



**Aan de Inspecteur-Generaal van de NVWA
Aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit**

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon
risicobeoordeling@nvwa.nl

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Risicobeoordeling coumatetralyl in producten van dierlijke oorsprong

1 Aanleiding

In 2023 is in het kader van het Nationaal Plan Residuen (NPR) twee keer coumatetralyl aangetroffen in kalfslever. In beide gevallen was de concentratie boven de wettelijke norm (MRL¹) van 0,01 mg/kg voor deze stof in lever.

Coumatetralyl is de werkzame stof in het anticoagulente rodenticide Racumin Foam, dat in Nederland is toegelaten voor de bestrijding van huismuizen.

Uit inspectie door de Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA) op de veehouderijen waarvan de betreffende kalveren afkomstig waren, bleek dat het middel Racumin Foam onjuist was toegepast. Het betrof twee verschillende veehouderijen en twee verschillende plaagdierbestrijders.

Naar aanleiding van het bovenstaande heeft de directie Handhaven van de NVWA een aantal vragen gesteld aan bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO). Nadat de eerste casus werd opgeschaald naar een incident, kwamen daar vragen bij. Omwille van de leesbaarheid van dit advies, zijn de vragen hieronder gegroepeerd naar onderwerp:

1. Is op basis van de bevindingen uit het NPR iets te zeggen over hoe wijdverbreid het probleem is (dat dieren mogelijk gecontamineerd zijn met coumatetralyl)?
2. Hoe groot moet de steekproef per koppel dieren zijn om op basis van analyseresultaten een uitspraak te kunnen doen over de aanwezigheid van coumatetralyl in de dieren wanneer monsters genomen worden van dieren van risicovolle bedrijven?
3. Moeten monsters genomen worden van varkenshuid?
4. Leidt consumptie van kalfslever of -vlees besmet met coumatetralyl tot een risico voor de gezondheid van de consument?
5. Leidt consumptie van kalfslever besmet met coumatetralyl tot een risico voor de gezondheid van honden en katten?
6. Is het mogelijk met een berekening aan te geven hoe lang na blootstelling de concentraties van coumatetralyl in lever of vlees van blootgestelde (nog levende) landbouwhuisdieren onder de maximale residu limiet (MRL) zakken?

¹ Een maximum residu limiet (MRL) is het wettelijk toegestane maximumgehalte van een stof (i.e. een werkzame stof uit gewasbeschermingsmiddelen, biociden of diergeneesmiddelen) dat in producten van dierlijke of plantaardige oorsprong mag zitten.

7. Leidt het uitrijden van mest besmet met coumatetralyl op grasland tot risico's voor de gezondheid van vee of de consument, als gevolg van het eten van het betreffende gras/hooi door vee?
8. Leidt het uitrijden van mest besmet met coumatetralyl op grasland tot risico's voor het milieu (i.e. uitspoeling in de sloot)?

2 Afbakening

Na de eerste MRL overschrijding van coumatetralyl in kalfslever heeft de directie Handhaven vragen gesteld over risico's voor de consument door het eten van kalfslever of -vlees, over de tijd die nodig was om concentraties in levende dieren te laten zakken tot onder de MRL en over de risico's voor mens, huisdieren, grasetend vee en milieu als gevolg van uitrijden van met coumatetralyl gecontamineerde mest. Tijdens de inspecties bij risicovolle bedrijven werd BuRO gevraagd hoeveel monsters genomen moesten worden in het kader van vrijgave van bedrijven. Vlak na blokkade van de veebedrijven heeft BuRO een (concept) quickscan uitgebracht, met antwoorden op de vragen over risico's, op basis van de informatie die op dat moment beschikbaar was. Nadat binnen het NPR een tweede overschrijding van de MRL gevonden werd en deze gerelateerd bleek te zijn aan een tweede plaagdierbestrijder, werd gevraagd hoe groot de omvang van het probleem, dat dieren werden blootgesteld aan coumatetralyl, was. Ook werd op basis van ogenschijnlijk nieuwe informatie van het bedrijfsleven een vraag gesteld over de noodzaak om monsters te nemen van varkenshuid, die verwerkt wordt tot spek. Ondertussen werden van dieren van risicovolle bedrijven monsters genomen voor analyse van coumatetralyl in vlees en lever. De resultaten van deze analyses maakten een meer accurate risicobeoordeling voor mensen mogelijk en het oorspronkelijke quickscan advies kon worden geactualiseerd middels het huidige advies.

3 Aanpak

Om antwoord te geven op de vragen omtrent veiligheid van mens, huisdieren, grasetend vee en milieu heeft BuRO een risicobeoordeling uitgevoerd volgens de vier stappen van de risicobeoordeling zoals gedefinieerd in de Codex Alimentarius. De vragen over probleemomvang en steekproefgrootte zijn hierbij meegenomen als onderdeel van de blootstellingschatting.

- Voor de risicobeoordeling is gebruik gemaakt van de Europese beoordelingsdossiers van de werkzame stof coumatetralyl en het product Racumin Foam, van beoordelingsdossiers van andere anticoagulente stoffen en van informatie beschikbaar op de website van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum² (NVIC). Ook is literatuur gezocht in PubMed en Scopus.
- BuRO heeft een statistische analyse uitgevoerd om de probleemomvang te schatten. De uitslagen van monsters die genomen waren in het kader van het NPR van 2023 vormden de basis van deze analyse. Het uitgangspunt was het aantal monsters waarin coumatetralyl boven de MRL werd aangetroffen als deel van het totale aantal genomen monsters.
- Om de steekproefgrootte te bepalen, heeft BuRO gebruik gemaakt van het model Freedom from disease. In dit model wordt de steekproefgrootte bepaald als functie van de grootte van het betreffende koppel en een gekozen bovengrens voor de prevalentie van voorkomen van coumatetralyl in het koppel.

² <https://www.vergiftigingen.info>, geraadpleegd 6 november 2023.

- Op basis van halfwaardetijden van coumatetralyl en andere anti-coagulente rodenticiden is berekend hoe lang het duurt voor een bepaalde concentratie in de lever van een levend dier daalt tot het niveau van de MRL.

Ter beantwoording van de vragen over effecten voor mens, huisdieren, grasetend vee en/of milieu door contaminatie van water en gras als gevolg van het uitrijden van gecontamineerde mest is in de toelatingsbeoordelingen en bijbehorende richtsnoeren gezocht naar methoden om blootstelling na uitrijden van mest te berekenen.

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de gebruikte methoden wordt verwezen naar de onderbouwing van dit advies.

4 Bevindingen

4.1 Gevareninventarisatie

- Coumatetralyl is in Nederland toegelaten als werkzame stof in het rodenticide Racumin Foam. Voor deze stof is geen specifieke MRL voor levensmiddelen of diervoeders afgeleid en daarom geldt de standaard waarde van 0,01 mg/kg (conform artikel 18 van Verordening 396/2005³).

4.2 Gevarenkarakterisatie

- Coumatetralyl wordt na orale blootstelling snel en efficiënt geabsorbeerd door ratten en kan accumuleren in de lever. Over het algemeen is excretie van coumatetralyl langzaam, met halfwaardetijden van 36 uur na herhaalde orale blootstelling van ratten en respectievelijk 15,8 en 55 dagen uit levers van muizen en ratten na enkelvoudige orale dosering. Uit data van rattenlevers blijkt dat de uitscheiding van coumatetralyl bifasisch is, waarbij de langzame fase (met halfwaardetijd 55 dagen) voorafgegaan wordt door een snellere fase. In tegenstelling tot een aantal andere anticoagulente rodenticiden, is coumatetralyl bij lichaamsrelevante pH (>6) niet lipofiel.
- Coumatetralyl is een anticoagulente stof en werkt als antistollingsmiddel, wat leidt tot verlenging van de bloedstollingstijd en bloedingen. De stof wordt beschouwd als reprotoxisch op basis van de bekende effecten van de structureel en mechanistisch vergelijkbare stof warfarine.
- Voor coumatetralyl zijn bij de beoordeling van de werkzame stof geen acute reference dose (ARfD)⁴ of acceptabele dagelijkse inname (ADI)⁵ afgeleid, maar wel een acceptable exposure level (AEL)⁶ voor zowel acute als voor subchronische systemische blootstelling. Deze kunnen echter niet direct vergeleken worden met de concentratie in voedsel, omdat ze gecorrigeerd zijn voor orale absorptie. Daarom heeft BuRO gezondheidkundige grenswaarden voor acute blootstelling en chronische

³ Verordening (EG) Nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad van 23 februari 2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EG van de Raad

⁴ ARfD is een schatting voor de hoeveelheid van een stof in voedsel die iemand binnen 24 uur kan innemen zonder noemenswaardige gezondheidseffecten.

⁵ ADI is een schatting van de hoeveelheid van een stof die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven zonder merkbaar effect op de gezondheid.

⁶ AEL is een schatting van de hoeveelheid van een stof in de bloedcirculatie die binnen 24 uur (acuut) of over langere tijd niet leidt tot gezondheidseffecten.

blootstelling afgeleid op basis van dezelfde toxicologische data (i.e. de NOAEL⁷ uit een teratogeniteitsstudie voor de ARfD en de NOAEL uit een 16-weken studie met herhaalde dosering voor de ADI), maar zonder de correctie voor orale blootstelling. De gebruikte veiligheidsfactoren (300) zijn gelijk aan die zijn gebruikt voor de AELs, maar voor de gezondheidkundige grenswaarde voor chronische blootstelling is een extra veiligheidsfactor van twee gebruikt om te extrapoleren van subchronische naar chronische blootstelling. De voorgestelde ARfD is 0,042 µg/kg lichaamsgewicht; de voorgestelde ADI is 0,011 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

- Coumatetralyl is niet persistent in bodem, maar informatie over afbraaksnelheden in mest of gras is niet beschikbaar. Met een adsorptiecoëfficiënt (K_{oc} ⁸) van 301 L/kg kan uitspoeling naar grondwater niet worden uitgesloten. Bioconcentratie in waterorganismen wordt niet verwacht. Waterorganismen zijn veel gevoeliger voor de effecten van coumatetralyl dan bodemorganismen. De veilige concentratie in oppervlaktewater is gelijk aan de toelatingsnorm van 0,1 µg/L. Deze is afgeleid van de NOEC⁹ uit een verlengde acute toxiciteitstest met vissen en een veiligheidsfactor van 50.

4.3 Blootstellingsschatting

- Binnen het NPR zijn in 2023 twee MRL overschrijdingen in kalfslever gevonden, op verschillende tijdstippen, die te relateren waren aan twee verschillende veehouderijen en twee verschillende plaagdierbestrijders. In 2023 zijn binnen het NPR 114 monsters van kalfslever genomen. Een statistische analyse van de data over 2023 levert een schatting dat ongeveer 2% van alle voor de slacht aangeboden kalveren een concentratie coumatetralyl in de lever heeft die hoger is dan de MRL. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van deze schatting is 0,1-6,6%. Niet voor alle diersoorten kan een zinvolle schatting worden gemaakt vanwege de beperkte steekproefgrootte voor deze diersoorten. Voor enkele diersoorten anders dan kalveren kan een statistische bovengrens geschat worden van het percentage gecontamineerde dieren. Voor vleeskuikens, runderen ouder dan één jaar en varkens is dit (97,5%-betrouwbaarheidsgrens) respectievelijk 4,6%, 10,2% en 12,4%. De verschillen tussen de diersoorten zijn het gevolg van de verschillen in steekproefgroottes die in 2023 genomen zijn.
- Het aantal monsters dat genomen moet worden hangt af van de grootte van het koppel, de prevalentie van MRL overschrijding en de gewenste (statistische) zekerheid. Om met 95% zekerheid aan te tonen dat de prevalentie lager is dan 10%, moeten volgens het Freedom from disease model monsters worden genomen van 25 dieren uit een koppel van 100 dieren en van 29 dieren uit een koppel van 5000 dieren. Het aantal monsters neemt toe met grotere koppels en lagere prevalentie: bij een prevalentie van 2% neemt het aantal monsters van dieren toe tot 78 dieren uit een koppel van 100 dieren en tot 147 dieren uit een koppel van 5.000 dieren. Een prevalentie van 2% valt met de monsteraantallen

⁷ De NOAEL is de dosering waarbij geen nadelige effecten optreden (No Observed Adverse Effect Level).

⁸ De adsorptiecoëfficiënt is de ratio tussen de concentratie van de stof dat gebonden is aan bodem en de concentratie in bovenstaand water, bepaald in een adsorptietest.

⁹ NOEC is de concentratie waarbij geen effecten optreden in een toxiciteitstest met waterorganismen (No Observed Effect Concentration).

- volgens de in de praktijk gangbare $\sqrt{n} + 1$ methode niet uit te sluiten (er zouden 11 uit 100 en 72 uit 5.000 dieren bemonsterd worden).
- Monsters voor analyse door Wageningen Food Safety Research (WFSR) werden genomen van levers en vlees van kalveren en varkens van bedrijven waar blootstelling van de dieren aan coumatetralyl niet uitgesloten kon worden (de zogenaamde risicovolle bedrijven). Monsternamen werden uitgevoerd door de directie Keuren van de NVWA. Analyse van huidmonsters was niet nodig omdat coumatetralyl accumuleert in de lever en niet in de (vetrijke) huid.
 - In risicogericht genomen monsters werd coumatetralyl wel in lever maar niet in vlees van kalveren en varkens aangetroffen. De kwantificatiegrens (LOQ) was 2 µg/kg. In levers van 53 kalveren werd coumatetralyl vijf keer aangetroffen, in concentraties variërend van 2,4 µg/kg tot 17 µg/kg. In levers van 36 varkens werd coumatetralyl 15 keer aangetroffen; concentraties varieerden van 2,1 tot 52 µg/kg.
 - Op basis van upper bound concentraties zijn de 95^{ste} percentiel concentraties 9,2 µg/kg in kalfslever en 8,7 µg/kg in varkenslever; gemiddelde concentraties zijn 4,2 µg/kg in kalfslever en 4,8 µg/kg in varkenslever.
 - De coumatetralylinname door eenmalige (acute) consumptie van een grote portie kalfs- of varkenslever met een hoge concentratie coumatetralyl varieert tussen 0,051 en 0,074 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen en tussen 0,029 en 0,035 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen.
 - De coumatetralylinname door dagelijkse (chronische) consumptie van een gemiddelde portie kalfs- of varkenslever met een gemiddelde concentratie coumatetralyl varieert tussen 0,0008 en 0,0012 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen en tussen 0,0008 en 0,0009 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen.
 - Concentraties van coumatetralyl in mest, oppervlaktewater (sloot) of gras zijn niet bekend. Dit maakt dat de blootstelling van vee en waterorganismen aan coumatetralyl niet berekend kan worden.

4.4 Risicokarakterisatie

- Voor volwassenen is de coumatetralylinname bij eenmalige consumptie en bij dagelijkse consumptie gedurende langere periode niet hoger dan de gezondheidkundige grenswaarde.
- Voor kinderen is de coumatetralylinname bij eenmalige hoge consumptie van gecontamineerde kalfs- of varkenslever met een hoge concentratie hoger dan de gezondheidkundige grenswaarde. Bij dagelijkse consumptie van een gemiddelde hoeveelheid lever met een gemiddelde concentratie gedurende langere periode door kinderen wordt geen overschrijding van de gezondheidkundige grenswaarde verwacht.
- Consumptie van kalfs- en varkensvlees levert geen risico op voor de consument omdat coumatetralyl niet boven de kwantificatiegrens is aangetroffen in kalfs- en varkensvlees.
- De berekende maximale veilige concentraties in rundvlees, varkensvlees, kip en eieren zijn lager dan de MRL als uitgegaan wordt van eenmalige consumptie door kinderen. De berekende maximale veilige concentratie in melk is lager dan de MRL voor zowel eenmalige als dagelijkse consumptie,

door kinderen en volwassenen. Dit betekent dat de MRL de gezondheid van de consument mogelijk niet beschermt.

- De maximale hoeveelheid kalfs- of varkenslever die eenmalig door gezelschapsdieren gegeten kan worden is 114-121 gram voor honden en 18-19 gram voor katten; bij dagelijkse consumptie dalen deze hoeveelheden naar 57-65 gram voor honden en 9,2-10 gram voor katten. Deze porties zijn niet onrealistisch groot, en een risico voor honden en katten kan daarom niet worden uitgesloten.
- Op basis van halfwaardetijden in ratten en muizen varieert de berekende tijd die nodig is om de hoogst gemeten concentratie coumatetralyl (72 µg/kg) in een levend dier te laten dalen tot het niveau van de MRL, tussen 45 en 997 dagen, afhankelijk van de gebruikte halfwaardetijd.
- Het risico voor waterorganismen en grasetende dieren die blootgesteld worden aan coumatetralyl na het uitrijden van gecontamineerde mest kan niet gekarakteriseerd worden. Hetzelfde geldt voor het risico voor consumenten die vlees eten van grasetende dieren die met coumatetralyl gecontamineerd gras of hooi eten. De benodigde gegevens over blootstelling zijn niet beschikbaar.

