



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van dimetridazol in producten van dierlijke oorsprong

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA-BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM en RIKILT
Datum aanvraag:	13-03-2018
Datum risicobeoordeling:	23-03-2018 (concept) 11-04-2018 (definitief)
Projectnummer:	V/090130

Onderwerp

Via het Centraal Orgaan voor Kwaliteitsaangelegenheden in de Zuivel (COKZ) heeft de NVWA een melding ontvangen dat er in Canada in kaas afkomstig uit Nederland dime-
tridazol (3 µg/kg) is gevonden. In het Nationaal Plan Residuen (NPR) wordt dimetridazol
niet bepaald in melk en andere matrices van runderen. Dimetridazol wordt wel bepaald in
matrices van paard (urine), varken (vlees) en pluimvee (vleeskuikenvlees en -plasma).
Volgens Verordening (EU) Nr. 37/2010 is dimetridazol een verboden stof (de stof is opge-
nomen in Tabel 2 in de bijlage van deze verordening). Er zijn geen Maximale Residu Li-
mieten (MRLs) vastgesteld.

Vraagstelling

1. Welke matrix van een rund heeft de voorkeur om bemonsterd te worden (bijv. vlees, melk, urine)?
2. Wat is het maximale gehalte dimetridazol dat producten van dierlijke oorsprong mogen bevatten voordat consumptie van deze producten leidt tot mogelijke effecten op de volksgezondheid? Bekijk in ieder geval de volgende producten:
 - Rund (vlees en melk)
 - Varken (vlees)
 - Pluimvee (vlees en eieren)
 - Paard (vlees)
 - Eventueel andere producten van dierlijke oorsprong die in Nederland frequent geconsumeerd worden.

Conclusies

Antwoord vraag 1:

Op basis van de beschikbare informatie van Europese referentielaboratoria wordt aanbevolen spier, plasma/serum of melk van runderen te bemonsteren.

Antwoord vraag 2:

Dimetridazol wordt intensief gemetaboliseerd. Voor dimetridazol moet in de berekening van een maximaal toelaatbaar gehalte rekening worden gehouden met de aanwezigheid van een belangrijke en mogelijk ook toxische metaboliet 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole (HMMNI). Dimetridazol is mogelijk genotoxisch en carcinogeen. Op basis van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) voor genotoxisch carcinogenen en de European Medicines Agency (EMA) 'food basket' kunnen de onderstaande maximaal toelaatbare gehalten worden berekend:

Dierlijk product	Maximaal toelaatbaar gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Vlees	0,2
Melk	0,04
Eieren	0,6

Opgemerkt wordt dat de berekende gehalten in deze tabel lager zijn dan de door de Europese referentielaboratoria aanbevolen concentratie, die de chemische analysemethode minimaal moet kunnen aantonen voor handhaving ($3 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Inleiding

Via het COKZ heeft de NVWA een melding ontvangen dat er in Canada in kaas afkomstig uit Nederland dimetridazol ($3 \mu\text{g}/\text{kg}$) is gevonden. In het Nationaal Plan Residuen (NPR) wordt dimetridazol niet bepaald in melk en andere matrices van runderen. Dimetridazol wordt wel bepaald in matrices van paard (urine), varken (vlees) en pluimvee (vleeskui-kenvlees en -plasma).

Volgens Verordening (EU) Nr. 37/2010 is dimetridazol een verboden stof (de stof is opgenomen in Tabel 2 in de bijlage van deze verordening). Er zijn door de European Medicines Agency (EMA) geen MRLs vastgesteld.

Toxicologische informatie met betrekking tot dimetridazol

Dimetridazol is een derivaat van 5-nitroimidazol en behoort tot de groep van de nitroimidazolen. De stof is in het verleden onder andere toegepast als diergeneesmiddel (meestal via voer) ter preventie en behandeling van histomoniasis ('blackhead', zwartekoppen) in kalkoenen, genitale trichomoniasis in runderen en voor de preventie en behandeling van hemorrhagische enteritis in varkens (EMA 1996abc).

Hieronder volgt een samenvatting van de toxiciteitsgegevens van dimetridazol welke zich voornamelijk zal richten op de mutageniteit en carcinogeniteit (gebaseerd op: EMA 1996abc; JECFA, 1989, JECFA 1990; SCAN 2000; APVMA 2007; voor nadere informatie over referenties: zie deze reviews).

