot een hypothetisch niveau van 10 % van het hoogste toegestane gehalte voor doeldieren (EFSA, 2008j).

Semduramicin

Semduramicin sodium is een ionofoor monocarbonzuurpolyether dat als coccidiostaticum is toegestaan bij vleeskippen in een maximumconcentratie van 25 mg werkzame stof/kg volgens Verordening (EG) nr. 1041/2002. Semduramicin heeft een anticoccidiostatische en antibacteriële werking.

Semduramicin leidt bij honden tot de typische toxiciteitsymptomen van ionofore verbindingen. Op basis van de beschikbare beperkte studies worden geen nadelige gevolgen verwacht bij kalkoenen, parelhoenders, eenden, ganzen, konijnen en paarden als die soorten toevallig een voeder krijgen dat de voor doeldieren hoogste toegestane concentratie semduramicin bevat (EFSA, 2008k).

Bij leghennen werden soms bepaalde stoornissen van het legproces waargenomen bij voederexperimenten met blootstellingconcentratie van 12,5 mg semduramicin /kg voeder of hoger (EFSA, 2008k).

Kruiscontaminatie van voeder voor niet doel-dieren op het niveau van 2,5 mg/kg voeder (10% van de maximaal toegelaten concentratie voor doeldieren) kan leiden tot een blootstelling van 0,13 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit stemt overeen met de NOAEL (0,125 mg/kg lichaamsgewicht per dag, vastgesteld op basis van bepaalde chemische bloedparameters in een 2 jaar durende chronische toxiciteitstudie bij ratten. Daarop gebaseerd concludeerde het CONTAM Panel dat ongewenste gezondheidseffecten bij niet-doeldieren onwaarschijnlijk zijn.

Er zijn geen kinetische studies noch residugehalte gegevens beschikbaar om residugehalten van semduramicin in eieren, melk, vlees en orgaanvlees van niet-doeldieren te berekenen. Vandaar dat de consumentenblootstelling geschat werd op basis van kinetische gegevens met zero wachttijd bij braadkippen, die het maximaal toegelaten gehalte van 2,5 mg semduramicin /kg voeder hadden gekregen. Deze gegevens werden geëxtrapoleerd naar een concentratie van 2,5 mg/kg voeder, overeenstemmend met 10% van het maximaal toegelaten gehalte van doeldieren. Een standaardconsumptie van deze kippenproducten (100 g lever, 300 g vlees, 90 g huid/vet en 10 g nier) kan aanleiding geven tot een inname van 3,7 µg semduramicin equivalenten (op basis van de totale radioactiviteit van de residuen) per persoon, wat overeenstemt met 0,062 µg/kg lichaamsgewicht voor een consument van 60 kg. Deze waarde bedraagt 5% van de ADI van 1,25 µg/kg lichaamsgewicht per dag, zoals vastgesteld door het *Scientific Committee for Animal Nutrition* (SCAN). Al zijn de kinetiek en de afzetting in de weefsels verschillend zijn tussen braadkippen en niet-doeldieren, toch is een overschrijding van de ADI, onwaarschijnlijk.

Daarom concludeerde het CONTAM Panel dat de zeer beperkte dataset geen indicaties bevat voor een noemenswaardig risico voor de consument die blootgesteld wordt aan semduramicin residuen, afkomstig van eetbare producten, afkomstig van dieren, blootgesteld aan voeder kruisgecontamineerd op het niveau van 10% van de maximaal toegelaten concentratie voor doeldieren.

Samenvatting van de adviezen van de EFSA en nieuwe regelgevingen

De tabel in bijlage geeft een samenvatting van de adviezen van de EFSA in verband met de 11 toegelaten coccidiostatica. Daaruit blijkt dat, indien de kruiscontaminatie in voeder voor niet-doeldieren niet hoger ligt dan 10% van het maximaal toegelaten gehalte voor doeldieren, enig risico op ongewenste effecten bij niet-doeldieren onwaarschijnlijk is voor alle coccidiostatica, behalve voor monensin en salinomycin. Voor deze twee laatste mag de versleping niet hoger zijn dan respectievelijk 5% en 2%.