4.5 Onzekerheden in de risicobeoordeling

- De statistische analyse van de prevalentie waarin coumatetralyl boven de MRL wordt aangetroffen in kalveren of ander vee is gebaseerd op de data van het NPR in 2023. De geschatte prevalenties zijn afhankelijk van de monsteraantallen en het aantal monsters dat negatief was. De meest waarschijnlijke prevalentie voor kalveren is 2%, maar het betrouwbaarheidsinterval (0,1-6,6%) geeft aan dat deze schatting een behoorlijke onzekerheid bevat.
- De conclusie dat de coumatetralylinname voor kinderen bij eenmalige hoge consumptie van gecontamineerde kalfs- of varkenslever met een hoge concentratie hoger is dan de gezondheidskundige grenswaarde, is gebaseerd op een hoge consumptie van rund- of varkensvlees. Dit is een conservatieve benadering voor de consumptie van kalfs- of varkenslever, waardoor de blootstelling, en daarmee het risico, mogelijk is overschat.
- Bij dagelijkse consumptie van kalfs- en varkenslever over langere periode wordt voor kinderen en volwassenen geen risico verwacht. Door het ontbreken van consumptiedata voor lever is deze beoordeling gebaseerd op consumptiedata voor vlees. Deze geven naar verwachting een overschatting van de blootstelling, omdat het niet aannemelijk is dat (onbewerkt) orgaanvlees over langere tijd evenveel gegeten wordt als ander vlees. Voor langdurige consumptie is daarom gebruik gemaakt van gemiddelde consumptiehoeveelheden en niet van hoge consumptiehoeveelheden. Deze zijn naar verwachting nog steeds conservatief en zullen de inname van coumatetralyl door consumptie van kalfs- of varkenslever op lange termijn overschatten. Hierdoor is het risico mogelijk overschat.
- Vanwege het ontbreken van voedselconsumptiedata voor geitenvlees zijn geen berekeningen gemaakt voor veilige concentraties in geitenvlees. Aangenomen wordt dat de berekende veilige concentraties in rundvlees ook gelden voor geitenvlees. Dit is waarschijnlijk een conservatieve aanname, omdat niet verwacht wordt dat de consumptie van geitenvlees hoger is dan de consumptie van rundvlees.

- De berekende maximale coumatetralylconcentraties in voedselproducten zijn voor dagelijkse (chronische) blootstelling in de meeste gevallen hoger dan die voor eenmalige (acute) blootstelling. Dit is het gevolg van het grote verschil tussen eenmalige (hoge) en dagelijkse (gemiddelde) consumptiehoeveelheden. In de berekening van maximale concentraties in voedselproducten is geen rekening gehouden met consumptie van verschillende gecontamineerde producten tegelijk. Dit wordt ondersteund door het feit dat blootstelling van leghennen en melkvee kon worden uitgesloten; melk en eieren waren niet gecontamineerd.
- Een aantal berekende maximale coumatetralylconcentraties ligt onder de MRL. De berekening is echter gebaseerd op conservatieve aannames met betrekking tot voedselconsumptie, waardoor de maximale coumatetralylconcentraties mogelijk onderschat zijn.
- De berekening van de tijd die nodig is om een bepaalde startconcentratie te laten dalen tot het niveau van de MRL is gebaseerd op halfwaardetijden bij ratten en muizen, omdat er geen data voor landbouwhuisdieren zijn. Ook is geen rekening gehouden met groeiverdunning, die wel relevant kan zijn bij opgroeiende dieren. Deze aannames maken de berekeningen erg onzeker; het is niet te zeggen of de berekende tijden voor verlaging van de concentratie tot aan de MRL een overschatting of een onderschatting van de daadwerkelijk benodigde tijd voorstellen.
- Om het risico voor milieu te kunnen beoordelen zijn gegevens over blootstelling nodig. In de toelatingsbeoordeling is de route via uitrijden van mest niet meegenomen. De milieurisicobeoordeling beperkt zich daar tot blootstelling via afvalwater (i.e. het afspoelen van het rietje op de spuitbus na gebruik) en via ratten die na contact met het product naar buiten lopen (i.e. urine en feces maar ook karkassen). De daadwerkelijke praktijk van schoonmaken van stallen, het verdwijnen van (dode) muizen en ratten in de mestput en het uitrijden van mest is niet meegenomen. Als gevolg daarvan kan de huidige situatie, die het gevolg is van incorrecte toepassing, niet worden vergeleken met de verwachte blootstelling bij correct gebruik.

5 Conclusie

In 2023 zijn binnen het NPR twee MRL overschrijdingen in kalfslever gevonden die te relateren waren aan twee verschillende veehouderijen en twee verschillende plaagdierbestrijders. Op basis van een statistische analyse is een prevalentie van overschrijding van de MRL in levers van kalveren van ca. 2% aannemelijk. Een hogere prevalentie valt op basis van de huidige monsteraantallen echter niet uit te sluiten (tot maximaal 6,6% voor kalveren en 12,4% voor varkens). Bij een koppelgrootte van 5000 dieren kan een prevalentie van 2% met de gangbare methode ($\sqrt{n} + 1$) niet worden uitgesloten. Dit kan wel als monsters genomen worden volgens het Freedom from disease model, waarbij het aantal te nemen monsters niet alleen afhankelijk is van de grootte van het koppel, maar ook van de prevalentie die moet worden uitgesloten en de gewenste zekerheid. Risicogericht genomen monsters van levers van varkens en kalveren bevatten coumatetralyl in concentraties boven de kwantificatiegrens (vijf van 53 monsters in kalfslever en 15 van 36 monsters in varkenslever) en in een aantal gevallen boven de MRL (één monster voor zowel kalfs- als varkenslever). Dit was het gevolg van blootstelling van vee aan het middel Racumin Foam, dat incorrect was toegepast. Vanwege gebrek aan informatie over afbraak van coumatetralyl in

(levende) kalveren en varkens is niet duidelijk hoe lang de stof in levende dieren aanwezig blijft. Het is daarom van belang om monsters te blijven nemen om de aanwezigheid van coumatetralyl te monitoren. Evenzo is toezicht belangrijk op het correct gebruik van rodenticiden zoals Racumin Foam in stallen, omdat de stoffen uit rodenticiden niet in de voedselketen terecht mogen komen.

De beoordeling van de risico's voor het milieu als gevolg van het uitrijden van mest met residuen van rodenticiden zoals coumatetralyl wordt momenteel niet meegenomen in de toelatingsbeoordeling voor product type 14 (rodenticiden). Residuen van rodenticiden kunnen echter ook bij correct gebruik wel in de mestput terecht komen, bijvoorbeeld door schoonmaken van de stal of via kadavers van muizen en ratten.

6 Beantwoording van de vragen

Op basis van deze risicobeoordeling kunnen de gestelde vragen als volgt worden beantwoord.

- 1. Is op basis van de bevindingen uit het NPR iets te zeggen over hoe wijdverbreid het probleem is (dat dieren gecontamineerd zijn met coumatetralyl)?*

Binnen het NPR zijn in 2023 twee MRL overschrijdingen gevonden die te relateren waren aan twee verschillende veehouderijen en twee verschillende plaagdierbestrijders. Op basis van de bevindingen in de aselekt genomen monsters van levers binnen het NPR van 2023 schat BuRO met hulp van statistiek dat de prevalentie van kalveren met een coumatetralylconcentratie hoger dan de MRL maximaal 6,6% is. Een prevalentie van 2% is het meest aannemelijk; dit komt overeen met ongeveer 30,000 kalveren per jaar. Voor runderen ouder dan één jaar oud wordt geschat dat maximaal 10,2% gecontamineerd is met coumatetralyl; voor vleeskuikens en varkens is dat respectievelijk 4,6% en 12,4%. Deze schattingen zijn afhankelijk van de monsteraantallen uit 2023; naarmate meer informatie beschikbaar is, zullen deze wijzigen. Hiervoor is monstername nodig.

- 2. Hoe groot moet de steekproef per koppel dieren zijn om op basis van analyseresultaten een uitspraak te kunnen doen over de aanwezigheid van coumatetralyl in de dieren wanneer monsters genomen worden van dieren van risicovolle bedrijven?*

Om met een bepaalde zekerheid te kunnen bepalen of coumatetralyl in dieren aanwezig is, kunnen monsters genomen worden volgens het Freedom from disease model. In dit model hangt de steekproefgrootte af van de prevalentie in het koppel die moet worden uitgesloten, het aantal dieren in het koppel en de gewenste zekerheid waarmee een uitspraak gedaan moet worden. Om met 95% zekerheid aan te tonen dat de prevalentie in het koppel kleiner is dan 10%, moeten bij een koppel van 100 dieren 25 monsters genomen worden en bij een koppel van 1000 dieren 29 monsters. Om met dezelfde zekerheid aan te tonen dat de prevalentie kleiner is dan 2%, moeten 78 dieren bemonsterd worden als het koppel bestaat uit 100 dieren of 147 dieren als het koppel bestaat uit 5000 dieren. De in de praktijk veelgebruikte vuistregel om $\sqrt{n} + 1$ dieren te bemonsteren, waarbij n het aantal dieren in het koppel is, is niet

gebaseerd op een statistisch onderbouwde methode en geeft geen zekerheid over het deel van de dieren dat wel of niet gecontamineerd is. Bovendien kan een prevalentie van 2% met deze methode niet worden uitgesloten.

3. *Moeten monsters genomen worden van varkenshuid?*

Coumatetralyl is bij lichaamsrelevante pH niet lipofiel, in tegenstelling tot andere anticoagulente rodenticiden. De locatie van accumulatie is de lever. Daarom is het niet nodig om naast vlees- en levermonsters ook monsters te nemen van varkenshuid. Varkenshuid is vetrijk is en de stof hoopt zich daar niet op.

4. *Leidt consumptie van kalfsvlees of -lever besmet met coumatetralyl tot een risico voor de gezondheid van de consument?*

Op basis van de analyseresultaten in levers van 55 kalveren en 36 varkens kan geconcludeerd worden dat de consumptie van kalfs- of varkenslever met coumatetralyl niet leidt tot een risico voor de gezondheid van volwassenen. Dit geldt zowel voor eenmalige consumptie van kalfs- of varkenslever met een hoge concentratie als voor dagelijkse consumptie gedurende langere tijd van kalfs- of varkenslever met een gemiddelde concentratie.

Voor kinderen wordt de gezondheidkundige grenswaarde niet overschreden bij dagelijkse consumptie gedurende langere tijd. Eenmalige consumptie van kalfs- of varkenslever met een hoge concentratie door kinderen leidt wel tot overschrijding van de gezondheidkundige grenswaarde. Er is dus mogelijk een risico voor de gezondheid van kinderen. Mogelijke effecten zijn gevolgen van de verstoring van de bloedstolling, zoals een bloedneus, bloedend tandvlees, bloeditstoringen en/of bloed in urine en ontlasting.

Consumptie van kalfs- en varkensvlees is veilig omdat coumatetralyl in geen enkel monster van kalfs- en varkensvlees boven de kwantificatiegrens is aangetroffen.

De door BuRO berekende maximale veilige concentratie van coumatetralyl in melk is kleiner dan de MRL, ongeacht of melk eenmalig of dagelijks geconsumeerd wordt (0,45 µg/kg voor dagelijkse consumptie en 0,76 µg/kg voor eenmalige consumptie). Ook de meest kritische maximale veilige concentraties in vlees en eieren, berekend voor eenmalige consumptie door kinderen, zijn kleiner dan de MRL (7,6 µg/kg in rundvlees, 4,9 µg/kg in varkensvlees, 5,9 µg/kg in kip en 5,8 µg/kg in eieren). Dit betekent dat de MRL de gezondheid van de consument mogelijk niet beschermt. Coumatetralyl hoort echter niet in de voedselketen terecht te komen; dit gebeurt alleen bij incorrect gebruik. De MRL is niet bedoeld om risico's als gevolg van incorrect gebruik af te dekken. Daarom is aanpassing van de MRL niet aan de orde.

5. *Leidt consumptie van kalfslever besmet met coumatetralyl tot een risico voor honden en katten?*

Op basis van de analyseresultaten in levers van 55 kalveren en 36 varkens kan geconcludeerd worden dat de hoeveelheid lever die honden eenmalig

kunnen eten voordat de gezondheidkundige grenswaarde overschreden wordt, 114 gram voor kalfslever en 121 gram voor varkenslever is. Voor katten is dit 18 gram voor kalfslever en 19 gram voor varkenslever. Bij dagelijkse consumptie zijn de maximale veilige porties voor honden 65 gram voor kalfslever en 57 gram voor varkenslever, en voor katten 10 gram voor kalfslever en 9,2 gram voor varkenslever. Deze portiegroottes zijn niet onrealistisch groot. Een risico voor de gezondheid van honden en katten kan daarom niet worden uitgesloten.

6. *Is het mogelijk met een berekening aan te geven hoe lang na blootstelling de concentraties van coumatetralyl in lever of vlees van blootgestelde (nog levende) landbouwhuisdieren onder de maximale residu limiet MRL zakken?*

De berekende tijd die nodig is om de hoogst gemeten concentratie in levende dieren te laten dalen tot het niveau van de MRL varieert, afhankelijk de gebruikte halfwaardetijd, tussen 45 en 997 dagen. Dit is berekend op basis van halfwaardetijden in lever van ratten en muizen. De berekeningen zijn echter onzeker omdat niet duidelijk is in hoeverre de gebruikte halfwaardetijden gelden voor landbouwhuisdieren en omdat geen rekening is gehouden met groeiverdunning. Na de slacht zal de concentratie in lever of vlees niet meer afnemen, omdat er dan geen metabolisme meer optreedt.

7. *Leidt het uitrijden van mest besmet met coumatetralyl op grasland tot risico's voor de gezondheid van vee of de consument, als gevolg van het eten van het betreffende gras/hooi door vee?*

Deze route van blootstelling wordt niet meegenomen in de toelatingsbeoordeling en daarom is het niet mogelijk de huidige situatie te vergelijken met de verwachte, normale situatie. Deze vraag kan niet beantwoord worden.

8. *Leidt het uitrijden van mest besmet met coumatetralyl op grasland tot risico's voor het milieu (i.e. uitspoeling in de sloot)?*

Omdat er geen informatie is over de concentratie in het oppervlaktewater rond het betreffende bedrijf kan geen uitspraak worden gedaan over het risico voor het milieu.

7 Advies van BuRO

Aan de Inspecteur-Generaal van de NVWA

- Houd toezicht op het correct gebruik van rodenticiden zoals Racumin Foam in stallen. Neem monsters van kalfs- en/of varkenslever om de aanwezigheid van coumatetralyl uit te sluiten als blootstelling van dieren niet kan worden uitgesloten.
- Hanteer bij risicogerichte monsternamen voortaan steekproefgroottes volgens het model Freedom from disease in plaats van die volgens de $\sqrt{n} + 1$ regel. Dit advies heeft niet alleen betrekking op monsternamen in het kader van mogelijke contaminatie met coumatetralyl maar geldt als een algemeen advies.

Aan de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

- Vraag Ctgb en waar nodig ECHA om een beoordeling van de risico's voor het milieu als gevolg van het uitrijden van mest met residuen van rodenticiden zoals coumatetralyl.