De 5-nitroimidazolen worden zeer uitgebreid gemetaboliseerd, waarbij in het algemeen oxidatie en reductie optreedt. Belangrijke metabolieten van dimetridazol zijn 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazol (HMMNI) en 1-methyl-5-nitroimidazol-2-carboxylic acid (MNICA).

Dimetridazol is positief bevonden in *in vitro* bacteriële mutageniteitstesten met *S. typhimurium* met nitroreductase activiteit. Negatieve resultaten werden gevonden in bacteriële mutageniteitstesten met nitroreductase-deficiënte stammen. Tevens werden negatieve resultaten verkregen in diverse *in vitro* en *in vivo* (zoogdier-)testsystemen waaronder de 'dominant lethal assay', micronucleus test, genmutatie test in CHO cellen en UDS (unscheduled DNA synthesis) test. Een positief resultaat werd gevonden in een *in vitro* Comet assay met humane lymfocyten.

Er zijn drie carcinogeniteitsstudies in ratten gerapporteerd voor dimetridazol. Geen van deze studies is uitgevoerd volgens de huidige standaarden.

In de eerste studie werden ratten (Sprague-Dawley; vrouwtjes; 35/groep) blootgesteld aan dimetridazol via het voer gedurende 46 weken in een dosering van 200 mg/kg lichaamsgewicht (lg)/dag, waarna ze nog tot week 66 gevolgd werden. Blootstelling aan dimetridazol resulteerde in een significant verhoogde incidentie van goedaardige borsttumoren (fibroadenomen; 25/35 in de behandelde groep vs. 4/35 in de controle groep). Tevens was er in de behandelde groep een toename van het aantal dieren met meerdere borsttumoren.

In de tweede studie werden CFY-ratten (50 mannetjes + 50 vrouwtjes/groep) via het voer blootgesteld aan dimetridazol gedurende 122 weken in voergehaltes van 0, 100, 400 of 2000 mg/kg voer, overeenkomend met doseringen van 0, 3,8, 15,1 en 77,7 mg/kg lg/dag voor de vrouwtjesdieren en 0, 4,6, 18,3 en 94,1 mg/kg lg/dag voor de mannetjesdieren. Een dosis-afhankelijke toename in de incidentie van goedaardige borsttumoren (adenomen, fibroadenomen, fibromen) was te zien vanaf een dosering van 400 mg/kg bij vrouwtjes. Bij de mannetjes is alleen een verhoogde incidentie waarneembaar bij de hoogste dosering (2000 mg/kg). Er was geen toename in de incidentie van kwaadaardige borsttumoren.

Echter, in deze studie werd een hoog percentage voortijdige sterfte in alle doseringsgroepen en een hoge spontane tumorincidentie in de controle dieren gezien en is, als gevolg van de hoge mortaliteit, slechts een beperkt aantal dieren gebruikt voor histopathologische analyse.

In een derde studie werden ratten (CFY; 50 mannetjes + 50 vrouwtjes/groep) blootgesteld aan dimetridazol in doseringen van 0 en 10 mg/kg voer gedurende 128 weken. Een kleine toename in borsttumoren werd gevonden, echter deze toename was niet statistisch significant.

Van gerelateerde 5-nitroimidazolen is bekend dat ze genotoxisch (metronidazol, ronidazol) en/of carcinogeen (metronidazol, ronidazol: borsttumoren in rat en longtumoren in muis) zijn (EMA 1996de, 1997). De carcinogeniteit van dimetridazol is niet in muizen getest. De genotoxiciteitsstudies met dimetridazol geven aanwijzingen dat deze stof genotoxisch is. Hoewel er geen sluitend bewijs is voor genotoxiciteit voor dimetridazol, kan genotoxiciteit niet worden uitgesloten. Op basis van analogie met andere 5-nitroimidazolen wordt waarschijnlijk geacht dat dimetridazol een genotoxische stof is.