Het risico voor de consument, die een standaardrantsoen van producten, afkomstig van dieren die voeder gekregen hebben, dat kruisbesmet is op het hypothetisch niveau van 10% van het maximaal gehalte voor doeldieren, heeft gegeten, is te verwaarlozen voor decoquinat, monensin, narasin en salinomycin.

Er zijn onder dezelfde condities geen indicaties van een aanzienlijk risico voor diclazuril, maduramicin, nicarbazine, robenidone en semduramicin.

Met betrekking tot halofuginone is het op basis van de momenteel beschikbare data (kinetisch en residugehalte) onmogelijk conclusies te trekken.

Voor lasalocid is het risico voor de consument onwaarschijnlijk, behalve in het geval van worst case scenario's.

Volgens het AFSSA (2007) vertonen moleculen van coccidiostatica geen enkele gelijkenis met antibacteriële moleculen die behoren tot de families van antibiotica die worden gebruikt om mensen en/of dieren te behandelen. Daarmee is alle risico voor directe selectie op resistentie tegen bij mensen gebruikte antibiotica uitgesloten.

Op basis van de adviezen van de EFSA heeft de Europese Commissie maximumwaarden voor niet te voorkomen versleping van coccidiostatica naar niet-doeldier voeders (Richtlijn 2009/8/EG) en maximumwaarden voor residuen in dierlijke weefsels vastgesteld (Verordening (EG) nr.124/2009).

In richtlijn 2009/8/EG wordt een verslepingsniveau vastgesteld van (i) 3% van het hoogst toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor minder gevoelige niet-doeldiersoorten en van (ii) 1% van het hoogst toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor dieren met een bijzondere gevoeligheid voor coccidiostatica, voor voeders voor dieren met continue productie (eieren, melk) en voor eindvoeders, m.a.w. voeders die gebruikt worden in de periode vóór het slachten. De verslepingsniveaus zijn toegevoegd aan de bijlage bij Richtlijn 2002/32EG van het Europees Parlement en de Raad van 7 mei 2002 inzake ongewenste stoffen in diervoeders.

3.1.2. Bepaling van de aanvaardbare contaminatieniveaus voor geneesmiddelen

Er wordt aan het Wetenschappelijk Comité eveneens gevraagd om aanvaardbare contaminatieniveaus voor de lijst van volgende geneesmiddelen te bepalen:

Lijst van geneesmiddelen : tetracycline, lincomycin, spectinomycin, flubendazole, fenbendazole, tilmicosin, sulfadiazine, oxytetracycline, tylosine phosphate, apramycin, valnemulin, colistin sulphate, ivermectin, amoxicillin, trimethoprim, acteylisovaleryltylosin, paracetamol, tiamulin fumarate, doxycycline hyclate, florfenicol.

De EFSA heeft 11 adviezen uitgebracht m.b.t. de coccidiostatica. Deze adviezen geven geen antwoord op een gelijkaardige vraag i.v.m. de lijst van geneesmiddelen.

Het Wetenschappelijk Comité is niet in staat om deze geneesmiddelen te evalueren en aanvaardbare contaminatieniveaus voor te stellen voor deze stoffen.

Het Wetenschappelijk Comité meent dat de Europese Commissie het initiatief dient te nemen om het advies van de EFSA te vragen over deze stoffen, zoals gedaan is voor de coccidiostatica.