Hoogachtend,

*Prof. Dr. Dick T.H.M. Sijm
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek*

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Inhoud

1	Aanleiding	1
2	Afbakening	2
3	Aanpak.....	2
4	Bevindingen.....	3
4.1	Gevareninventarisatie	3
4.2	Gevarenkarakterisatie	3
4.3	Blootstellingsschatting.....	4
4.4	Risicokarakterisatie.....	5
4.5	Onzekerheden in de risicobeoordeling	6
5	Conclusie.....	7
6	Beantwoording van de vragen	8
7	Advies van BuRO	11
	Onderbouwing	14
1	Inleiding	14
2	Gevareninventarisatie	16
3	Gevarenkarakterisatie	16
3.1	Mens & dier	17
3.1.1	Toxicokinetiek.....	17
3.1.2	Toxicodynamiek	18
3.1.3	Gezondheidskundige grenswaarde.....	20
3.2	Milieu.....	21
3.2.1	Veilige concentratie voor waterorganismen.....	22
4	Blootstellingsschatting.....	23
4.1	Probleemomvang.....	23
4.2	Bepalen van de steekproefgrootte	25
4.3	Blootstelling mens	27
4.3.1	Coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong	28
4.3.2	Consumptiegegevens.....	29
4.3.3	Maximale veilige consumptie van kalfslever	30
4.3.4	Maximale coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong.....	31
4.3.5	Inname van coumatetralyl door de consumptie van kalfsvlees en -lever en varkensvlees en -lever	33
4.4	Blootstelling hond en kat	35
4.4.1	Coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong	35
4.4.2	Consumptiegegevens.....	35

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

4.4.3	Maximale veilige consumptie van kalfslever	35
4.5	Afname van coumatetralylconcentratie in de tijd: berekening van tijd die nodig is om een concentratie te laten dalen tot de MRL	36
4.6	Milieu	37
5	Risicokarakterisatie	38
5.1	Mens, huisdieren & grasetend vee	38
5.2	Milieu	39
6	Onzekerheden in de risicobeoordeling	39
7	Referenties	42
	Bijlage 1. Coumatetralyl in varkenshuid (spek)	46
	Bijlage 2. Overzicht van halfwaardetijden voor rodenticiden die zijn toegelaten in Nederland	48
	Bijlage 3. Allometrische schaling voor afleiding van gezondheidskundige grenswaarden	54

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Onderbouwing

1 Inleiding

Vlees en andere dierlijke producten kunnen chemische stoffen bevatten die gevaarlijk zijn voor de gezondheid. De Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA) houdt toezicht op vlees en dierlijke producten door controles op chemische stoffen. Dit wordt gedaan volgens afspraken die zijn vastgelegd in het Nationaal Plan Residuen in producten van dierlijke oorsprong (NPR). Het NPR is een controleprogramma dat is gebaseerd op Europese Verordeningen (2017/625¹⁰, 2022/1644¹¹ en 2022/1646¹²), waarin aangegeven staat welke stoffen gecontroleerd moeten worden, wat de maximaal toegestane concentraties daarvan zijn in bepaalde producten, en hoe de controles worden uitgevoerd. Alle landen van de Europese Unie hebben zo'n programma, en binnen de EU-landen gelden dezelfde regels.

In een monster van een kalfslever is een concentratie van 0,028 mg coumatetralyl/kg aangetroffen. Dit monster was op 8 juni 2023 genomen in het kader van het NPR in producten van dierlijke oorsprong. De concentratie overschreed de wettelijke norm (maximale residu limiet (MRL¹³)). Omdat voor coumatetralyl geen specifieke MRL waarde is afgeleid, geldt de standaardwaarde van 0,01 mg/kg volgens Verordening (EG) nr. 396/2005¹⁴.

Op het bedrijf waarvan het betreffende kalf afkomstig was, is door de NVWA onderzoek gedaan. Hieruit is gebleken dat een plaagdierbestrijdingsbedrijf het bestrijdingsmiddel Racumin Foam op dit bedrijf onjuist heeft toegepast. Uit de boekhouding van het plaagdierbestrijdingsbedrijf bleek dat het bewuste middel in 2023 bij 79 veehouderijbedrijven in Nederland was toegepast. Hierbij ging het om bedrijven met rundvee (kalveren, vlees- en melkkoeien), varkens, geiten en kippen. De directie Handhaven van de NVWA heeft 49 van deze bedrijven (inclusief het bedrijf waar coumatetralyl boven MRL was aangetroffen in een kalfslever) aangemerkt als risicovol en geblokkeerd: van deze bedrijven mochten dieren en dierlijke producten niet worden afgevoerd. Bedrijven werden gezien als risicovol als op deze bedrijven recentelijk Racumin Foam was gebruikt en mogelijk blootstelling van dieren was opgetreden. Op basis van inspectiebevindingen van

¹⁰ Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen, tot wijziging en intrekking van de Verordeningen [...], Richtlijnen [...] en Besluit [...] (verordening officiële controles).

¹¹ Gedelegeerde Verordening (EU) 2022/1644 van de Commissie van 7 juli 2022 tot aanvulling van Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad met specifieke voorschriften voor de uitvoering van officiële controles op het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan.

¹² Uitvoeringsverordening (EU) 2022/1646 van de Commissie van 23 september 2022 betreffende eenvormige praktische regelingen voor de uitvoering van officiële controles met betrekking tot het gebruik van farmacologisch werkzame stoffen die als diergeneesmiddel of als toevoegingsmiddel voor diervoeding zijn toegelaten en van verboden of niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen en residuen daarvan, betreffende de specifieke inhoud van meerjarige nationale controleplannen en specifieke regelingen voor de opstelling daarvan.

¹³ Een maximum residu limiet (MRL) is het wettelijk toegestane maximumgehalte van een stof (i.e. een werkzame stof uit gewasbeschermingsmiddelen, biociden of diergeneesmiddelen) dat in producten van dierlijke of plantaardige oorsprong mag zitten.

¹⁴ Verordening (EG) nr. 396/2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EEC van de Raad.

de NVWA konden veel van de 49 geblokkeerde bedrijven direct vrijgegeven worden, omdat de dieren hier niet blootgesteld waren geweest aan het bestrijdingsmiddel. Dit betrof alle bedrijven met melkvee, geiten en kippen. De NVWA heeft vlees- en levermonsters genomen van kalveren en varkens van negen bedrijven waar blootstelling niet kon worden uitgesloten. Deze monsters werden geanalyseerd op coumatetralyl om te kunnen beoordelen of de dieren van deze bedrijven geschikt waren voor consumptie door de mens. Overigens zijn er geen meldingen geweest van sterfgevallen of andere gezondheidseffecten onder kalveren, varkens of ander vee als gevolg van blootstelling aan Racumin Foam.

Op 14 november 2023 is opnieuw coumatetralyl aangetroffen in een kalfslever. Dit monster was wederom genomen in het kader van het NPR. De concentratie was 0,072 mg/kg. Ook in dit geval is uit inspectie gebleken dat Racumin Foam onjuist was toegepast. Het ging om een andere plaagdierbestrijder dan die eerder al in beeld was. Ook kwam het kalf van een andere kalverveehouderij dan het kalf dat op 8 juni geslacht was. Hierdoor is bij de directie Handhaven van de NVWA de vraag opgekomen hoe omvangrijk het probleem van incorrecte toepassing van rodenticiden door plaagdierbestrijders is, en hoe vaak contaminatie van kalveren met coumatetralyl hierdoor optreedt.

Naar aanleiding van deze bevindingen heeft de directie Handhaven van de NVWA BuRO een aantal vragen gesteld, die naarmate de tijd voortschreed werden uitgebreid.

Op 24 en 25 april 2024 heeft BuRO een literatuuronderzoek uitgevoerd in Pubmed en Scopus. De gebruikte zoektermen waren voor beide databases gelijk: (coumatetralyl OR cumatetralyl OR Racumin) AND (toxic* OR metabol* OR elimin* OR accumul* OR adsorp*)

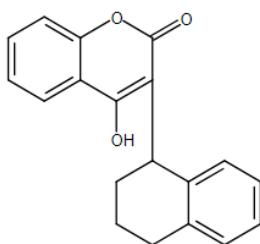
Deze zoektermen zijn gebaseerd op de gestelde vragen.

In PubMed werden 51 referenties gevonden; in Scopus werden 357 referenties gevonden. In Scopus werden de resultaten gelimiteerd tot Engelstalige artikelen en tot artikelen met keywords "coumatetralyl", "coumarins" of "coumarin derivatives" (n=123). Alle referenties (n=174) uit de twee databases zijn samengevoegd in Endnote. Vervolgens zijn de dubbele referenties verwijderd zodat alleen unieke referenties overbleven (n=139). Van deze referenties is de relevantie beoordeeld op basis van titel en abstract.

De meeste referenties beschreven (de ontwikkeling van) analysemethoden of het voorkomen van rodenticiden in wilde dieren. Er waren ook mechanistische studies, studies over (de ontwikkeling van) resistentie, werkzaamheidsstudies en studies over vergiftigingen. Deze zijn allemaal niet relevant voor dit advies, omdat ze geen nieuwe informatie bevatten ten opzichte van wat bekend is uit de werkzame stof beoordeling, en/of omdat ze geen informatie bevatten die kon helpen bij het beantwoorden van de gestelde vragen. Uiteindelijk bleken vijf referenties relevant. Drie van deze referenties bevatten informatie over eliminatie van coumatetralyl uit dieren, één referentie geeft informatie over concentraties in levers en eieren van kippen en de laatste referentie geeft concentraties van coumatetralyl in onbehandeld en behandeld afvalwater. Deze zijn in de gevareninventarisatie meegenomen.

2 Gevareninventarisatie

Het geïdentificeerde gevaar betreft de chemische stof coumatetralyl (CAS nummer 5836-29-3; IUPAC naam 4-hydroxy-3-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-naphthyl)coumarin). De molecuulstructuur staat weergegeven in Figuur 1. Deze structuur is overgenomen van de website van CAS¹⁵.



Figuur 1. Molecuulstructuur van coumatetralyl.

Coumatetralyl is in Nederland toegelaten als werkzame stof in het biocide Racumin Foam ter bestrijding van huismuizen (rodenticide). Volgens het gebruiksvorschrift van Racumin Foam (Ctgb, 2022) moet het middel buiten bereik van kinderen, vogels, huisdieren, boerderijdieren en andere niet-doelwitsoorten worden geplaatst. Als voorbeelden worden de volgende plekken genoemd: in gesloten kabelbuizen of buizen, substructuren van bijvoorbeeld elektriciteits- of hoogspanningskasten, holtes in muren en muurbedekkingen, ingangen naar rattenholen, muuropeningen, smalle doorgangen, ruimtes boven valse plafonds, isolatiewanden, onderhoudsschachten, installatieschachten, dwarsbalken van steigerstructuren. Ook moet het middel verwijderd worden gehouden van eten, drinken en diervoeders, alsmede van gebruiksvorwerpen of oppervlakken die in contact staan hiermee. Het gebruiksvorschrift geeft verder aan dat behandelde gebieden in gebouwen moeten worden afgesloten om toegang door kinderen of huisdieren te voorkomen. Tot slot moet een afstand van ten minste twee meter worden aangehouden tot plaatsen waar voedsel en diervoeder worden bewaard, bereid en gegeten om restanten in voedsel en diervoeder te voorkomen.

Verordening (EG) nr. 396/2005¹⁶ beschrijft de maximumwaardes van residuen van bestrijdingsmiddelen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong. Voor coumatetralyl is geen specifieke waarde afgeleid en geldt de standaard waarde van 0,01 mg/kg.

3 Gevarenkarakterisatie

Gegevens over de toxicokinetiek en -dynamiek van coumatetralyl zijn beschikbaar in de werkzame stofbeoordeling (eCA: DK, 2009a). Deze gegevens worden bevestigd door het Biocidal Products Committee (BPC, 2016). De gegevens uit de werkzame stofbeoordeling zijn ook gebruikt in de productevaluatie door Duitsland, die voor het laatst is aangepast in 2018 (DE (BAuA), 2018). De Nederlandse toelating van Racumin Foam is afgegeven op basis van een wederzijdse erkenningsprocedure en verwijst naar de Duitse productevaluatie (Ctgb, 2018).

¹⁵ <https://commonchemistry.cas.org/> Geraadpleegd 4 oktober 2023.

¹⁶ Verordening (EG) nr. 396/2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EEC van de Raad.

Hierbij moet worden opgemerkt dat het middel in Duitsland is toegelaten voor de bestrijding van ratten. De gegevens uit de werkzame stofbeoordeling zijn hieronder door BuRO samengevat.

3.1 Mens & dier

3.1.1 Toxicokinetiek

Coumatetralyl wordt na orale blootstelling snel en efficiënt geabsorbeerd in ratten (75% in mannetjes en 86% in vrouwtjes). Dermale absorptie in ratten is ongeveer 4%; dermale absorptie door mensenhuid is 1,14%. Distributie is hoger na enkelvoudige orale dosering (49-56% in het hele lichaam, 21-25% in de lever en 7-16% in de huid) dan na herhaalde orale dosering (18% in het hele lichaam, 7% in de lever en 4% in de huid). In de toelatingsbeoordeling wordt geconcludeerd dat de locatie waar coumatetralyl kan accumuleren, de lever is. In tegenstelling tot een aantal andere anticoagulente rodenticiden, is coumatetralyl bij lichaamsrelevante pH (>6) niet lipofiel (zie Bijlage 1).

Metabolisme van coumatetralyl verloopt via hydroxylatie van de tetrahydra-naftyl groep. In totaal zijn zes verschillende metabolieten geïdentificeerd, waaronder de meest voorkomende metaboliet 13-hydroxy-coumatetralyl en drie isomeren van deze metaboliet. Daarnaast konden in urine nog twee metabolieten worden geïdentificeerd, maar voor deze werd geen chemische naam gegeven.

Gegevens over de uitscheiding vanuit de lever zijn niet gegeven in de werkzame stofbeoordeling. Over het algemeen is excretie van coumatetralyl langzaam en afhankelijk van zowel geslacht als het aantal doseringen. Na enkelvoudige toediening van radioactief gelabelde coumatetralyl aan ratten werd door mannetjes binnen zeven dagen 20% uitgescheiden via urine en 20% via feces; voor vrouwtjes was dit 37% via urine en 12% via feces. Na herhaalde blootstelling van ratten werd door mannetjes 44% via urine en 33% via feces uitgescheiden in de zeven dagen na blootstelling. De hoeveelheid radioactiviteit die achterbleef in het lichaam van ratten was 49-56% van de toegediende dosis na enkelvoudige dosering, maar slechts 18% na herhaalde dosering. De halfwaardetijd¹⁷ na herhaalde blootstelling in ratten is 36 uur.

VandenBroucke en collega's beschrijven de excretie van coumatetralyl door levers van muizen (enkelvoudige orale dosering van 250 mg/kg lichaamsgewicht). De halfwaardetijd voor de eliminatie van coumatetralyl vanuit lever was 15,8 dagen (VandenBroucke et al., 2008).

In een publicatie van CLM (Centrum voor Landbouw en Milieu Onderzoek en Advies BV) wordt een halfwaardetijd van coumatetralyl in rattenlever genoemd van 55 dagen (Guldmond A., 2020). Deze halfwaardetijd is afkomstig van een studie uit 1987 (Parmar G., 1987). In deze studie werden mannetjes ratten eenmalig oraal blootgesteld aan een enkele dosering van brodifacoum, bromadiolon, difenacoum of coumatetralyl (coumatetralyl: 20,55 µmol/kg). De excretie van alle stoffen uit lever was bifasisch, met een korte halfwaardetijd van twee tot acht dagen gevolgd door een langzamere fase. Voor de langzame fase was de halfwaardetijd voor coumatetralyl 55 dagen. Het originele wetenschappelijke artikel is een abstract en bevat daarom niet veel details;

¹⁷ Een halfwaardetijd is de tijd die nodig is om een concentratie van een stof in een matrix te halveren.

volgens een korte evaluatie van de studie in de werkzame stofbeoordeling van bromadiolon (eCA: SE, 2011) is de studie acceptabel maar kunnen de data alleen gebruikt worden als aanvullende informatie omdat de methoden en de zuiverheid van de onderzochte stoffen niet omschreven zijn. Het is onduidelijk waarom de studie van Parmar en collega's niet is meegenomen in de werkzame stofbeoordeling van coumatetralyl.

De halfwaardetijd van coumatetralyl in lever van edelhert is 18,9 dagen (Crowell et al., 2013). Deze is afgeleid van een studie waarin herten eenmalig oraal werden blootgesteld aan een dosering van 8,25 mg/kg, waarna concentraties werden gemeten in leverbiopten. Voor honden is een waarde voor eliminatie via feces beschikbaar uit een studie die de vergiftiging van één hond beschrijft (Seljetun et al., 2018). De hond in kwestie had anderhalf blokje rodenticide gegeten. Eliminatie via feces verliep waarschijnlijk in twee fases (de eerste monsters werden pas na 11 dagen genomen) met een halfwaardetijd voor de langzame fase van ten minste 81 dagen.

Er zijn geen gegevens over excretie door grote landbouwhuisdieren.