Het kan niet uitgesloten worden dat de metabolieten HMMNI en MNICA genotoxisch zijn. In een 'dominant lethal assay' werden zowel voor dimetridazol als voor HMMNI negatieve resultaten verkregen. Andere metabolieten van dimetridazol werden niet getest in deze assay. HMMNI en MNICA zijn echter niet getest in de bacteriële mutageniteitstesten die wel een positief effect van de moederstof dimetridazol lieten zien. En alhoewel voor de metabolieten van dimetridazol geen adequate studies beschikbaar zijn, is wel beschreven dat een analoge 2-hydroxymethyl metaboliet van metronidazol ongeveer 5-10 maal ster-

ker mutageen is dan de moederstof in bacteriële mutageniteitstesten. Op basis van de beschikbare data kon daarom niet uitgesloten worden dat de metabolieten van dimetridazol, waaronder HMMNI, genotoxisch zijn (APVMA 2007).

Dimetridazol in matrices en/of weefsels

In de periode 2008 – 2015 zijn er binnen de nationale monitoringsprogramma's van de EU-lidstaten 7 positieve resultaten gemeld voor dimetridazol (zie tabel 1). In de rapportages is niet aangegeven welke matrix hierbij bemonsterd is. Ook is niet aangegeven hoeveel monsters van bepaalde diersoorten per jaar in totaal door alle EU lidstaten samen op aanwezigheid van dimetridazol zijn onderzocht. Deze aantallen zijn (veel) hoger dan de aantallen genoemd in onderstaande tabel. Alleen als er een non-compliant resultaat is gevonden zijn de aantallen monsters gespecificeerd in de rapportages.

Tabel 1. Positieve dimetridazol resultaten binnen de nationale monitoringsprogramma's van de EU-lidstaten in de periode 2008-2015 ¹

Jaar	Dier-soort	Land	Aantal onderzochte monsters ²	Monsters met dimetridazol (n)	Monstername-strategie
2009	Runderen	Slowakije	19	1	doelgericht
2009	Varkens	Slowakije	8	1	doelgericht
2012	Schapen / geiten	Slowakije	2	1	doelgericht
2013	Varkens	Tjechië	6	1	doelgericht
2014	Pluimvee	Slowakije	24	1	doelgericht
2015	Pluimvee	Slowakije	35	1	doelgericht
2015	konijnen	Italië	14	1	doelgericht

¹ Data ontleend aan https://ec.europa.eu/food/safety/chemical_safety/vet_med_residues_en

² Aantal monsters per land

In een residustudie in varken, werden varkens behandeld met een eenmalige dosering van 29,8 mg ¹⁴C-dimetridazol/kg lg (APVMA 2007). De studie laat zien dat de moederstof vrij snel verdwijnt, hetgeen overeenkomt met de vrij intensieve metabolisatie van dimetridazol zoals eerder aangegeven. Metaboliet HMMNI was het belangrijkste residu in spier en nier. Tabel 2 presenteert de residudata van deze studie. Data van andere studies laten zien dat een groot deel van de radioactiviteit in de urine gekoppeld is aan eenvoudige stoffen zoals aminozuren.

Tabel 2. Identiteit en hoeveelheid van dimetridazol residuen in eetbare weefsels van varken, 6 uur na eenmalige dosering van 29,8 mg ¹⁴C-dimetridazol/kg lg (APVMA 2007)

residu	Dimetridazol residuen					
	spier		nier		lever	
	mg/kg	% van TRR	mg/kg	% van TRR	mg/kg	% van TRR
Dimetridazol	0,04	0,5	0,18	0,5	0,01	0,07
HMMNI	3,56	40,2	10,31	25,7	0,09	0,5
MNICA	1,33	13,8	1,55	3,6	NA	NA
Totaal	4,93	54,5	12,04	29,8	0,10	0,57

NA: niet aantoonbaar

TRR: totale radioactieve residuen, zoals aangetroffen in weefsel. Dit heeft geen betrekking op de totale radioactieve dosis

HMMNI: 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazol

MNICA: 1-methyl-5-nitroimidazol-2-carboxylic acid

Internationale beoordelingen

Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) heeft in 1990 de database van dimetridazol geëvalueerd, maar concludeerde dat er vanwege de afwezigheid van een carcinogeniteitsstudie in een tweede species geen Acceptabele Dagelijkse Inname (ADI) kon worden afgeleid (JECFA 1990).