3.2. Farmacologisch actieve stoffen die bij voorrang moeten worden getest in studies over de overdracht van voeder naar dierlijk weefsel

Er wordt aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd “welke van de farmacologisch actieve stoffen van de toevoegingmiddelen en de in België in gemedicineerde voeders toegestane geneeskrachtige stoffen, die zijn toegestaan volgens de Europese wetgeving, vanuit het standpunt van de voedselveiligheid, bij voorrang getest dienen te worden in studies over de overdracht van voeder naar dierlijk weefsel? Kan het Wetenschappelijk Comité voor die stoffen de methode vastleggen die zou moeten worden gebruikt bij het uitvoeren van dergelijke studies (diercategorie(ën), duur van de studie, te testen dosis(sen), ...)?”

Overdrachtstudies van residuen van geneesmiddelen van voeder naar dierlijke weefsels voor het vaststellen van een aanvaardbare contaminatieniveau, kunnen uitgevoerd worden wanneer gegevens m.b.t. overdracht ontbreken.

De bepaling van een methodologie voor het uitvoeren van onderzoek naar de overdracht van diervoeders naar dierlijke weefsels dient op Europees niveau te worden gedaan. Hiervoor kan het advies van EFSA worden gevraagd. Op wetenschappelijk vlak zijn hieromtrent nieuwe ontwikkelingen die ook op Belgisch niveau worden opgevolgd. In dit opzicht meldt het Wetenschappelijk Comité dat momenteel een onderzoeksproject aan de gang is waarbij residuen van farmacologisch actieve stoffen (lasalocid, monensin, sulphadiazine,...) in eieren en pluimveevlees als gevolg van kruiscontaminatie geëvalueerd worden (RT 07/1 RESPOUL - Ontwikkeling van een model voor de bepaling van overdrachtsfactoren van residuen bij

pluimvee, startdatum 1 juni 2008). In dit project wordt een methodologie uitgewerkt om overdracht van de betrokken stoffen via het voeder naar dierlijk weefsel te modelleren. Het model zal gebaseerd zijn op gegevens omtrent fysicochemische parameters van de diergeneesmiddelen die ingebracht zullen worden in een databank. Ook literatuurgegevens van reeds uitgevoerde dierproeven zullen in de databank geïncorporeerd worden alsook gegevens bekomen uit nieuw uit te voeren dierproeven (leghennen en vleeskippen) met telkens 3 concentratieniveaus in het voeder. Het model zal in samenwerking met de UGent opgemaakt worden gebruik makende van de Bayesiaanse aanpak. Belangrijk hierbij is dat componenten met heel uiteenlopende fysicochemische parameters opgenomen worden teneinde de voorspelling bij het gebruik van het model zo nauwkeurig mogelijk te maken. Eens het model op punt gesteld is zal het gevalideerd worden door de voorspelde waarden te vergelijken met resultaten bekomen met 2 extra dierproeven. De bekomen gegevens zullen publiek ter beschikking gesteld worden.

Het wetenschappelijk comité meldt dat de EFSA voor de coccidiostatica een risico-evaluatie gemaakt heeft voor niet-doeldieren bij blootstelling aan doeldierenvoerders, voor niet-doeldieren bij 10 % kruiscontaminatie en voor de consument (zie bijlage). Dit document kan een leidraad zijn om beslissingen te nemen welke componenten bij voorrang dienen gemonitord te worden.

4. Conclusie en aanbevelingen

De EFSA heeft de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid van een onvermijdelijke kruiscontaminatie van coccidiostatische additieven decoquinate, diclazuril, halofuginone, maduramicin, monensin, narasin, nicarbazine, robenidine, salinomycin en semduramicin naar niet-doeldiervoerders geëvalueerd. Richtlijn 2009/8/EG heeft een onvermijdelijk verslepniveau vastgesteld voor 11 coccidiostatica van (i) 3% van het hoogst toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor minder gevoelige niet-doeldiersoorten en van (ii) 1% van het hoogst toegestane gehalte voor voeders die bestemd zijn voor dieren met een bijzondere gevoeligheid voor coccidiostatica.

Het Wetenschappelijk Comité benadrukt het belang van een systematische controle op het verslepniveau van 1% en 3%.