Excretie van coumatetralyl via eieren van vergiftigde kippen wordt beschreven door Shimshoni en collega's (Shimshoni et al., 2013). In een poging tot vergiftiging werden kippen blootgesteld aan coumatetralyl en drie insecticiden (aldicarb, methomyl en imidacloprid) via het drinkwater. Concentraties in het drinkwater worden in de publicatie niet gegeven. Coumatetralyl werd gevonden in levers van overleden kippen (n=5) in concentraties tussen 0,004 en 0,005 mg/kg. In eieren van overlevende kippen werd coumatetralyl aangetroffen in de dooiers maar niet in het eiwit; gemiddelde concentraties (n=5) waren 0,0057 mg/kg op dag 2 en 0,0052 mg/kg op dag 4 na blootstelling. Insecticiden werden niet aangetroffen in lever of eieren. Uit de gegevens van deze studie kan een halfwaardetijd niet worden afgeleid, omdat eieren en levers niet van dezelfde dieren bemonsterd waren en de coumatetralyl concentratie in levers van overlevende kippen niet bekend zijn.

Voor coumarinederivaten anders dan coumatetralyl zijn halfwaardetijden beschikbaar afkomstig van de website van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum¹⁸ (NVIC). Daarnaast zijn halfwaardetijden voor andere anticoagulente rodenticiden en niet-anticoagulente rodenticiden beschikbaar uit de betreffende werkzame stofbeoordelingen. Halfwaardetijden voor anticoagulente stoffen variëren tussen 1,9 dagen (chloorfacinon) en 350 dagen (brodifacoum), en voor niet-anticoagulente stoffen is een halfwaardetijd beschikbaar van 0,6 dagen (alfachloralose). Een overzicht van de beschikbare waarden wordt gegeven in Bijlage 2. Gegevens voor landbouwhuisdieren ontbreken.

3.1.2 Toxicodynamiek

Coumatetralyl werkt als antistollingsmiddel, wat leidt tot verlenging van de bloedstollingstijd en bloedingen. Volgens de werkzame stof beoordeling heeft coumatetralyl een zeer hoge acute toxiciteit na orale en inhalatoire blootstelling, vooral in ratten. In acute toxiciteitstesten met ratten werden interne bloedingen

¹⁸ <https://www.vergiftigingen.info>, geraadpleegd 6 november 2023.

gezien bij autopsie. De stof is ingedeeld voor acute orale en inhalatoire toxiciteit als Acute Tox 2 en voor dermale toxiciteit als Acute Tox 3 (eCA: DK, 2011).

In een subchronische studie volgens OECD testrichtlijn 408¹⁹, waarin ratten dagelijks oraal werden blootgesteld aan coumatetralyl trad bij 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag 70% sterfte op bij mannetjes en 25% bij vrouwtjes, als gevolg van bloedstollingsproblemen en bloedingen. De bloedstollingstijd was vertraagd bij doseringen vanaf 0,021 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De dosering waarbij geen nadelige effecten werden gezien (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)²⁰ is 0,0068 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Een multi-generatie studie is niet uitgevoerd omdat coumatetralyl de moederdieren naar verwachting extra gevoelig zou maken voor sterfte als gevolg van bloedingen die optreden bij het werpen van de jongen. Teratogeniteitsstudies (OECD testrichtlijn 414) zijn uitgevoerd met dagelijkse orale blootstelling van ratten en konijnen. In ratten werden geen embryotoxische effecten gezien bij de hoogst geteste dosering van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht per dag, maar bij moederdieren traden bloedingen en sterfte op en werden symptomen van bloedarmoede waargenomen. De NOAEL voor moederdieren was 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag. In konijnen werd bij de hoogste dosering van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag bijna volledig verlies van implantatie gezien in één vrouwtje, vermoedelijk als gevolg van baarmoederlijke bloeding, waardoor de NOAEL voor embryotoxiciteit gesteld werd op 0,025 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De NOAEL voor toxiciteit in moederdieren was 0,0125 mg/kg lichaamsgewicht per dag, op basis van interne en externe bloedingen en sterfte bij 0,025 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Vanwege de gevoeligheid van ratten en muizen voor het anticoagulerende effect van coumatetralyl (en andere anticoagulerende rodenticiden) zijn de standaard studies met deze dieren niet geschikt om effecten op ontwikkeling aan te tonen. Vanwege de structurele en mechanistische analogie met warfarine, een stof waarvan bekend is dat deze teratogeen is voor mensen, worden alle anti-vitamine-K rodenticiden beschouwd als humaan teratogeen²¹. Daarom is de stof ingedeeld als Reprotoxisch (Categorie 1) (eCA: DK, 2011). De stof is bovendien ingedeeld voor specifieke doelorgaan toxiciteit bij herhaalde blootstelling (bloed).

Coumatetralyl wordt vanwege zijn werkingsmechanisme als rodenticide ingezet. Dit betekent niet dat mensen en dieren minder gevoelig zijn voor de antistollingseffecten en bijbehorende bloedingen. Volgens het NVIC kunnen bij mensen stollingsstoornissen optreden als kleine hoeveelheden over meerdere dagen worden ingenomen. Bovendien wordt aangegeven dat anticoagulerendia de placenta kunnen passeren en zo bloedingen kunnen veroorzaken in de ongeboren vrucht, zelfs als de moeder geen symptomen laat zien.

Er is geen informatie over de toxiciteit van de zes geïdentificeerde metabolieten.

¹⁹ Test richtlijnen voor de uitvoer van toxiciteitsstudies in het toelatingsdossier worden gegeven op de website [OECD Test Guidelines for Chemicals - OECD](#).

²⁰ De NOAEL is de dosering waarbij geen nadelige effecten optreden (No Observed Adverse Effect Level).

²¹ Een stof is teratogeen als deze aangeboren afwijkingen kan veroorzaken.

3.1.3 Gezondheidskundige grenswaarde

Voor coumatetralyl is geen acute referentie dosis (ARfD)²² of acceptabele dagelijkse inname (ADI)²³ afgeleid. Wel is een geaccepteerd blootstellingsniveau (accepted exposure level, AEL)²⁴ voor zowel acute als voor subchronische systemische blootstelling afgeleid. Beide waarden zijn vastgesteld tijdens de werkzame stofbeoordeling en bevestigd door het Biocidal Products Committee (eCA: DK, 2009a; BPC, 2016). Meer details over de onderliggende toxiciteitsstudies zijn gegeven in het document met studiesamenvattingen behorend bij de werkzame stofbeoordeling (eCA: DK, 2009b). De AELs zijn in de risicobeoordeling voor toelating gebruikt voor de risicobeoordeling voor professionele en niet-professionele toepassers (via dermale blootstelling) en voor kleine kinderen (orale blootstelling aan het middel zelf). Een AEL is echter niet geschikt voor vergelijking met orale blootstelling via residuen in voedsel, zie hieronder.

De AEL voor acute blootstelling van 0,031 µg/kg lichaamsgewicht/dag is conform het besluit van een technische vergadering over anticoagulente rodenticiden (TM II 07) afgeleid van de NOAEL van 12,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor moederdieren uit de teratogeniteitsstudie in konijnen, waarin moederdieren oraal werden blootgesteld. Op deze NOAEL is een veiligheidsfactor van 300 en een correctie voor absorptie van 0,75 (75%) toegepast. De veiligheidsfactor is opgebouwd uit factoren van 10 x 10 voor intra- en interspecies verschillen, en een extra factor van 3 die voor dit type rodenticiden²⁵ wordt gebruikt vanwege de ernst van het effect op ontwikkeling. Het kritische effect was verlenging van de bloedstollingstijd.

De AEL voor subchronische blootstelling van 0,017 µg/kg lichaamsgewicht is afgeleid van de NOAEL van 6,8 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor mannetjes ratten uit de 16-weeken studie met herhaalde orale blootstelling. Op deze NOAEL is ook een veiligheidsfactor van 300 en een correctie voor absorptie (75%) toegepast. De veiligheidsfactor is op dezelfde manier opgebouwd als die voor de AEL voor acute effecten. Het kritische effect was ook hier verlenging van de bloedstollingstijd.

Bovengenoemde gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor de evaluatie van een biocide. In principe wordt daarbij gebruik gemaakt van gezondheidskundige grenswaarden gebaseerd op systemische blootstelling als waargenomen effecten niet het gevolg zijn van lokale blootstelling. Systemische blootstelling is de blootstelling via de bloedcirculatie. Om deze te schatten wordt de externe dosering gecorrigeerd voor het deel van de dosering dat geabsorbeerd en niet gemetaboliseerd wordt (ECHA, 2017b). De hierboven beschreven AEL waarden zijn afgeleid van studies met orale blootstelling, en berekend als 0,75 x NOAEL / 300. De correctiefactor van 0,75 is gebruikt om te corrigeren voor orale

²² ARfD is een schatting voor de hoeveelheid van een stof in voedsel die iemand binnen 24 uur kan innemen zonder noemenswaardige gezondheidseffecten.

²³ ADI is een schatting van de hoeveelheid van een stof die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven zonder merkbaar effect op de gezondheid.

²⁴ AEL is een schatting van de hoeveelheid van een stof in de bloedcirculatie die binnen 24 uur (acuut) of over langere tijd niet leidt tot gezondheidseffecten.

²⁵ Het betreft anti-vitamine K rodenticiden, die middels interferentie met vitamine K leiden tot effecten op bloedstolling

absorptie (conservatieve benadering op basis van de absorptie in mannetjes; absorptie in vrouwtjes was 86%).

Omdat systemische grenswaarden de blootstelling via de bloedcirculatie weergeven, kunnen ze niet direct vergeleken worden met de coumatetralyl concentratie in voedsel. Voor de risicobeoordeling voor met coumatetralyl gecontamineerd voedsel heeft BuRO daarom in consultatie met RIVM besloten de gezondheidkundige grenswaarden opnieuw af te leiden. Hiervoor zijn de NOAEL waarden zoals die hierboven beschreven zijn voor de afleiding van de AEL waarden voor acute en subchronische blootstelling gebruikt. In tegenstelling tot de afleiding van een AEL wordt bij de afleiding van een ARfD of ADI geen correctie voor orale absorptie toegepast, om een directe vergelijking met de blootstelling via voedsel mogelijk te maken. Wel worden veiligheidsfactoren toegepast. Voor de afleiding van de ARfD worden dezelfde veiligheidsfactoren gebruikt als bij de afleiding van de AEL voor acute blootstelling. De voorgestelde ARfD is 0,042 µg/kg lichaamsgewicht (= 12,5 / 300).

Voor de afleiding van de ADI wordt naast de in de werkzame stofbeoordeling gebruikte veiligheidsfactor van 300 nog een extra factor 2 toegepast. Deze extra factor is nodig omdat de subchronische AEL is afgeleid van een 16-weeken durende studie en niet van een chronische studie (2 jaar). De voorgestelde ADI is 0,011 µg/kg lichaamsgewicht/dag (= 6,8 / 600).

De gezondheidkundige grenswaarden worden in dit advies gebruikt voor de risicokarakterisatie van zowel mens als dier (hond en kat). Voor de afleiding van de gezondheidkundige grenswaarden is een standaard veiligheidsfactor van 10 voor interspecies verschillen gebruikt (als onderdeel van de totale veiligheidsfactor van 300, zie hierboven). In plaats van deze standaard factor zouden specifieke veiligheidsfactoren gebruikt kunnen worden, die gebaseerd zijn op allometrische schaling (ECHA, 2012). Allometrische schaling is een correctie voor het verschil in lichaamsgewicht tussen proefdier en mens of dier waarvoor de risicobeoordeling wordt gedaan. Het onderliggende principe is dat toxicologische effecten gedreven worden door de snelheid van het basaal metabolisme, dat uiteindelijk leidt tot eliminatie van de stof. Opvallend is echter dat voor coumatetralyl en andere anticoagulente rodenticiden geen duidelijke allometrische relatie lijkt te bestaan tussen lichaamsgewicht en halfwaardetijd: de langste halfwaardetijd voor eliminatie is niet automatisch die voor het organisme met het hoogste lichaamsgewicht (zie Bijlage 2). Daarom is de standaard veiligheidsfactor van 10 gebruikt voor interspecies verschillen, zoals ook gedaan is tijdens de werkzame stof beoordeling (eCA: DK, 2009a). Bijlage 3 geeft een overzicht van de allometrische en totale veiligheidsfactoren voor interspecies verschillen tussen konijnen (voor de ARfD) en ratten (voor de ADI) naar mensen en dieren. De veiligheidsfactoren voor afleiding van gezondheidkundige grenswaarden voor mensen, honden en katten zijn allemaal kleiner dan 10, wat aangeeft dat de standaard veiligheidsfactor niet leidt tot onderschatting van de gezondheidkundige grenswaarden voor mensen, honden en katten.

3.2 Milieu

Coumatetralyl is hydrolytisch stabiel maar wordt onder invloed van licht snel afgebroken. Halfwaardetijden zijn niet beschikbaar in de geraadpleegde werkzame stofbeoordeling, maar het CLH rapport geeft een indicatieve halfwaardetijd voor

afbraak door licht (fotolyse) in water van minder dan één dag (eCA: DK, 2011). Onder aerobe omstandigheden is de halfwaardetijd in bodem minder dan 30 dagen. Er is geen informatie over afbraaksnelheid in mest of in gras. Uitspoeling naar grondwater kan niet worden uitgesloten. Dit blijkt uit de adsorptie-coëfficiënt (K_{oc}^{26}) van 71-735 L/kg, met een gemiddelde waarde van 301 L/kg; stoffen met een K_{oc} waarde kleiner dan 500 L/kg binden niet sterk aan bodemdeeltjes (ECHA, 2017a). Het CLH rapport geeft aan dat coumatetralyl weinig tot niet mobiel is, afhankelijk van het bodemtype (eCA: DK, 2011). Bioconcentratie in vissen bereikt zeer snel een evenwicht maar de bioconcentratiefactor (BCF²⁷) is laag (11 L/kg) en daarom is beoordeling voor doorvergiftiging door de aquatische voedselketen niet relevant (dat is het geval bij een BCF vanaf 100 L/kg).

In de toelatingsbeoordeling van het product door Duitsland (DE (BAuA), 2018), waarop de producttoelating in Nederland (Ctgb, 2014;2018) is gebaseerd, is blootstelling van het milieu slechts beperkt meegenomen. Twee blootstellingsroutes zijn beoordeeld: afvalwater (i.e. afspoelen van het rietje op de spuitbus na gebruik) en ratten die na contact met het product naar buiten lopen (i.e. urine en feces maar ook karkassen). De daadwerkelijke praktijk van schoonmaken van stallen en het verdwijnen van (dode) ratten in de mestput en vervolgens het uitrijden van mest is niet meegenomen. Deze route wordt niet beschreven in het emissie scenario voor product type 14 (rodenticiden) (EUBEES, 2003; ECHA, 2018). Vanuit het toelatingskader is dus geen informatie beschikbaar over welke coumatetralylconcentratie in mest verwacht zou kunnen worden en welke concentratie acceptabel wordt geacht. Ook is er geen informatie over de distributie van coumatetralyl in bodem en gras als gecontamineerde mest wordt uitgereden op het land. Coumatetralyl wordt in de afvalwaterzuivering niet volledig afgebroken. Dit blijkt uit de concentraties in onbehandeld afvalwater (influent) en behandeld afvalwater (effluent) van een afvalwaterzuivering gelegen in een gebied met veel landbouw in Spanje: de concentratie in het influent was 6,02 ng/L, en die in het effluent was 3,14-6,13 ng/L (Gómez-Canela et al., 2014).

De werkzame stofbeoordeling bevat gegevens van ecotoxicologische testen: acute toxiciteit voor vis, watervlo, alg en worm; verlengde acute toxiciteit voor vis en chronische toxiciteit voor watervlo en vis.

3.2.1 *Veilige concentratie voor waterorganismen*

Waterorganismen zijn veel gevoeliger voor de effecten van coumatetralyl dan bodemorganismen. Daarom richt BuRO zich voor deze risicobeoordeling op waterorganismen. Voor coumatetralyl is geen norm afgeleid voor waterorganismen in het kader van de kaderrichtlijn water²⁸. Er is wel een toelatingsnorm van 0,1 µg/L voor waterorganismen. Deze is afgeleid van de concentratie waarbij geen effecten gezien werden (No Observed Effect Concentration, NOEC²⁹) in een verlengde (21 dagen) acute toxiciteitstest met vissen (5 µg/L) en een veiligheidsfactor van 50. Normaliter wordt een veiligheidsfactor van 10 gebruikt als er gegevens zijn van drie chronische testen

²⁶ De adsorptiecoëfficiënt is de ratio tussen de concentratie van de stof dat gebonden is aan bodem en de concentratie in bovenstaand water, bepaald in een adsorptietest.