In 1995 is in de EU de autorisatie van de stof als diergeneesmiddel ingetrokken vanwege zorgen rondom de carcinogeniteit en de onvolledigheid van het dossier (EMA 1996abc).

Dimetridazol was in Europa toegelaten als voederadditief. In 1997 en 1999 is door de lidstaten Duitsland en Zweden een verzoek ingediend tot intrekken van het gebruik van dimetridazol als voederadditief vanwege zorgen met betrekking tot de mogelijke genotoxiciteit en aanwezigheid van residuen na de wachtermijn. In 2000 heeft SCAN (EU Scientific Committee on Animal Nutrition) geconcludeerd dat dimetridazol als een niet-genotoxisch carcinogeen in zoogdieren beschouwd kan worden. SCAN heeft daarom wel een ADI (0,0046 mg/kg lg) afgeleid, welke gebaseerd is op een No-Observed-Effect-Level (NOEL) van 4,6 mg/kg lg/dag (122-week rattenstudie, vrouwtjes dieren) en een veiligheidsfactor van 1000. Echter, de EU heeft in 2001 de autorisatie van dimetridazol als voederadditief ingetrokken op basis van onvoldoende beschikbare data voor de herbeoordeling (EU, 2001).

Niet alleen in Europa maar ook in de Verenigde Staten, Canada en Australië zijn de autorisaties van dimetridazol-bevattende producten ingetrokken¹. In 2007 hebben de Australische autoriteiten dimetridazol herbeoordeeld, zowel de toxiciteits- als ook de residudata meenemend in hun evaluatie (APVMA, 2007). Op basis van deze evaluatie heeft APVMA besloten om de in 1986 vastgestelde ADI (0,002 mg/kg lg, gebaseerd op de NOEL van 3,8 mg/kg lg/dag [122-week rattenstudie, mannetjes dieren] en een veiligheidsfactor van 2000) in te trekken. Dit is gebaseerd op de onvolledigheid van het dossier en op de mogelijke carcinogeniteit en mutageniteit van dimetridazol, daarbij meenemend de positieve *in vitro* Comet assay met humane lymfocyten van dimetridazol en de positieve effecten (mutageniteit en carcinogeniteit) van gerelateerde 5-nitroimidazolen. Tevens concludeerde APVMA dat de markerresidu voor de analyse van dierlijke producten niet beperkt moest zijn tot dimetridazol, maar aangepast moest worden naar de *som* van dimetridazol en de hydroxy-metaboliet, HMMNI. Dit is gebaseerd op de residudata die laten zien dat HMMNI het belangrijkste residu in eetbare weefsels van behandelde dieren is (APVMA, 2007).

Vraagstelling 1: Welke matrix van een rund heeft de voorkeur om bemonsterd te worden?

Om een uitspraak te kunnen doen over de meest relevante matrix om te bemonsteren is in de literatuur gezocht naar farmacokinetische studies van dimetridazol. Over de farmacokinetiek van nitroimidazolen in melkgevende runderen is voor zover de auteurs hebben kunnen nagaan niets gepubliceerd. Wel zijn studies met pluimvee en varkens te vinden. Voor de meeste dierstudies is echter alleen naar residuen dimetridazol gekeken en niet naar de meest relevante metaboliet, 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazol (HMM-

¹ FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=530.41> Website geraadpleegd d.d. 14-03-2017

Health Canada, <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>, Website geraadpleegd d.d. 14-03-2017

https://apvma.gov.au/sites/default/files/gazette_2007-07-03.pdf

NI). Uitzondering hierop is de studie beschreven door Polzer *et al.* (2004). Uit deze studie, waarbij kalkoenen behandeld zijn met dimetridazol, is gebleken dat de metabooliet van dimetridazol, HMMNI, de meest relevante component is om als residu op te sporen. Degradatie studies in verschillende matrices hebben daarbij laten zien dat residuen HMMNI in vlees en lever snel afnemen bij kamertemperatuur en iets minder snel indien de monsters zijn opgeslagen bij 4°C. In plasma en retina (netvlies) is HMMNI stabiel onder de eerder genoemde condities. Daarnaast is uit dezelfde studie gebleken dat residu concentraties in plasma en retina hoger zijn in vergelijking met vlees of lever. Gebaseerd op deze resultaten zou kunnen worden geadviseerd om voor het opsporen en monitoren van het gebruik van dimetridazol plasma of retina te bemonsteren, waarbij de analyse zich op het aantonen van dimetridazol alsook zijn metabooliet HMMNI richt.