Het Wetenschappelijk Comité meent dat kruiscontaminatie, als die onvermijdelijk is, zo gering mogelijk dient te zijn. Zij moet hoe dan ook toevallig, occasioneel en controleerbaar zijn.

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan dat de Europese Commissie een advies van de EFSA zou vragen over de risico's voor de diergezondheid en de volksgezondheid van niet te voorkomen versleping van toegelaten geneesmiddelen naar niet-doeldiervoerders.

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan dat een methodologie voor de verwezenlijking van overdrachtstudies van voeder naar dierlijk weefsel op Europese niveau bepaald zou worden.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

De Voorzitter,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert

Brussel, 27/04/2009

Referenties

AFSSA, 2007. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relative à l'évolution du statut des additifs coccidiostatiques.

EFSA, 2004a. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. *The EFSA Journal* 53, 1-44.

EFSA, 2004b. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. *The EFSA Journal* 42, 1-61.

EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the European Commission on the evaluation of the coccidiostat Coxidin (Monensin Sodium). *The EFSA Journal* 283, 1-53.

EFSA, 2006. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or substances used in animal feed on the safety and efficacy of the coccidiostat Elancoban (monensin sodium) as a feed additive for calves for rearing and cattle for fattening in accordance with Regulation (EC) No 1831/2003. *The EFSA Journal* 387, 1-33.

EFSA, 2007a. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on Cross-contamination of non-target feedingstuffs by lasalocid authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 533, 1-46

EFSA, 2007b. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by narasin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 552, 1-35

EFSA, 2008a. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by decoquinat authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 656, 1-26.

EFSA, 2008b. Updated Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the Maximum Residue Limits for Clinacox 0,5% (diclazuril) for turkeys for fattening, chickens for fattening and chickens reared for laying. *The EFSA Journal* 696, 1-12.

EFSA, 2008c. Updated Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the Maximum Residue Limits for Clinacox 0,5% (diclazuril) used in rabbits for fattening and breeding. *The EFSA Journal* 697, 1-9.

EFSA, 2008d. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by diclazuril authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 716, 1-31.

EFSA, 2008e. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by halofuginone hydrobromide authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 657, 1-31.

EFSA, 2008f. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by maduramicin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 594, 1-30.

EFSA, 2008g. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by monensin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 592, 1-40.

EFSA, 2008h. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by nicarbazin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 690, 1-34.

EFSA, 2008i. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by robenidine authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 655, 1-29.

EFSA, 2008j. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by salinomycin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 591, 1-38.

EFSA, 2008k. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by semduramicin authorised for use as a feed additive, *The EFSA Journal* 593, 1-27.

EMA, 2004. Lasalocid sodium Summary Report of the Committee for Veterinary Medicinal Products. EMA/MRL/912/04-FINAL.

Leeman W., 2004. The risk assessment of contaminants or residues in animal feed using transfer factors, *Leads in Life Sciences* n° 25.

Leeman W., Van Den Berg K.J., Houben G.F. 2007. Transfer of chemicals from feed to animal products: The use of transfer factors in risk assessment. *Food Additives and Contaminants*, 24 (1), 1-13.

Sci Com, 2003. Advies 2002/29 du 29/10/2003. « Grenswaarden in mengvoeders voor residuen van toevoegingmiddelen en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik als gevolg van versleping (kruiscontaminatie) » (dossier Sci Com 2002/29).

Sci Com, 2004. Advies 24-2004 « Actielimieten voor de aanwezigheid van residuen van bepaalde additieven en bepaalde diergeneesmiddelen in levensmiddelen wanneer er geen maximumwaarde voor residuen (MRL) is en waarboven maatregelen moeten worden getroffen ter vrijwaring van de veiligheid van de voedselketen » (dossier Sci Com 2004/24).

Sci Com, 2006. Advies 16-2006 van 07 april 2006. « Actielimiet voor residuen voor diclazuril in mestkippen, mestkalkoenen en opfokleghennen » (dossier Sci com 2005/52).