²⁷ BCF is de ratio van de concentratie in vis en de concentratie in water en zegt iets over de opbouw van residuen in vis.

²⁸ Richtlijn 2000/60/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 oktober 2000 tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid.

²⁹ NOEC is de concentratie waarbij geen effecten optreden in een toxiciteitstest met waterorganismen

en een veiligheidsfactor van 50 als er gegevens zijn van twee chronische testen. In het geval van coumatetralyl zijn er vier acute testen en twee chronische testen. De laagste NOEC is afkomstig van de verlengde acute toxiciteitstest en niet van een chronische test. Daarom is de factor van 50 gebruikt. Een verlengde acute toxiciteitstest is geen chronische test en ook geen acute test; de effecten zijn vergelijkbaar aan die die worden bekeken in een acute test (met name sterfte) maar de blootstelling is minstens 14 dagen. Deze test wordt tegenwoordig niet meer uitgevoerd (de betreffende OECD test richtlijn³⁰ is vervallen).

4 Blootstellingsschatting

4.1 Probleemomvang

De NVWA houdt toezicht op vlees en dierlijke producten door controles op chemische stoffen binnen het NPR. Om inzicht te krijgen in de omvang van het probleem dat kalveren of andere dieren mogelijk gecontamineerd zijn met coumatetralyl, is het aantal monsters dat in het kader van het NPR op de aanwezigheid van pesticiden (biociden en gewasbeschermingsmiddelen) geanalyseerd is statistisch onderzocht. Het gaat hier om monsters van vlees en lever van dieren die ter slacht zijn aangeboden. Data over monstername binnen het NPR in 2023 zijn verstrekt door de Directie Keuren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) en worden weergegeven in Tabel 1. In 2023 zijn binnen het NPR alleen monsters van lever genomen. In twee van deze monsters werd coumatetralyl aangetroffen boven de MRL, zie ook Tabel 3. Bevindingen van andere stoffen boven MRL (online beschikbaar op de NVWA website³¹) zijn niet meegenomen in de statistische analyse, omdat de focus lag op coumatetralyl.

Tabel 1. Overzicht van het aantal levermonsters dat op pesticiden screening geanalyseerd is (monsterlocatie: slachthuis).

Dier/Product soort	Aantal monsters genomen en geanalyseerd in 2023
Vleeskalveren (<1 jaar)	114*
Runderen (ouder dan één jaar)	41
Varkens	33
Schapen	3
Geiten	2
Paardachtigen	1
Vleeskuikens	96
Leghennen	4
Ander pluimvee	2
Gehouden wild /andere gehouden landdieren	1

* Twee positieve bevindingen (gehalten >MRL): concentraties waren 0,028 mg/kg (eerste overschrijding) en 0,072 mg/kg (tweede overschrijding)

³⁰ (Eco)toxiciteitstesten en andere studies in het toelatingsdossier moeten uitgevoerd worden volgens de richtlijnen die worden uitgegeven door de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OECD). Deze zijn te vinden op de website [OECD Test Guidelines for Chemicals - OECD](https://www.oecd.org/chemicals-safety/oced-test-guidelines-for-chemicals/)

³¹ <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/vlees-en-vleesproducten/residuen-in-vlees-en-andere-dierlijke-producten/nationaal-plan-residuen-uitkomsten-monitoringsprogramma-2022>

Schatting van de prevalentie van coumatetralyl concentraties >MRL op basis van gegevens uit 2023

Voor kalveren zijn in 2023 in totaal 114 levermonsters genomen, waarvan er twee niet conform bleken (1,75%). Niet conform betekent dat de gemeten concentratie hoger was dan de MRL van 0,01 mg/kg. Statistisch kan dit worden geanalyseerd als een binomiale verdeling met 114 trials waarvan dus 2 "successen". De kans op een dergelijke uitkomst is afhankelijk van de ware kans op een positieve uitslag bij een individueel monster (met andere woorden: de prevalentie van positieve uitslagen in vergelijkbare monsters). Het resultaat (2;114) is zeer onwaarschijnlijk als die ware kans relatief hoog is (bijvoorbeeld 10%) of als die extreem laag is (bijvoorbeeld 0,001%). Statistisch is het resultaat (2;114) compatibel met een prevalentie tussen 0,1% en 6,6%. Dit heet het Agresti-Coull betrouwbaarheidsinterval voor een resultaat (2;114). De interpretatie van een betrouwbaarheidsinterval is: als deze procedure een oneindig aantal keren op dezelfde wijze wordt uitgevoerd, dan zou in 95% van alle uitvoeringen de ware kans binnen het berekende betrouwbaarheidsinterval liggen. In 5% van alle uitvoeringen zou de ware kans dus buiten het berekende betrouwbaarheidsinterval liggen. Met andere woorden: een prevalentie lager dan 0,1% of hoger dan 6,6% is nog steeds mogelijk op basis van dit resultaat maar wel erg onwaarschijnlijk. Deze schatting is alleen juist als de populatie (d.w.z. het totale aantal voor de slacht aangeboden dieren in de betreffende categorie) veel groter is dan de steekproef (minstens 10 keer groter), maar dat is in dit geval zeer aannemelijk, gezien de hieronder genoemde aantallen.

Onder de aanname dat de monsters bij kalveren een statistisch willekeurige (random) steekproef uit alle in 2023 voor de slacht aangeboden kalveren zijn, kan de prevalentie in de steekproef geëxtrapoleerd worden naar de populatie van alle in 2023 voor de slacht aangeboden kalveren. Op basis van de beschikbare gegevens ligt de meest waarschijnlijke prevalentie onder kalveren rond de 2% - wat betekent dat 2% van de kalveren die in Nederland voor de slacht worden aangeboden (mogelijk) gecontamineerd is met coumatetralyl. Dit komt overeen met ongeveer 30,000 dieren per jaar (gebaseerd op data van de directie Keuren van de NVWA: in totaal werden 1.535.346 kalveren voor de slacht aangeboden in 2022; cijfers van 2023 zijn nog niet beschikbaar).

Voor de berekening over alle dieren lijkt het onwaarschijnlijk dat de monsteraantallen in Tabel 1 een willekeurige steekproef uit alle voor de slacht aangeboden dieren voorstellen. Onder de aanname dat de betreffende steekproeven per diersoort een willekeurige steekproef zijn uit alle in 2023 voor de slacht aangeboden dieren van de betreffende diersoort, is het betrouwbaarheidsinterval dan te interpreteren als een schatting van het percentage niet-conforme monsters dat je zou krijgen als je aanvullende monsters neemt in dezelfde proportie als de monsters in de dataset (zie Tabel 1). Dus: $114/297 = 38,3\%$ kalveren, $41/297 = 13,8\%$ volwassen runderen, etc. Statistisch is het geobserveerde resultaat (2;297) dan compatibel met een prevalentie van niet-conforme monsters van 0,02%-2,6% in een dergelijke proportionele steekproef. Deze prevalentie is dus niet zonder meer te extrapoleren naar de populatie van alle in 2023 voor de slacht aangeboden dieren.

Uit de beschikbare gegevens zijn voor de meeste individuele diersoorten geen zinvolle uitspraken te doen, vanwege de beperkte steekproefgrootte voor deze

diersoorten in combinatie met het ontbreken van gegevens over gehalten beneden de MRL. Voor enkele diersoorten kan worden geschat wat de hoogste prevalentie in de betreffende diersoort is die nog compatibel is met deze gegevens (97,5% betrouwbaarheid). Voor vleeskuikens is dat 4,6%, voor runderen > 1 jaar 10,2% en voor varkens 12,4%. Deze schattingen zijn gebaseerd op hetzelfde 95%-betrouwbaarheidsinterval dat hierboven beschreven is en hebben dus dezelfde interpretatie als de bovengrenzen van de genoemde betrouwbaarheidsintervallen. De gegevens leveren geen aanwijzingen voor verschillen in de prevalentie tussen deze diersoorten. De verschillen in de maximale prevalentie zijn uitsluitend het gevolg van verschillen in de grootte van de steekproef.

Conclusie over probleemomvang

Op basis statistische analyse van de data over 2023 is met 95% zekerheid geschat dat 0,1-6,6% van alle kalveren een concentratie coumatetralyl in lever heeft die hoger is dan de MRL. Hoewel het op basis van de beschikbare gegevens dus vrijwel zeker is dat het percentage gecontamineerde kalveren maximaal 6,6% is, is het niet aannemelijk dat de daadwerkelijke omvang beperkt is tot de twee monsters met MRL overschrijding. Op basis van de statistische analyse van de beschikbare gegevens ligt de meest waarschijnlijke prevalentie onder kalveren rond de 2%. Dit betekent dat mogelijk ca. 2% van de kalveren die in Nederland voor de slacht worden aangeboden gecontamineerd is met coumatetralyl. Gezien het grote aantal voor de slacht aangeboden kalveren per jaar is dit een grote groep dieren (ongeveer 30,000 dieren per jaar op een totaal van 1.535.346 voor de slacht aangeboden kalveren in 2022; cijfers van 2023 zijn nog niet beschikbaar).

Voor enkele andere diersoorten kan een bovengrens aan het percentage gecontamineerde dieren van de betreffende soort gesteld worden. Uitspraken over de prevalentie in alle diersoorten samen hebben betrekking op de uitgevoerde monsternamen en bieden onvoldoende basis voor extrapolatie naar de populatie van alle voor de slacht aangeboden dieren.

4.2 Bepalen van de steekproefgrootte

Om bedrijven die geblokkeerd werden, en waar na visuele inspectie niet kon worden uitgesloten dat het vee was blootgesteld aan Racumin Foam, weer vrij te geven is analyse van vlees- en levermonsters van geslachte dieren nodig. Het doel van deze monsternamen is om zo mogelijk uit te sluiten dat coumatetralyl (boven de MRL) aanwezig is in de dieren, dat wil zeggen om een uitspraak te doen over de *afwezigheid* van coumatetralyl in de dieren. Statistisch is dit alleen mogelijk door *alle* dieren te bemonsteren. Bij kleine koppels (± 10 dieren) is dit aan te raden, maar bij grotere groepen dieren is dit in de praktijk niet uitvoerbaar.

Een gangbare vuistregel is om $\sqrt{n} + 1$ dieren te bemonsteren, waarbij n het aantal dieren in het koppel is. In principe kunnen uit een dergelijke steekproef conclusies getrokken kunnen worden over de prevalentie van coumatetralyl in de dieren (zoals uit elke mogelijke steekproef) en sommige auteurs menen dat deze vuistregel bruikbaar is voor kwaliteitscontrole (Torbek L., 2009). Een steekproef op basis van deze vuistregel is echter niet gebaseerd op een statistisch onderbouwde methode, en is zodoende statistisch niet gerechtvaardigd. Bovendien tonen simulatiestudies aan dat deze vuistregel niet bruikbaar is voor

een consistent en statistisch valide bemonsteringsplan (Muralimanohar & Jaianand, 2011).

Om met een kleiner aantal monsters toch een uitspraak te doen over de afwezigheid van coumatetralyl wordt gebruik gemaakt van het "Freedom from disease" model. Dit model is gebaseerd op een uit te sluiten prevalentie, de ontwerpprevalentie. Deze ontwerpprevalentie wordt meestal zeer laag gekozen, bijvoorbeeld 2%. Als een aselechte steekproef van de door het model voorgeschreven grootte geen enkel positief monster bevat, dan kan met een gewenste zekerheid (bijvoorbeeld 95%) aangenomen worden dat de daadwerkelijke prevalentie in het koppel lager is dan de uit te sluiten prevalentie (in het voorbeeld dus lager dan 2%). Het aantal monsters dat genomen moet worden hangt af van de grootte van het koppel, de ontwerpprevalentie en het gewenste (statistische) zekerheidsniveau.

Tabel 2 geeft de aantallen dieren waarvan monsters genomen zouden moeten worden op basis van de gangbare vuistregel $\sqrt{n} + 1$. Daarnaast worden de monsteraantallen gegeven waarbij met 95% zekerheid bij minstens één dier een concentratie hoger dan de MRL kan worden aangetoond als 10%, 5% of 2% van de groep dieren daadwerkelijk gecontamineerd is (i.e. prevalentie) volgens het Freedom from disease model. Als een aselechte steekproef van de betreffende grootte wordt genomen en er bij geen enkel dier in de steekproef een concentratie hoger dan de MRL wordt aangetoond, kan men dus met 95% zekerheid stellen dat het percentage dieren met een contaminatie boven de MRL in het koppel lager ligt dan 10%, 5%, of 2% (naar gelang welke kolom uit de tabel wordt gebruikt).

Tabel 2. Monsteraantallen die nodig zijn voor verschillende koppelgroottes en volgens verschillende methoden.

Aantal dieren in koppel	Aantal monsters volgens	Aantal monsters dat volgens het 'Freedom from disease' model nodig is om met 95% zekerheid aan te tonen dat de prevalentie kleiner is dan				
	$\sqrt{n} + 1$	50%	25%	10%	5%	2%
100	11	5	10	25	45	78
500	23	5	11	28	56	129
1.000	33	5	11	29	57	138
5.000	72	5	11	29	59	147

Zoals te zien in de Tabel 2 leiden een lagere uit te sluiten prevalentie respectievelijk hogere koppelgrootte beide tot een hogere steekproefomvang. Het aantal monsters dat genomen zou moeten worden volgens de veelgebruikte methode $\sqrt{n} + 1$ heeft een ander verloop dan die volgens het model Freedom from disease. Met name bij grotere groepen dieren wijken de aantallen af. De aantallen dieren die volgens het model Freedom from disease bemonsterd zouden moeten worden geven met 95% zekerheid aan of een bepaald deel van de dieren gecontamineerd is. De prevalentie die met de monsteraantallen van de methode $\sqrt{n} + 1$ kan worden uitgesloten is niet voor elke koppelgrootte gelijk; in algemene zin kan gesteld worden dat hoe groter het koppel is, hoe lager de prevalentie die op basis van de $\sqrt{n} + 1$ methode kan worden uitgesloten. Tabel 2 laat zien dat het aantal monsters dat volgens de methode $\sqrt{n} + 1$ van een koppel van 100 dieren

genomen moet worden elf is. Bij nul positieve monsters geeft dit aantal volgens het model Freedom from disease aan dat de prevalentie kleiner is dan iets minder dan 25% (namelijk: 10 dieren geeft uitsluitel over een prevalentie van 25% en 25 dieren geeft uitsluitel over een prevalentie van 10%). Bij grotere koppels verschuift de prevalentie die kan worden uitgesloten naar een percentage tussen 5 en 10% bij 1000 dieren en naar een percentage tussen 2 en 5% bij 5000 dieren. Bij een koppelgrootte van 5000 dieren is dus met de $\sqrt{n} + 1$ methode een prevalentie van 2% niet uit te sluiten. Het is daarom aan te raden de steekproefgroottes volgens het model Freedom from disease te gebruiken in plaats van die volgens de $\sqrt{n} + 1$ regel, want bij gebruik van deze regel is niet met een bepaalde zekerheid te zeggen dat een bepaald deel van de dieren wel of niet gecontamineerd is.

De monsteraantallen volgens het model Freedom from Disease komen overeen met de monsteraantallen die volgens Richtlijn 2002/63/EG³² van dierlijke producten genomen moeten worden in het kader van analyse op bestrijdingsmiddelen. Opgemerkt moet worden dat de Richtlijn alleen de monsteraantallen geeft voor een oneindig grote populatie. De methode achter de aantallen is dezelfde als die van het Freedom from Disease model. Voor inspectie in het kader van verboden stoffen en/of illegale behandeling van dieren bestaat binnen de NVWA een werkinstructie (HH02 DGM 60). Ook in deze instructie worden vergelijkbare monsteraantallen gegeven zoals in Tabel 2.

Voor koppels met andere aantallen dieren dan aangegeven in Tabel 2 kan gerekend worden met de online tool "EpiTools" die bereikbaar is op de website van Ausvet³³. De volgende instellingen moeten hierbij gekozen worden:

Settings:

Population size: de grootte van het betreffende koppel

Test sensitivity: 1

Test specificity: 1

Design prevalence: het gekozen maximumpercentage, uitgedrukt als een decimale fractie (dus 10% = 0.1, 2% = 0.02)

Desired type I error: 0.05 (default)

Desired type II error: 0.05 (default)

Calculation method: Modified hypergeometric exact

Population threshold for binomial method: 10000 (default)

Maximum limit for sample size: 3200

Precision (significant digits): 4

4.3 Blootstelling mens

Nadat een overschrijding van de MRL gevonden werd in een kalfslever, werd BuRO gevraagd of er een risico was voor de consument. Omdat consumptiegegevens voor lever niet beschikbaar zijn uit de Nederlandse voedselconsumptiepeiling

³² Richtlijn 2002/63/EG van de Commissie van 11 juli 2002 houdende vaststelling van communautaire bemonsteringsmethoden voor de officiële controle op residuen van bestrijdingsmiddelen in en op producten van plantaardige en dierlijke oorsprong en tot intrekking van Richtlijn 79/700/EEG.