Dit advies komt nagenoeg overeen met de door de EURLs (European Reference Laboratories; voorheen Community Reference Laboratories (CRLs)) opgestelde guidance paper "CRLs view on state of the art analytical methods for national residue control plans" (CRL, 2007), waarbij ook nog spier en melk genoemd worden.

De guidance paper is opgesteld om de criteria te harmoniseren waaraan een analytische methode moet voldoen, indien deze methode wordt gebruikt voor de analyse van componenten waarvoor geen MRL is vastgesteld.

In dit document wordt advies gegeven over:

- de matrix die bij voorkeur moet worden bemonsterd.
- de concentratie die de methode minimaal moet kunnen aantonen om conformiteit met de wetgeving aan te kunnen tonen.

In tabel 3 wordt het advies voor een aantal nitroimidazolen gepresenteerd waarbij de analyse zich richt op het aantonen van de hydroxymetaboolieten, waaronder HMMNI.

Aannemende dat in deze tabel onder "other species" tevens runderen zijn inbegrepen, wordt dus door Front-Office aanbevolen om bij runderen plasma/serum, spier, of melk te bemonsteren, ter bepaling van residuen van nitroimidazolen (waaronder die van dimetridazol). Hoewel retina mogelijk een geschikte matrix is voor monitoring merkt het Front-office op dat deze matrix onvoldoende is gespecificeerd en de "recommended concentration" zoals afgeleid door de EURLs niet van toepassing is. Tevens wordt door Front-Office aanbevolen om naast HMMNI ook dimetridazol mee te nemen in de bepaling, hoewel de concentratie moederstof aanzienlijk lager zal zijn dan die van de HMMNI, de belangrijkste metabooliet. De reden hiervoor is dat HMMNI ook een metabooliet is van ronidazol (JECFA, 1989). Daarmee is bepaling van alleen HMMNI mogelijk niet voldoende specifiek.

Tabel 3. Aanbevolen matrices en handavingsconcentraties voor nitroimidazolen (CRL (2007))

Substances	Marker residue-metabolite	Matrix	Recommended concentration*
Nitroimidazoles: Ronidazol Dimetridazol Metronidazol	Hydroxy-metabolites	Poultry: Plasma Serum Retina** Eggs Pigs (and other species): Plasma Serum Muscle Retina** Aquaculture products: muscle Milk (Honey) (Drinking water)	3 ppb
		Feed	50 ppb

* De CCbeta (detectievermogen) voor screeningsmethoden of de CCalpha (beslissingsgrens) voor bevestigingsmethoden moeten lager zijn dan de aanbevolen concentratie².

** Voor retina is het niet mogelijk een "recommended concentration" aan te geven, omdat het momenteel nog niet gedefinieerd is op welk deel van het oog (of op het hele oog) deze concentratie betrekking zou moeten hebben.

Vraagstelling 2: Wat is het maximale gehalte dimetridazol dat producten van dierlijke oorsprong mogen bevatten voordat consumptie van deze producten leidt tot mogelijke effecten op de volksgezondheid?

Zoals hierboven beschreven is er, gezien de beperking van de toxicologische database, onzekerheid over de mogelijke genotoxiciteit en carcinogeniteit van dimetridazol. Echter, mede op basis van de data van andere nitroimidazolen beschouwen regulerende instanties de stof uit voorzorg als zijnde genotoxisch en carcinogeen. Toelatingen gebaseerd op ADI-waarden en MRL's zijn ingetrokken omdat de beschikbare studies ontoereikend waren voor een sluitend oordeel. In deze Front-Office risicobeoordeling wordt, uit voorzorg, dimetridazol als genotoxisch en als niet-drempelwaarde stof beschouwd.