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

D. Berkvens, C. Bragard, E. Daeseleire, L. De Zutter, P. Delahaut, K. Dewettinck, J. Dewulf, K. Dierick, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, P. Lheureux, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem, G. Vansant.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt het wetenschappelijk secretariaat en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerp advies. De werkgroep was samengesteld uit:

Leden Wetenschappelijk Comité

C. Van Peteghem (verslaggever), A.
Huyghebaert, L. Pussemier

Wettelijk kader van het advies

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 27 maart 2006.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.

Bijlage

COCCIDIOSTATICUM	DOELDIEREN	MAXIMAL TOEGESTANE GEHALTE (mg/kg)	WACHTTIJD (DAGEN)	GEVOELIGE NIET-DOELDIEREN	RISICO'S VOOR NIET-DOELDIEREN BLOOTGESTELDE AAN DOELDIEREN VOEDERS	RISICO VOOR NIET-DOELDIEREN BIJ 10% KRUISCONTAMINATIE	RISICO VOOR DE CONSUMENT (1)
DECOQUINATE	Braadkippen	40	3	Honden	Geen	Onwaarschijnlijk	Onaanzienlijk (0,75% van ADI)
DICLAZURIL	Braadkippen (2) Kalkoen (3) Legkippen (3)	1 1 1	5 5 -	-	-	Onwaarschijnlijk	Geen indicaties van een aanzienlijk risico
HALOFUGINONE-HYDROBROMIDE	Braadkippen (3) Legkippen (3) Kalkoen (2)	3 3 3"	- - -	Konijnen, Ganzen, patrijzen, kwartels	Ja	Onwaarschijnlijk	Geen conclusies mogelijk
LASALOCID SODIUM	Braadkippen (3) Legkippen (3) Kalkoen (2)	125 125 125	5 5 5	Honden, kalveren, konijnen, paarden	Intoxicatiegevaar	Onwaarschijnlijk	- Onwaarschijnlijk behalve in worst case scenario's - Opgedreven monitoring aangewezen
MADURAMICIN	Braadkippen Kalkoen (3)	5 5	5 5	Konijnen, Runderen, schapen	Intoxicatiegevaar	Onwaarschijnlijk	Geen indicaties van een aanzienlijk risico
MONENSIN SODIUM	Braadkippen Legkippen (3) Kalkoen (3)	125 120 100	3 - 3	Paarden, honden, kleine herkauwers, eend	Ja	Ja boven 5% kruiscontaminatie	Verwaarloosbaar

NARASIN	Braadkippen	70	1	Honden, paarden, runderen en waarschijnlijk ook kalveren en konijnen	Ja	Onwaarschijnlijk	Verwaarloosbaar
NICARBAZIN	Braadkippen	50 (combinatie met narsin)	-	-	-	Onwaarschijnlijk	Geen aanwijzingen van een aanzienlijk risico
ROBENIDINE HYDROCHLORIDE	Braadkippen Kalkoen Konijn	36 36 66	5 5 5	Honden	-	Onwaarschijnlijk	Geen indicaties van een aanzienlijk risico
SALINOMYCIN SODIUM	Braadkippen Legkippen (2) Konijn	70 50 25	1 - 5	Kalkoen, jonge kalveren, runderen, paarden, katten en honden	Intoxicatiegevaar	Ongewenste effecten bij paarden vanaf 2 % kruiscontaminatie	Verwaarloosbaar
SEMDURAMICIN SODIUM	Braadkippen	25	-	Honden	Onvoldoende data maar weinig waarschijnlijk	Onwaarschijnlijk	Geen indicaties van een aanzienlijk risico

(1) Na het eten van een standaardrantsoen op basis van producten die voortkomen van dieren die een voeder kregen met een besmetting naar rata van het hypothetische niveau van 10% van de hoogste toegestane dosis voor doeldieren.

(2) Tot max 12 weken ouderdom

(3) Tot max 16 weken ouderdom