³³ <https://epitools.ausvet.com.au/freecalctwo>, laatst geraadpleegd 29 november 2023.

(VCP), is berekend wat de maximale veilige consumptie van lever met de gemeten concentratie is (zie paragraaf 4.3.3). Hiervoor vormde de hoogst gemeten concentratie in de lever het uitgangspunt.

Daarnaast is op basis van de VCP data berekend wat de veilige concentratie in dierlijke producten is, omdat op het moment dat de eerste vraag werd gesteld geen gegevens beschikbaar waren over de concentratie van coumatetralyl in andere dierlijke producten. Deze berekening is beschreven in paragraaf 4.3.4.

Nadat monsters genomen waren van vlees en lever van dieren van bedrijven waar blootstelling van dieren aan coumatetralyl niet kon worden uitgesloten (de zogenaamde risicovolle bedrijven), kon een risicobeoordeling op basis van coumatetralylinname worden uitgevoerd (zie paragraaf 4.3.5). Het was niet nodig om naast vlees- en levermonsters ook monsters te nemen van (vetrijke) varkenshuid, omdat coumatetralyl bij lichaamsrelevante pH niet lipofiel is (zie Bijlage 1); de locatie van accumulatie van coumatetralyl is de lever en niet de huid. De blootstellingsschatting beperkt zich daarom tot inname via consumptie van vlees en lever van kalveren en varkens.

De verschillende berekeningen worden hieronder weergegeven.

4.3.1 Coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong

Tabel 3 geeft een overzicht van de analyseresultaten van kalfsvlees en -lever en varkensvlees en -lever. Hierbij moet worden opgemerkt dat de analysemethode van Wageningen Food Safety Research (WFSR) een gevalideerde kwantificatielimiet (LOQ) van 2 µg/kg (0,002 mg/kg) heeft. De analysemethode is echter geaccrediteerd³⁴ met een LOQ van 10 µg/kg (0,01 mg/kg). Volgens de rapportage van WFSR (Gerssen A., 2023) moeten de concentraties tussen 2 en 10 µg/kg daarom worden beschouwd als indicatief.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

³⁴ Accreditatie is een attest dat door een onafhankelijke instantie wordt uitgevaardigd na controle van de methode en processen.

Tabel 3. Overzicht van individuele meetresultaten voor coumatetralyl in kalfsvlees en -lever, en varkensvlees en -lever. Waarden boven MRL (10 µg/kg ofwel 0,01 mg/kg) zijn dikgedrukt.

Coumatetralylconcentratie (µg/kg) *			
Kalf (n = 75)		Varken (n = 57)	
Vlees	Lever	Vlees	Lever
niet bemonsterd (n=2)	28 72		niet bemonsterd (n=21)
<2 (LOQ) (n=73)	niet getest (n=20) <2 (LOQ) (n=48) 2,4 3,5 4,1 5,8 17	<2 (LOQ) (n=57)	<2 (LOQ) (n=21) 2,1 2,5 3,2 3,2 4,0 5,2 5,6 6,9 7,2 7,2 7,5 7,5 8,6 8,9 52

* De concentraties in kalfslever van 28 en 72 µg/kg zijn gemeten in het kader van het NPR en representeren aselekt genomen monsters. Alle andere monsters zijn genomen van dieren van bedrijven waar dieren mogelijk aan coumatetralyl waren blootgesteld en zijn dus risicogericht genomen monsters.

Ook is één geitenmelkmonster geanalyseerd maar daarin is geen coumatetralyl aangetroffen boven de LOQ (van vermoedelijk 0,01 mg/kg).

4.3.2 Consumptiegegevens

De Nederlandse voedselconsumptiepeiling (VCP) brengt in kaart wat Nederland eet en drinkt. De VCP bestaat uit twee 24-uursvoedingsnavragen op niet-aaneengesloten dagen bij een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking (N= 3,570; VCP 2019-2021). Op de website van RIVM Statline³⁵ zijn gegevens beschikbaar met betrekking tot de consumptie van verschillende dierlijke producten, waaronder rundvlees, melk, varkensvlees, kip en eieren. Gegevens over consumptie van geitenvlees, kalfsvlees en (kalfs- of varkens)lever zijn niet beschikbaar.

Consumptie tijdens consumptiedagen geeft de dagen weer dat het betreffende voedselproduct daadwerkelijk gegeten wordt. Dit geeft een eenmalige consumptie weer, die gebruikt wordt voor de risicobeoordeling van acute effecten. Consumptie tijdens alle dagen houdt rekening met de dagen van de voedselconsumptiepeiling dat het betreffende product niet gegeten wordt. Dit geeft een langdurige (chronische) consumptie weer en wordt gebruikt voor de risicobeoordeling van

³⁵ <https://statline.rivm.nl/> Geraadpleegd op 16 oktober 2023.

chronische effecten. Tabel 4 geeft een overzicht van de beschikbare gemiddelde en hoge (P95) consumptie waarden voor kinderen (1 t/m 3-jarigen) en volwassenen (18 t/m 79-jarigen). Kinderen representeren de meest risicogevoelige populatie door hun lagere lichaamsgewicht (i.e. de gezondheidkundige grenswaarde wordt voor kinderen sneller bereikt); wanneer deze populatie beschermd wordt, is de rest van de populatie ook beschermd. Volwassenen eten vermoedelijk meer lever dan kleine kinderen en zijn daarom ook meegenomen.

Tabel 4. Gemiddelde en P95 (hoge) consumptie (g/dag) van rund- en varkensvlees, kip, melk en eieren door kinderen (1 t/m 3-jarigen) en volwassenen (18 t/m 79-jarigen) afkomstig van de RIVM Statline website.

	Kind (1 t/m 3-jarigen)		Volwassene (18 t/m 79-jarigen)	
	Consumptie dagen (acuut)	Alle dagen (chronisch)	Consumptie dagen (acuut)	Alle dagen (chronisch)
Gemiddelde consumptie (g product/dag)				
Rundvlees	27,7	3,4	82,8	12,7
Varkensvlees	39,2	2,1	91,9	9,9
Kip	34,9	4,4	89,9	18,2
Melk	337	290	314,2	164,5
Eieren	32,3	7,1	61,9	18,0
P95 consumptie (g product/dag)				
Rundvlees	66,6	20,0	187,5	68,0
Varkensvlees	101,9	17,3	244,0	69,3
Kip	85,5	25,1	218,9	87,5
Melk	664,0	622,3	772,5	580,2
Eieren	86,8	41,3	135,0	71,7

4.3.3 Maximale veilige consumptie van kalfslever

Op de website van RIVM Statline³⁶ zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de consumptie van kalfslever in Nederland. Daarom is berekend wat de maximale hoeveelheid kalfslever is die eenmalig (acute blootstelling) en gedurende langere tijd dagelijks (chronische blootstelling) veilig gegeten kan worden door kinderen (1 t/m 3-jarigen; 12 kg) en volwassenen (18 t/m 79-jarigen; 60 kg) voordat de gezondheidkundige grenswaarde overschreden wordt. Deze hoeveelheid (in gram) is berekend aan de hand van Vergelijking 1.

Vergelijking 1:

$$\text{veilige consumptie} = \frac{(\text{gezondheidskundige grenswaarde} \times \text{lichaamsgewicht}) \times 1000}{\text{stofconcentratie}}$$

³⁶ <https://statline.rivm.nl/> Geraadpleegd op 16 oktober 2023.

Tabel 5 geeft een overzicht van de parameters die gebruikt worden in de bovenstaande formule.

Tabel 5. Een overzicht van de parameters die gebruik worden om de maximale veilige consumptie van kalfslever (g/dag) te berekenen.

Parameter	Omschrijving	Waarde	Eenheid
Gezondheidskundige grenswaarde	ARfD	0,042	µg/kg lichaamsgewicht
	ADI	0,011	µg/kg lichaamsgewicht per dag
Lichaamsgewicht	Kind	12	kg
	Volwassene	60	
Stofconcentratie	Coumatetralylconcentratie in kalfslever	72	µg/kg

Tabel 6 geeft een overzicht van de maximale veilige hoeveelheid kalfslever die door kinderen (12 kg) en volwassenen (60 kg) eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kan worden voordat de gezondheidskundige grenswaarden overschreden worden, voor de maximaal gemeten concentratie van coumatetralyl in kalfslever.

Tabel 6. Berekende maximale veilige hoeveelheid kalfslever (met een concentratie van 72 µg/kg) die door kinderen (12 kg) en volwassenen (60 kg) eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kan worden voordat de gezondheidskundige grenswaarden overschreden worden.

	Maximale veilige consumptie	
	Acute (eenmalige) consumptie (g lever)	Chronische (herhaaldelijke) consumptie (g lever/dag)
Kinderen (1 t/m 3-jarigen)	7,0	1,8
Volwassenen (18 t/m 79-jarigen)	35	9,2

4.3.4 Maximale coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong

Om de maximale concentratie van coumatetralyl in producten van dierlijke oorsprong te berekenen is gebruik gemaakt van de VCP data. Gegevens voor geitenmelk, geitenvlees, kalfsvlees en -lever en varkenslever ontbreken. Voor deze producten is, in consultatie met het RIVM, aangenomen dat de consumptie vergelijkbaar is aan die van melk (geitenmelk), rundvlees (geitenvlees, kalfsvlees en kalfslever) en varkensvlees (varkenslever).

Voor de berekening van veilige concentraties voor acute effecten wordt in een conservatieve benadering gebruik gemaakt van een hoge (P95) consumptiewaarden op consumptiedagen, om het scenario waarin consumenten eenmalig een gecontamineerd product eten af te dekken. Voor de berekening van veilige concentraties voor chronische effecten wordt de gemiddelde consumptie op

alle dagen gebruikt, omdat niet alle dagen hetzelfde type product gegeten wordt. Tabel 7 geeft een overzicht van de gebruikte waarden.

Tabel 7. P95 (hoge) consumptie op consumptiedagen en gemiddelde consumptie op alle dagen (g/dag), voor rund- en varkensvlees, kip, melk en eieren door kinderen (1 t/m 3-jarigen) en volwassenen (18 t/m 79-jarigen), afkomstig van de RIVM Statline website.

	Consumptiedagen (acuut): P95 consumptie (g product/dag)		Alle dagen (chronisch): Gemiddelde consumptie (g product/dag)	
	Kind (1 t/m 3-jarigen)	Volwassene (18 t/m 79-jarigen)	Kind (1 t/m 3-jarigen)	Volwassene (18 t/m 79-jarigen)
Rundvlees	66,6	187,5	3,4	12,7
Varkensvlees	101,9	244,0	2,1	9,9
Kip	85,5	218,9	4,4	18,2
Melk	664,0	772,5	290,3	164,5
Eieren	86,8	135,0	7,1	18,0

Op basis van de gezondheidskundige grenswaarden (Tabel 5) en consumptiegegevens (Tabel 7) is berekend wat de maximale coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong maximaal mag zijn voordat consumptie van deze producten door kinderen (12 kg) of volwassenen (60 kg) leidt tot een overschrijding van de gezondheidskundige grenswaarden. Deze maximale coumatetralylconcentratie is berekend aan de hand van Vergelijking 2.

Vergelijking 2:

$$\begin{aligned} & \text{maximale concentratie in voedsel} \\ & = \text{gezondheidskundige grenswaarde} \times \frac{\text{lichaamsgewicht}}{\text{voedselconsumptie}} \times 1000 \end{aligned}$$

Tabel 8 geeft een overzicht van de maximale coumatetralylconcentratie in rund- en varkensvlees, kip, melk en eieren die door kinderen en volwassenen eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kan worden voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt.

Tabel 8. Berekende maximale coumatetralylconcentratie in rund- en varkensvlees, kip, melk en eieren die door kinderen en volwassenen eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kan worden voordat de gezondheidkundige grenswaarde overschreden wordt.

	Maximale coumatetralylconcentratie (µg/kg product)			
	Acute blootstelling		Chronische blootstelling	
	Kind (1 t/m 3-jarigen)	Volwassene (18 t/m 79-jarigen)	Kind (1 t/m 3-jarigen)	Volwassene (18 t/m 79-jarigen)
Rundvlees	7,6	13	39	52
Varkensvlees	4,9	10	64	67
Kip	5,9	12	30	36
Melk	0,76	3,3	0,45	4,0
Eieren	5,8	19	19	37

Een aantal waardes in Tabel 8 ligt onder de MRL van 10 µg/kg (= 0,01 mg/kg). In die gevallen is de MRL dus hoger dan de maximale veilige concentratie.

4.3.5 Inname van coumatetralyl door de consumptie van kalfsvlees en -lever en varkensvlees en -lever

De hoeveelheid coumatetralyl waaraan kinderen (12 kg) en volwassenen (60 kg) eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks via consumptie van kalfs- en varkensvlees- en lever worden blootgesteld, is berekend volgens Vergelijking 3.

Vergelijking 3:

$$\text{Coumatetralylinname} = \frac{\left(\frac{\text{Coumatetralylconcentratie in product} \times \text{consumptie van product}}{1000} \right)}{\text{lichaamsgewicht}}$$

Om de coumatetralylinname te berekenen zijn gemiddelde en 95^{ste} percentiel concentraties van coumatetralyl in vlees en lever van varkens en kalveren berekend. Voor deze berekening is gebruik gemaakt van lower bound³⁷ en upper bound³⁸ concentraties. Vlees van kalveren en varkens bevat in alle gevallen een concentratie kleiner dan de LOQ (zie Tabel 3). Vanwege dit feit geeft een berekening op basis van een upper bound concentratie een onrealistisch hoge benadering van de werkelijke concentratie in vlees. De lower bound gemiddelde en 95^{ste} percentiel concentraties in vlees zijn allebei 0 µg/kg. Daarom is geen verdere berekening uitgevoerd voor de consumptie van vlees.

In levers werd coumatetralyl relatief vaak aangetroffen in concentraties boven de LOQ. Bovendien blijkt uit de analyse van de probleemomvang dat contaminatie van kalfslevers met coumatetralyl kan oplopen tot ongeveer 6,6%, en voor varkens zelfs tot 12%. Daarom is voor de gemiddelde en 95^{ste} percentiel (P95)

³⁷ Bij een lower bound berekening worden de waarden onder de kwantificatielimiet (LOQ) vervangen door de waarde nul (0).

³⁸ Bij een upper bound berekening worden de waarden onder de kwantificatielimiet (LOQ) vervangen door de waarde van de LOQ (in dit geval 2 µg/kg).

concentraties in lever gerekend met upper bound concentraties. Concreet betekent dit dat voor alle monsters waarin coumatetralyl niet boven de kwantificatielimiet werd aangetroffen (48 van de 55 monsters voor kalfslever en 21 van de 36 monsters voor varkenslever), gerekend is met de waarde van de kwantificatielimiet (2 µg/kg). De concentraties van de monsters waarin coumatetralyl boven de kwantificatielimiet zijn aangetroffen zijn als zodanig meegenomen, zonder onderscheid te maken tussen aselekt of risicogericht genomen monsters. De berekende gemiddelde en P95 concentraties voor lever worden samengevat in Tabel 9.

Tabel 9. Gemiddelde en 95^{ste} percentiel (P95) gemeten concentraties van coumatetralyl in levers van kalveren en varkens.

	Concentratie (µg/kg)	
	P95 concentraties	Gemiddelde concentraties
Kalfslever	9,2	4,2
Varkenslever	8,7	4,8

Tabel 10 geeft een overzicht van de parameters die gebruikt worden in Vergelijking 3.

Voor de risicobeoordeling voor acute effecten wordt in een conservatieve benadering gebruik gemaakt van een hoge (P95) consumptiewaarden van rund- en varkensvlees op consumptiedagen, om het scenario waarin consumenten eenmalig lever eten in plaats van een ander stukje vlees af te dekken. Voor de risicobeoordeling voor chronische effecten wordt de gemiddelde consumptie op alle dagen gebruikt, omdat kalfs- of varkenslever geen product is dat door veel mensen vaak gegeten wordt.