Zoals hierboven aangegeven hebben de beschikbare carcinogeniteitsstudies belangrijke beperkingen zoals hoge mortaliteit in controle en behandelde groepen en hoge spontane tumorincidentie in de controle dieren. De beschikbare carcinogeniteitsdata zijn onvolledige om te gebruiken voor de afleiding van een "point of departure" voor een kwanti-

² Voor dierbehandelingsmiddelen in dierlijke weefsels (zie ook Commissie Beschikking 2002/657) geldt voor screeningsmethoden dat voor die componenten waarvoor een Reference Point of Action (RPA) is ingesteld de CCbeta kleiner moet zijn dan de RPA en voor bevestigingsmethoden dat de CCalpha kleiner moet zijn dan de RPA. Omdat er maar voor een beperkt aantal verboden stoffen een officiële RPA is vastgesteld (nitrofurane en chlooramfenicol) bevelen de EURL voor de overige verboden stoffen (waaronder dimetridazol) "recommended concentrations" aan als surrogaat voor de RPA.

De CCalpha en CCbeta zijn handavingscriteria die aangeven vanaf welke concentratie een positief monster (op RPA niveau) ook daadwerkelijk als positief zal worden aangemerkt; niet te verwarren met Limit of detection (LOD) en Limit of quantification (LOQ) die iets zeggen over de capaciteiten van de analysemethode. De termen kunnen niet door elkaar heen worden gebruikt.

tatieve kankerrisicoschatting. Daarmee zijn deze studies niet geschikt als basis voor de bepaling van een maximaal toelaatbaar gehalte dimetridazol in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong.

Daarom is gekozen om in deze Front-Office risicobeoordeling gebruik te maken van de Threshold of Toxicological Concern (TTC)-benadering. Voor genotoxisch carcinogenen of stoffen met een 'structural alert' voor genotoxiciteit wordt een TTC van 0,15 µg/dag voor een volwassene van 60 kg gehanteerd, overeenkomend met 0,0025 µg/kg lg/dag (EFSA-WHO 2016). Dit wil zeggen dat de dagelijkse blootstelling aan een (mogelijk) genotoxische stof maximaal 0,0025 µg/kg lg mag zijn.

De vraagstelling is wat het maximale gehalte dimetridazol mag zijn in producten van dierlijke oorsprong. Echter, op basis van het antwoord op "vraagstelling 1" wordt in deze beoordeling voor het bepalen van een schatting van maximaal toelaatbare gehalten uitgegaan van de som van dimetridazol en HMMNI en niet uitsluitend dimetridazol zelf. Dat is ook in lijn met het markerresidu vastgesteld door AVPMA (2007).

Bij de berekening van het maximaal toelaatbare gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI in producten van dierlijke oorsprong is gebruik gemaakt van de 'food basket' welke EMA ook hanteert bij de afleiding van Maximale Residu Limieten (EMA 2005). Tabel 4 presenteert de consumptiegetallen voor de hoofdcategorieën vlees, melk en eieren.

Tabel 4. Consumptiegetallen voor melk, vlees en eieren, uitgaande van de EMA 'food basket' (EMA 2005).

Product	Consumptie g/dag
Vlees	300
Melk	1500
Eieren	100

Conform de EMA-aanpak (EMA, 2005), wordt er tevens vanuit gegaan dat alle metabolieten bijdragen aan de toxiciteit van de stof. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de vaststelling van de maximale toelaatbare gehalten aan gemeten markerresidu. Zoals bij de beantwoording van vraag 1 is aangegeven, is het aanbevolen markerresidu de som van dimetridazol en de belangrijkste metaboliet HMMNI. De ratio van deze markerresiduen ten opzichte van de totale hoeveelheid residu dient dus geschat te worden. Er zijn alleen gegevens bekend voor varken. Zoals in tabel 2 is te zien, is deze ratio voor vlees van varken ca. 40% (0,5 (dimetridazol) + 40,2 (HMMNI)). Voor vlees van andere species (rund, kip, kalkoen, paard) zijn geen data beschikbaar om een species-specifieke ratio voor vlees af te leiden. Dit geldt ook voor koemelk en kippeneieren. In afwezigheid van species- en weefselspecifieke data, zal voor vlees van rund, kip, kalkoen en paard, koemelk en kippeneieren de ratio dimetridazol + HMMNI/totaal residu gebaseerd worden op de data van vlees van varken d.w.z. 0,4.

Bij de berekeningen van het maximaal toelaatbare gehalte wordt, afwijkend van de EMA-aanpak, geen rekening gehouden met gelijktijdige consumptie van vlees, melk en eieren per dag. De stof is niet toegelaten voor gebruik. De data van de Nationale monitoringsprogramma's van de EU-lidstaten (2008-2015), zoals gepresenteerd in tabel 1, laten zien dat er in 8 jaar slechts 7 positieve resultaten gemeld zijn voor dimetridazol (zie hierboven bij "Dimetridazol in matrices en/of weefsels"). Gezien het sporadisch voorkomen zou het dan ook uiterst conservatief zijn om aan te nemen dat alle vlees, melk en eieren welke dagelijks geconsumeerd worden gecontamineerd zouden zijn met dimetridazol.

De EMA gaat bij het vaststellen van MRLs uit van een volwassene van 60 kg en een conservatieve food basket. Deze aanpak, inclusief de consumptie van 1500 g (1,5 liter) melk, wordt ook conservatief genoeg geacht voor kinderen (EMA, 2002).

Uitgaande van de TTC voor genotoxisch carcinogenen mag de maximale humane blootstelling totaal dimetridazol(metaboliet) 0,15 µg/dag bedragen. De hoeveelheid totaal dimetridazol(metaboliet) van 0,15 µg is de hoeveelheid dimetridazol(metaboliet) die aanwezig mag zijn in 300 g vlees, of 1500 g melk of 100 g eieren. Dit resulteert in maximale gehalten totaal dimetridazol(metaboliet) van 0,5 µg/kg vlees, 0,1 µg/kg melk, en 1,5 µg/kg eieren. Markerresidu dimetridazol en HMMNI maken zoals aangenomen (zie boven) 40% uit van het totaal residu wat resulteert in maximaal toelaatbare gehalten dimetridazol+HMMNI van 0,2 µg/kg voor vlees, 0,04 µg/kg voor melk en 0,6 µg/kg voor eieren.

Tabel 5 presenteert het berekende maximaal toelaatbare gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI in producten van dierlijke oorsprong op basis van de EMA 'food basket'³.

Tabel 5. Maximale gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI in producten van dierlijke oorsprong; berekend op basis van de EMA 'food basket'.

Dierlijk product	Maximaal toelaatbaar gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI (µg/kg)
Vlees	0,2
Melk	0,04
Eieren	0,6

Opgemerkt dient te worden dat de berekening van het maximaal toelaatbaar gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI verschillende onzekerheden bevat:

- *Markerresidudata*: de berekening is, conform de EMA-methode, gecorrigeerd voor de ratio dimetridazol+HMMNI/totaal residu. Op basis van de beschikbare residudata kon voor vlees van varken een ratio dimetridazol+HMMNI/totaal residu afgeleid worden (0,4). Echter, voor vlees van andere species (waaronder rund, paard, kalkoen en kip), koemelk en kippeneieren kon, omdat de benodigde data niet beschikbaar waren, geen ratio afgeleid worden. In afwezigheid van species- en weefsel-specifieke data is aangenomen dat de factor van 0,4 ook van toepassing is op vlees en andere matrices van andere species. Dit brengt een onzekerheid met zich mee, waarvan onbekend is of dit tot een onder- dan wel overschatting leidt van het berekende maximale toelaatbare gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI in dierlijke producten. Tevens, wordt er volgens deze aanpak ook van uitgegaan dat alle metabolieten genotoxisch zijn. Dit kan leiden tot een overschatting van het risico en daarmee tot een te lage schatting voor een maximaal toelaatbaar gehalte voor de som van dimetridazol en HMMNI.
- *Toxiciteitsdata*: de berekening is niet gebaseerd op stofspecifieke data, maar gebaseerd op een generieke Threshold of Toxicological Concern.

³ Indien de berekeningen gebaseerd waren op de data van de Voedselconsumptiepeiling (VCP) in plaats van op de EMA 'food basket', zou dit resulteren in minder conservatieve maximaal toelaatbare gehalten. Uitgaande van P95 consumptie van vlees, melk en eieren van respectievelijk 264, 850 en 135 g/dag voor volwassenen (19-69 jaar; [VCP-basis 2007-2010](#)) zou het maximaal toelaatbaar gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI voor vlees, melk en eieren respectievelijk 0,23, 0,07 en 0,44 µg/kg bedragen.