Tabel 10. Een overzicht van de parameters die gebruikt worden om de inname van coumatetralyl door consumptie van kalfs- en varkenslever (µg/kg lichaamsgewicht per dag) te berekenen.

Parameter	Waarde	Eenheid
Lichaamsgewicht (kind)	12	kg
Lichaamsgewicht (volwassene)	60	kg
Coumatetralylconcentratie	P95 waarde (acut) en Gemiddelde waarde (chronisch) uit Tabel 9	µg/kg
Consumptie van kalfslever	Zie rundvlees in Tabel 7	gram/dag
Consumptie van varkenslever	Zie varkensvlees in Tabel 7	gram/dag

Tabel 11 geeft de coumatetralylinname door kinderen en volwassenen. De acute inname is berekend op basis van de P95 concentratie in kalfs- of varkenslever, om het scenario waarin een consument eenmalig een portie lever met hoge concentratie coumatetralyl consumeert af te dekken. De chronische inname is berekend op basis van de gemiddelde concentratie, omdat een groot deel van de bemonsterde kalfs- en varkenslevers een lage concentratie van coumatetralyl bevatte. Deze aannames leiden ertoe dat de berekende coumatetralylinname bij

eenmalige consumptie van varkens- of kalfslever hoger is dan die bij dagelijkse consumptie.

Tabel 11. De inname van coumatetralyl ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/dag) door consumptie van kalfs- of varkenslever voor kinderen (1 t/m 3 jarigen) en volwassenen (18 t/m 79 jarigen).

		Coumatetralylinname ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht per dag)	
		Acuut	Chronisch
kalfslever	1 t/m 3 jarigen	0,051	0,0012
	18 t/m 79 jarigen	0,029	0,0009
varkenslever	1 t/m 3 jarigen	0,074	0,0008
	18 t/m 79 jarigen	0,035	0,0008

Tabel 12 geeft de procentuele bijdrage van de inname van coumatetralyl aan de gezondheidkundige grenswaarde voor de verschillende scenario's. Een bijdrage groter dan 100% geeft aan dat de inname hoger is dan de gezondheidkundige grenswaarde. Deze waarden zijn in de tabel dikgedrukt weergegeven.

Tabel 12. De procentuele bijdrage van inname van coumatetralyl ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/dag) door consumptie van kalfs- en varkenslever aan de gezondheidkundige grenswaarde voor kinderen (1 t/m 3 jarigen) en volwassenen (18 t/m 79 jarigen).

		Bijdrage (%) van inname aan gezondheidkundige grenswaarde	
		Acuut	Chronisch
kalfslever	1 t/m 3 jarigen	121	11
	18 t/m 79 jarigen	68	8,0
varkenslever	1 t/m 3 jarigen	175	7,7
	18 t/m 79 jarigen	84	7,2

4.4 Blootstelling hond en kat

4.4.1 Coumatetralylconcentratie in producten van dierlijke oorsprong

De hoogst gemeten concentratie van coumatetralyl in kalfslever is $72 \mu\text{g}/\text{kg}$, zie Tabel 3. De 95^{ste} percentiel en gemiddelde concentraties in kalfslever zijn $9,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ en $4,2 \mu\text{g}/\text{kg}$; in varkenslever zijn deze respectievelijk $8,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ en $4,8 \mu\text{g}/\text{kg}$, zie Tabel 9.

4.4.2 Consumptiegegevens

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de consumptie van lever door honden en katten.

4.4.3 Maximale veilige consumptie van kalfslever

Omdat consumptiegegevens van kalfs- of varkenslever door honden en/of katten ontbreken is berekend wat de maximale hoeveelheid lever is die eenmalig (acute blootstelling) en gedurende langere tijd dagelijks (chronische blootstelling) veilig

gegeten kan worden door honden (25 kg) en katten (4 kg) voordat de gezondheidkundige grenswaarde overschreden wordt. De berekening is uitgevoerd aan de hand van Vergelijking 1. Hiervoor zijn de concentraties uit Tabel 9 gebruikt: de P95 concentraties voor acute blootstelling en de gemiddelde concentraties voor chronische blootstelling. De lichaamsgewichten voor hond en kat zijn overgenomen uit (Leenstra & Velinga, 2011).

Tabel 13. Berekende maximale veilige hoeveelheid kalfs- of varkenslever die door honden en katten eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kan worden voordat de gezondheidkundige grenswaarden overschreden worden, op basis van P95 concentraties (acuut) en gemiddelde concentraties (chronisch).

		Maximale veilige consumptie	
		Acute (eenmalige) consumptie (g lever)	Chronische (herhaaldelijke) consumptie (g lever/dag)
kalfslever	hond	114	65
	kat	18	10
varkenslever	hond	121	57
	kat	19	9,2

4.5 Afname van coumatetralylconcentratie in de tijd: berekening van tijd die nodig is om een concentratie te laten dalen tot de MRL

De tijd (t) die nodig is om een initiële concentratie (C_0) in een levend dier te laten dalen tot de gewenste concentratie (C_t) is berekend onder aanname van eerste orde kinetiek volgens Vergelijking 4, waarin DT_{50} de halfwaardetijd is (zie Bijlage 2).

Vergelijking 4:

$$t = \frac{\ln(C_0) - \ln(C_t)}{\ln(2)/DT_{50}}$$

Er zijn geen gegevens over metabolisme en uitscheiding van coumatetralyl door runderen en varkens zodat het niet mogelijk is om halfwaardetijden voor deze diersoorten af te leiden. Wel zijn er halfwaardetijden beschikbaar in andere diersoorten en zijn halfwaardetijden beschikbaar van andere coumarinederivaten en anticoagulente rodenticiden in mensen en dieren (maar niet in landbouwhuisdieren, zie Bijlage 2). Opvallend is dat er geen duidelijke allometrische relatie is tussen lichaamsgewicht en halfwaardetijd: de langste halfwaardetijd is niet automatisch die voor het organisme met het hoogste lichaamsgewicht. Dit ligt normaliter wel in de lijn der verwachting. Het is niet duidelijk of er verschillen zijn in metabolisme tussen verschillende diersoorten. Dit geeft veel onzekerheid in de berekende tijden die nodig zijn om concentraties in runderen en varkens te laten dalen tot de MRL.

In de berekening is geen rekening is gehouden met groeiverdunning. Deze conservatieve benadering leidt mogelijk tot een overschatting van de daadwerkelijk tijd die nodig is om concentraties te laten dalen tot de MRL. Omdat

coumatetralyl alleen aangetroffen is in kalfs- en varkenslever, is de berekening alleen uitgevoerd voor lever.

Tabel 14 geeft een overzicht van de tijd die nodig is om een reeks aan (deels fictieve) concentraties in lever te laten dalen tot de MRL.

In de tabel zijn de initiële concentraties de vier gemeten waarden boven MRL en een aantal fictieve concentraties, die steeds een factor 1,5 hoger zijn dan de voorgaande concentratie. De factor 1,5 is gekozen om de geobserveerde verschillen tussen de vier beschikbare gemeten waarden te extrapoleren (i.e. $28/17 = 1,6$; $52/28 = 1,9$ en $72/52 = 1,4$). Omdat onduidelijk is welke halfwaardetijd het meest representatief is voor afname van concentraties van coumatetralyl in vee is gerekend met drie verschillende waarden: de maximum waarden voor coumatetralyl (in levers van ratten en muizen) en de langste van alle anticoagulente rodenticiden (i.e. brodifacoum, afname in lever van ratten). De halfwaardetijd voor eliminatie via feces voor honden (minstens 81 dagen) is niet meegenomen omdat deze gebaseerd was op slechts één hond. Bovendien ligt deze waarde tussen de uiterste waarden die wel gebruikt zijn en geeft dus geen additionele informatie.

Tabel 14. Berekende tijden die nodig zijn voordat verschillende initiële concentraties gedaald zijn tot de MRL (10 µg/kg), op basis van de halfwaardetijd van coumatetralyl in muizenlever (15,8 dagen) en rattenlever (55 dagen) en op basis van de halfwaardetijd van brodifacoum in rattenlever (350 dagen).

Initiële concentratie (µg/kg)	DT ₅₀ (dagen)		
	15,8	55	350
	Benodigde tijd (dagen)		
17	12	42	268
28	23	82	520
52	38	131	832
72	45	157	997
108	54	189	1202
162	63	221	1406
243	73	253	1611
365	82	285	1816
547	91	318	2021
820	100	350	2225
1230	110	382	2430
1845	119	414	2635

Na de slacht zal de concentratie in lever of vlees niet meer afnemen, omdat er dan geen metabolisme meer optreedt. Bovenstaande berekeningen hebben daarom alleen betrekking op de afname van concentraties in levende dieren.

4.6 Milieu

Concentraties van coumatetralyl in mest, oppervlaktewater (sloot) of gras zijn niet bekend. Dit maakt dat de blootstelling van vee en waterorganismen aan coumatetralyl niet berekend kan worden.

5 Risicokarakterisatie

5.1 Mens, huisdieren & grasetend vee

Uit Tabel 6 blijkt dat de maximale veilige hoeveelheid kalfslever die eenmalig door consumenten gegeten kan worden voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt 7 gram is voor kinderen en 35 gram voor volwassenen, als de concentratie in de lever 72 µg/kg is.

Tabel 8 geeft een overzicht van de maximale coumatetralylconcentratie in dierlijke producten die door kinderen en volwassenen eenmalig of gedurende langere tijd dagelijks gegeten kunnen worden voordat de gezondheidskundige grenswaarde overschreden wordt. Er is sprake van een risico voor de gezondheid van de consument wanneer de concentraties van coumatetralyl in deze producten hoger zijn dan de waarden uit Tabel 8. Kinderen representeren de meest risicogevoelige populatie door hun lagere lichaamsgewicht (i.e. de gezondheidskundige grenswaarde wordt voor kinderen sneller bereikt); wanneer deze populatie beschermd wordt, is de rest van de populatie ook beschermd. Dit betekent dat als de concentraties in dierlijke producten kleiner zijn dan de waarden die berekend zijn voor kinderen, de hele populatie is beschermd.

De maximale veilige concentraties in producten die eenmalig gegeten worden zijn en zijn als volgt: 7,6 µg/kg in rundvlees, 4,9 µg/kg in varkensvlees, 5,9 µg/kg in kip, 0,76 µg/kg in melk en 5,8 µg/kg in eieren. De maximale veilige concentraties in producten die gedurende langere tijd dagelijks gegeten kunnen worden zijn 39 µg/kg in rundvlees, 64 µg/kg in varkensvlees, 30 µg/kg in kip, 0,45 µg/kg in melk en 19 µg/kg in eieren. Deze waarden zijn allemaal berekend voor kinderen, en zijn ook beschermend voor volwassenen, voor wie de concentraties (iets) hoger mogen zijn.

De maximale veilige concentratie van coumatetralyl in melk is kleiner dan de MRL (10 µg/kg). Ook de meest kritische maximale veilige concentraties in vlees en eieren zijn kleiner dan de MRL. Dit betekent dat de (standaard) MRL de gezondheid van de consument mogelijk niet beschermt.

Uit Tabel 12 blijkt dat de inname van coumatetralyl door consumptie van kalfs- of varkenslever voor volwassenen lager is dan de gezondheidskundige grenswaarde, zowel voor eenmalige als voor dagelijkse consumptie. Voor kinderen is de inname hoger dan de gezondheidskundige grenswaarde bij eenmalige consumptie, maar niet bij dagelijkse consumptie. Bij eenmalige consumptie van lever door kinderen bedraagt de coumatetralylinname 121% (kalfslever) of 175% (varkenslever) van de gezondheidskundige grenswaarde. Er is dus mogelijk een risico voor de gezondheid van kinderen. Mogelijke effecten zijn gevolgen van de verstoring van de bloedstolling, zoals een bloedneus, bloedend tandvlees, bloeditstoringen en/of bloed in urine en ontlasting.

Tabel 13 geeft de veilige porties kalfs- en varkenslever voor honden en katten op basis van 95^{ste} percentiel (voor eenmalige consumptie) en gemiddelde concentraties (voor dagelijkse consumptie) van coumatetralyl in kalfs- en varkenslever. Bij eenmalige consumptie zijn deze voor honden 114 gram voor kalfslever en 121 gram voor varkenslever en voor katten 18 gram voor kalfslever en 19 gram voor varkenslever. Bij dagelijkse consumptie zijn de maximale veilige

porties voor honden 65 gram voor kalfslever en 57 gram voor varkenslever, en voor katten 10 gram voor kalfslever en 9,2 voor gram varkenslever. Deze porties zijn niet onrealistisch groot, en een risico voor honden en katten kan daarom niet worden uitgesloten.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Uit Tabel 14 blijkt dat de berekende tijd die nodig is om de hoogst gemeten coumatetralylconcentratie van 72 µg/kg in levende dieren te laten dalen tot het niveau van de MRL varieert tussen 45 en 997 dagen, afhankelijk van de gebruikte halfwaardetijd. Om veilige concentraties onder de MRL te bereiken, is de benodigde tijd langer dan 45 tot 997 dagen.

Het risico voor grasetende dieren die blootgesteld worden aan coumatetralyl na het uitrijden van gecontamineerde mest kan niet gekarakteriseerd worden. Hetzelfde geldt voor het risico voor consumenten die vlees eten van grasetende dieren die met coumatetralyl gecontamineerd gras of hooi eten. De benodigde gegevens over blootstelling zijn niet beschikbaar.

5.2 Milieu

Wegens het ontbreken van de coumatetralylconcentratie in slotwater kan het risico voor waterorganismen niet gekarakteriseerd worden.

6 Onzekerheden in de risicobeoordeling

De statistische analyse van de prevalentie waarin coumatetralyl boven de MRL wordt aangetroffen in kalveren of ander vee is gebaseerd op de data van het NPR in 2023. De geschatte prevalenties zijn afhankelijk van de monsteraantallen en het aantal monsters dat negatief was. De meest waarschijnlijke prevalentie voor kalveren is 2%, maar het betrouwbaarheidsinterval (0,1-6,6%) geeft aan dat deze schatting een behoorlijke onzekerheid bevat.

De berekening van de maximale hoeveelheid kalfs- of varkenslever die eenmalig gegeten kan worden, is uitgevoerd voor de hoogst gemeten concentratie in lever. Dit is een conservatieve benadering, die voortkwam uit de vraag die gesteld werd toen er sprake was van een MRL overschrijding. Hoewel het aantal kalveren dat mogelijk besmet is met coumatetralyl op kan lopen tot 6,6%, is het niet aannemelijk dat consumenten langdurig aan lever met een hoge concentratie coumatetralyl blootgesteld worden. Dit komt doordat uit de analyseresultaten van meerdere levermonsters blijkt dat coumatetralyl in de meeste monsters niet boven de kwantificatiegrens voorkomt (48 van de 55 monsters, allemaal van bedrijven waar blootstelling niet uitgesloten kon worden). De risicobeoordeling op basis van gemeten concentraties in meerdere monsters (Tabel 12) geeft aan dat een risico voor acute effecten niet uitgesloten kan worden voor kinderen. Omdat voedselconsumptiedata voor lever niet beschikbaar zijn, is deze conclusie gebaseerd op een hoge consumptie van rund- of varkensvlees. Dit is een conservatieve benadering voor consumptie van lever. Door deze conservatieve benadering is het risico mogelijk overschat.

De maximale concentraties voor chronische blootstelling in Tabel 8 zijn in de meeste gevallen hoger dan die voor eenmalige (acute) blootstelling. Dit lijkt tegenstrijdig met het principe dat chronische gezondheidskundige grenswaarden lager zijn dan acute gezondheidskundige grenswaarden, maar wordt verklaard door het grote verschil tussen eenmalige (hoge) en dagelijkse (gemiddelde)

consumptiehoeveelheden. In de berekening van maximale concentraties in voedselproducten is geen rekening gehouden met consumptie van verschillende gecontamineerde producten tegelijk. Dit wordt ondersteund door het feit dat blootstelling van leghennen en melkvee kon worden uitgesloten; melk en eieren waren niet gecontamineerd.

Een aantal berekende maximale coumatetralylconcentraties ligt onder de MRL: dit geldt voor eenmalige consumptie van rundvlees, varkensvlees, kip en eieren door kinderen, en voor eenmalige of dagelijkse consumptie van melk door kinderen en volwassenen. De berekening is echter gebaseerd op conservatieve aannames met betrekking tot voedselconsumptie, waardoor de maximale coumatetralylconcentraties mogelijk onderschat zijn.