Conclusies

Vraag 1:

Op basis van de beschikbare informatie van Europese referentielaboratoria wordt aanbevolen spier, plasma/serum of melk te bemonsteren.

Vraag 2:

Dimetridazol wordt intensief gemetaboliseerd. Voor dimetridazol moet in de berekening van een maximaal toelaatbaar gehalte rekening worden gehouden met de aanwezigheid van een belangrijke en mogelijk ook toxische metaboliet 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole (HMMNI). Dimetridazol is mogelijk genotoxisch en carcinogeen. Op basis van de Threshold of Toxicological Concern voor genotoxisch carcinogenen en de EMA 'food basket' kunnen de onderstaande maximaal toelaatbare gehalten worden berekend:

Dierlijk product	Maximaal toelaatbaar gehalte van de som van dimetridazol en HMMNI ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Vlees	0,2
Melk	0,04
Eieren	0,6

Opgemerkt wordt dat de berekende gehalten in deze tabel lager zijn dan de door de Europese referentielaboratoria aanbevolen concentratie, die de chemische analysemethode minimaal moet kunnen aantonen voor handhaving (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Referenties

APVMA (2007). The reconsideration of registrations of products containing dimetridazole and their associated approved labels. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority. <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15036-dimetridazole-final-report.pdf>

Commission Decision 2002/657 Beschikking van de commissie van 12 augustus 2002 ter uitvoering van Richtlijn 96/23/EG van de Raad wat de prestaties van analysemethoden en de interpretatie van resultaten betreft. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen L221/8, 17-08-2018. <https://publications.europa.eu/nl/publication-detail/-/publication/ed928116-a955-4a84-b10a-cf7a82bad858/language-nl>

CRL (2007) CRL Guidance paper (7 december 2007). CRLs view on state of the art analytical methods for national residue control plans. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/crlguidance2007.pdf>

EFSA-WHO (2016). Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. European Food Safety Authority and World Health Organization. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006>

EMA (1996a). MRL summary report (1). Dimetridazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013881.pdf

EMA (1996b). MRL summary report (2). Dimetridazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013883.pdf

EMA (1996c). MRL summary report (3). Dimetridazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013885.pdf

EMA (1996d). MRL summary report (1). Ronidazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015834.pdf

EMA (1996e). MRL summary report (2). Ronidazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015835.pdf

EMA (1997). MRL summary report (3). Metronidazole. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

EMEA/MRL/173/96-final

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015087.pdf

EMA (2002). Position Paper on the establishment of MRLs for milk considering the daily intake by children. EMEA/CVMP/391/02-Final-corrigendum.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004536.pdf

EMA, Volume 8. Notice to applicants and Guideline. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. The rules governing medicinal products in the European Union. October 2005

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005_en.pdf

EU (2001). Commission Regulation (EC) No 2205/2001 of 14 November 2001 amending Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs as regards withdrawal of the authorisation of certain additives. Official Journal of the European Communities. L 297/3 November 15th 2001.

JECFA (1989). FAO Food and Nutrition paper 41/2.

Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Prepared by the 34th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

<http://www.fao.org/3/a-t0292e.pdf>

JECFA (1990). WHO Food Additives Series 25.

Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Prepared by the 34th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je03.htm>

Polzer (2004) Polzer J., Stachel C., Gowik P., Treatment of turkeys with nitroimidazoles; Impact of the selection of target analytes and matrices on an effective residue control, Analytica Chimica Acta 521 (2004) 189-200

SCAN (2000). Opinion of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of Dimetridazole in animal feedingstuffs.

https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed_additives_rules_scan-old_report_out51.pdf

VCP-basis 2007-2010.

https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Tabellen_grafieken/Leefstijl_Voeding/VCP/Basis_2011/VCP_2007_2010_Deel_1_Voedingsmiddelen_EPIC_Soft_groepen/Download/VCP_2007_2010_Deel_1_Voedingsmiddelen_EPIC_Soft_groepen.org

, website geraadpleegd dd 16 maart 2018.