Bij dagelijkse consumptie van kalfs- en varkenslever over langere periode wordt voor kinderen en volwassenen geen risico verwacht. Deze beoordeling is gebaseerd op consumptiedata voor vlees, wat naar verwachting een overschatting van blootstelling geeft. De onderliggende aanname is dat een portiegrootte minder afhankelijk is van het specifieke product dan van het feit dat iemand voor een vleesachtig product kiest. Omdat het niet aannemelijk is dat (onbewerkt) orgaanvlees over langere tijd evenveel gegeten wordt als ander vlees, is voor langdurige consumptie gebruik gemaakt van gemiddelde consumptiehoeveelheden en niet van hoge consumptiehoeveelheden. Deze zijn naar verwachting nog steeds conservatief en zullen de inname van coumatetralyl door consumptie van lever op lange termijn overschatten, zodat het risico mogelijk is overschat.

Door het ontbreken van voedselconsumptiedata voor geitenvlees zijn geen berekeningen gemaakt voor veilige concentraties in geitenvlees. Aangenomen wordt dat de berekende veilige concentraties in rundvlees ook gelden voor geitenvlees. Dit is waarschijnlijk een conservatieve aanname, omdat niet verwacht wordt dat de consumptie van geitenvlees hoger is dan die van rundvlees.

Doordat coumatetralyl bij lichaamsrelevante pH niet lipofiel is, wordt accumulatie in varkenshuid niet verwacht. Lever is de locatie waar coumatetralyl accumuleert en daarom dekt de risicobeoordeling op basis van concentraties in lever (en consumptie van varkens- en rundvlees) eventuele risico's voor consumptie van spek.

De berekening van de tijd die nodig is om een bepaalde startconcentratie coumatetralyl in weefsels van levende dieren te laten dalen tot het niveau van de MRL is gebaseerd op halfwaardetijden van coumatetralyl in weefsels van ratten en muizen, omdat halfwaardetijden in weefsels van landbouwhuisdieren niet beschikbaar zijn. Uit de beschikbare data blijkt dat de gebruikelijke allometrische relatie tussen lichaamsgewicht en halfwaardetijd voor coumatetralyl ontbreekt: de langste halfwaardetijd is niet automatisch die voor het organisme met het hoogste lichaamsgewicht. Ook is niet duidelijk of er verschillen zijn in metabolisme tussen de verschillende diersoorten. Tot slot is in de berekening geen rekening gehouden met groeiverdunning, die wel relevant kan zijn bij opgroeiende dieren. Dit maakt de berekeningen erg onzeker; het is niet te zeggen of de berekende tijden voor verlaging van de concentratie tot aan de MRL een overschatting of een onderschatting van de daadwerkelijk benodigde tijd voorstellen.

Om het risico voor milieu te kunnen beoordelen zijn gegevens over blootstelling nodig. In de toelatingsbeoordeling voor coumatetralyl is de route via uitrijden van mest niet meegenomen, omdat deze route geen onderdeel uitmaakt van het emissie scenario voor product type 14 (rodenticiden) (EUBEES, 2003; ECHA, 2018). Dit is een hiaat in het toetsingskader, omdat residuen van rodenticiden ook bij correct gebruik wel in de mestput terecht kunnen komen, bijvoorbeeld door schoonmaken van de stal of via kadavers van muizen. De huidige situatie, die het gevolg is van incorrecte toepassing, kan daardoor niet worden vergeleken met de verwachte blootstelling bij correct gebruik.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

7 Referenties

- BPC, 2016. Opinion on the application for renewal of the approval of the active substance Coumatetralyl, Product type 14. ECHA/BPC/109/2016. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/aff418bf-86c6-1315-8b6d-7b5b08faea1b>
- Crowell M, Eason C, Hix S, Broome K, Fairweather A, Moltchanova E, Ross J & Murphy E, 2013. First generation anticoagulant rodenticide persistence in large mammals and implications for wildlife management. New Zealand Journal of Zoology, 40 (3), 205-216. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1080/03014223.2012.746234>
- Ctgb, 2014. Evaluation Report Mutual Recognition Racumin Foam. Beschikbaar online: https://ctgb-prd.s3.eu-central-1.amazonaws.com/76a0e72da99288d59e32d5a92bef7a02_20131175_141010_14585A.PDF
- Ctgb, 2018. Verlenging toelating Racumin Foam op basis van de stof coumatetralyl onder nummer 14585N, 28 Februari 2018.
- Ctgb, 2022. Samenvatting van de productkenmerken van een biocide, Racumin(R) Foam.
- DE (BAuA), 2018. Product Assessment Report of a biocidal product for the renewal of a national authorisation. Racumin Schaum, Product Type 14 (Rodenticide), Case No. in R4BP BC-PK013596-29, Asset No. in R4BP DE-0002228-0000. 5.0-710 05/14.00010, 710-05-14-00010-01-00-00-0000.
- eCA: DK, 2009a. Assessment Report Coumatetralyl, Product-type PT 14 (Rodenticides). Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. . Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/8222fd05-0570-00ff-e7e7-73d9bcd33433>
- eCA: DK, 2009b. Document III-A Study summaries, active substance coumatetralyl, CAS No. 5836-29-3 for use in Rodenticides (Product Type 14), Section A6. Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. . Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/01eb04e4-de6f-1e1c-8a33-caba73327c6e> & <https://echa.europa.eu/documents/10162/2aa8a24a-c45f-3710-10f9-5b02c38e82be>
- eCA: DK, 2011. CLH Report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, part 2. Substance Name: Coumatetralyl. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/3a9603a5-ae2c-299f-e39e-84ab78fcd880>
- eCA: FI, 2006. Document IIIA Study summaries, Section A6, Difenacoum. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Evaluation of active substances. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d0c01c1d-2001-fdd6-8ceb-de2351400112>
- eCA: FI, 2016. Assessment Report Difenacoum Product-type 14 (Rodenticides). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Renewal of approval. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a313855a-f611-e940-3e6a-3a3184d40023>
- eCA: IT, 2010. Assessment Report Brodifacoum, Product-type PT 14 (Rodenticides). Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/581b315d-16e6-c4b4-85c1-9e68de106b6d>

- eCA: IT, 2016. Assessment Report Bromadiolone, Product-type 14 (Rodenticides). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances, Renewal of approval. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/factsheet/12/PT14>
- eCA: NL, 2009. Document III-A Study summaries, active substance Flocoumafen (PT 14), Section A6. Programma for Inclusion of Active Substances in Annex I to Council Directive 98/8/EC. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/0f0a3d64-e260-7ef8-1adb-6710c9576e1a>
- eCA: NL, 2016. Assessment Report Flocoumafen Product-type 14 (Rodenticide). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Renewal of approval. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d2d777ee-74f5-b810-abc3-235d64a2686f>
- eCA: NL and IT, 2016. Assessment Report Brodifacoum, Product-type 14 (Rodenticide). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances, Renewal of approval. . Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/fa3f5493-6089-bbf3-ec81-84b79b56f259>
- eCA: NO, 2016. Assessment Report Difethialone Product-type 14 (Rodenticides). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Renewal of approval. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/d92237fb-4a5a-b1ef-c0e7-c8f009a12a9d>
- eCA: PT, 2008. Assessment Report. Alphachloralose Product-type 14 (rodenticide). Directive 98/8/EC concerning the placing biocidal products on the market Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a1acdc37-d5a4-ea5a-a30a-d14db3479710>
- eCA: SE, 2010. CAR Briomadiolone, CAS28772-56-7, Active substance in Biocidal Products, Product Type 14 (Rodenticides), Document III-A Section 6: Toxicological and Metabolic Studies. Competent Authority Report according to Directive 98/8/EC. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/1a177c86-426c-2788-030e-7640b81509c5>
- eCA: SE, 2011. Final CAR Bromadiolone, CAS 28772-56-7, Document III-A Section 6: Toxicological and Metabolic Studies. . Directive 98/8/EC concerning the placing biocidal products on the market Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC. Beschikbaar online: http://dissemination.echa.europa.eu/Biocides/ActiveSubstances/0012-14/Data_004.pdf
- eCA: SE, 2018. Assessment Report Cholecalciferol PT 14 (Rodenticides). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Evaluation of active substances. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a11bcbe5-9261-77a9-9589-3118dccb834d>
- eCA: SP, 2008. Competent Authority Report Chlorophacinone (PT14), Document III-A, Active Substance. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/1bd65fcc-e247-b9ab-82d8-551519c4badd>

- eCA: SP, 2016. Assessment Report Chlorophacinone Product-type 14 (Rodenticides). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Renewal of approval. Beschikbaar online: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e623897b-b36e-7527-7ed4-12c9aa311639>
- ECHA, 2012. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Beschikbaar online: https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258
- ECHA, 2017a. Volume IV Environment - Assessment and Evaluation (Parts B + C). Guidance on the Biocidal Products Regulation. Beschikbaar online: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/bpr_guidance_ra_vol_iv_part_b-c_en.pdf/e2622aea-0b93-493f-85a3-f9cb42be16ae?t=1513159347576
- ECHA, 2017b. Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C). Guidance on the Biocidal Products Regulation. Beschikbaar online: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094?t=1512979002065
- ECHA, 2018. Revised Emission Scenario Document for Product Type 14 (Rodenticides). ECHA-18-H-23-EN. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2823/660595>
- ECHA, 2022. Environment, Part A: Information Requirements, Version 1.3.
- ECHA, 2023. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment, Version 4.0.
- EFSA NDA Panel, 2023. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. EFSA Journal, 21 (8), e08145. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8145>
- EUBES, 2003. Emission scenario document for biocides used as rodenticides. Supplement to the methodology for risk evaluation of biocides. CA-Jun03-Doc.8.2-PT14. Beschikbaar online: https://echa.europa.eu/documents/10162/983773/pt14_rodenticides_en.pdf/159a8bb4-69bb-4bc4-9267-0b3221d16d09
- Gerssen A., 2023. WFSR Briefrapport 2343371.
- Gómez-Canela C, Barata C & Lacorte S, 2014. Occurrence, elimination, and risk of anticoagulant rodenticides and drugs during wastewater treatment. Environmental Science and Pollution Research, 21 (11), 7194-7203. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2714-1>
- Guldmond A. LJ, Rijks J., Boudewijn T., van Silfhout M., Gommer R., Boeke S., Stout B., Lageschaar L., Leendertse P., 2020. Kans op vergiftiging met rodenticiden van niet-doelsoorten in Nederland. Publicatienummer 1012. CLM Onderzoek en Advies. Beschikbaar online: <https://www.clm.nl/publicaties/kans-op-vergiftiging-met-rodenticiden-van-niet-doelsoorten-in-nederland/>
- Leenstra F & Velinga T, 2011. Indicatie van de ecologische foot print van gezelschapsdieren. Eerste verkenning, toegespitst op katten, honden en paarden in Nederland. Rapport 509, Oktober 2011. Wageningen UR Livestock innovations.
- Muralimanohar J & Jaianand K, 2011. Determination of Effectiveness of the 'Square Root of N Plus One' Rule in Lot Acceptance Sampling Using an Operating Characteristic Curve. Quality Assurance Journal, 14, 33-37. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/qaj.482>

- NVIC, 2023a. Alfa-chloralose [Webpagina]. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Beschikbaar online: <https://www.vergiftigingen.info> [Geraadpleegd: 9 november 2023].
- NVIC, 2023b. Vitamine D3 [Webpagina]. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Beschikbaar online: <https://www.vergiftigingen.info> [Geraadpleegd: 10 november 2023].
- Parmar G. BH, Moore R. Batten P.L., 1987. Evidence for a common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Human Toxicology*, 6, 431-432.
- Seljetun KO, Eliassen E, Karinen R, Moe L & Vindenes V, 2018. Quantitative method for analysis of six anticoagulant rodenticides in faeces, applied in a case with repeated samples from a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60 (1). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0357-9>
- Shimshoni JA, Soback S, Cuneah O, Shlosberg A & Britzi M, 2013. New validated multiresidue analysis of six 4-hydroxy-coumarin anticoagulant rodenticides in hen eggs. *J Vet Diagn Invest*, 25 (6), 736-743. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1177/1040638713501510>
- Torbek L., 2009. Statistical Solutions: Square Root of (N) + 1 Sampling Plan. *Pharmaceutical Technology*, 33 (10). Beschikbaar online: <https://www.pharmtech.com/view/statistical-solutions-square-root-n-1-sampling-plan>
- van Raamsdonk LWD, Kan CA, Meijer GAL & Kemme PA, 2007. Kengetallen van enkele landbouwhuisdieren en hun consumptiepatronen.
- VandenBroucke C, Bousquet-Melou A, De Backer P & Croubels S, 2008. Pharmacokinetics of eight anticoagulant rodenticides in mice after single oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 437-445. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008-00979.x>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Bijlage 1. Coumatetralyl in varkenshuid (spek)

Na overschrijding van de MRL voor coumatetralyl in kalfslever werden op risicovolle bedrijven monsters genomen van levers en vlees van kalveren of varkens. Varkensvleesmonsters werden genomen van mager vlees. Op basis van ogenschijnlijk nieuwe informatie van de sector rees de vraag of varkenshuid, dat wordt verwerkt tot spek, ook bemonsterd moest worden.

Overschrijdingen van de MRL zijn alleen gemeten in varkenslever en niet in varkensvlees. Dit is conform verwachting op basis van de data uit de beoordeling van de werkzame stof uit 2009, waar geconcludeerd wordt dat coumatetralyl accumuleert in de lever (eCA: DK, 2009a).

In de kinetiek studie uit de beoordeling van de werkzame stof is gemeten in urine, feces, huid, lever, ingewanden en lichaam, maar niet in vet. Gegevens over residuen in of verdeling naar vet zijn niet beschikbaar. Echter, de zorg voor residuen in vet komt voort uit de veronderstelling dat de stof lipofiel is. Voor anticoagulente rodenticiden als groep wordt op de website van het NVIC³⁹ gesteld dat ze lipofiel zijn: "superwarfarines zijn sterk lipofiel". De lipofiliteit van een stof wordt beschreven door zijn octanol/water verdelingscoëfficiënt (uitgedrukt als logPow⁴⁰). Hoe hoger de waarde, hoe sterker het lipofiele karakter. In het algemeen wordt een logPow waarde van 3-4,5 aangehouden om stoffen met accumulerend vermogen in vet te identificeren (ECHA, 2022;2023). De website van het NVIC bevat gegevens over de langwerkende anti-coagulantia brodifacoum, bromadiolon, chloorfacinon, difacinon (een in Nederland of zelfs Europa niet-toegelaten stof), difenacoum en difethialon, verzameld onder de naam "superwarfarines". Coumatetralyl wordt wel genoemd maar alleen bij naam; de website bevat geen gegevens over coumatetralyl.

LogPow waarden voor de verschillende stoffen staan niet op de website van het NVIC, maar zijn wel elders beschikbaar, en worden hieronder gegeven. De waarden voor brodifacoum, difacinon, difenacoum, difethialon en flocoumafen zijn allemaal boven de 4 of zelfs hoger, wat aangeeft dat deze stoffen inderdaad lipofiel of sterk lipofiel zijn (een logPow van 4 betekent dat de concentratie in octanol 10.000 keer hoger is dan die in water). De logPow voor coumatetralyl is echter lager dan 4, met een maximale waarde van 3,5 bij pH 5. Daarboven neemt de coëfficiënt snel af van 2,95 bij pH 5,8 naar 1,5 bij pH 7 en -0,1 bij pH 9. De pH van vet is hoger dan 6. Coumatetralyl is bij lichaamsrelevante pH dus niet lipofiel, en de zorg voor residuen van coumatetralyl in vet is daarom niet geïndiceerd.

³⁹ [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](#) Geraadpleegd 5 december 2023.

⁴⁰ Pow is de verdelingscoëfficiënt tussen n-octanol en water, berekend als de ratio tussen de concentratie in n-octanol en water. De verdelingscoëfficiënt wordt doorgaans als een logaritmische waarde gegeven; een logPow van 3 komt overeen met een Pow van $10^3 = 1000$

Tabel 15. Octanol/water verdelingscoëfficiënten voor anticoagulente rodenticiden.

Stof	logPow	Bron
Anticoagulente stoffen		
Brodifacoum	berekend 8,5 geschat uit gemeten Koc 6,12 gemeten (10-30 °C): pH 5 5,8-6,3 pH 7 4,8-5,1 pH 9 4,6-4,9	(eCA: NL and IT, 2016)
Bromadiolon	Zuiver water, 23 °C 4,3 20-25 °C: pH 4-5 ≥5 pH 6-7 3,8 - 4,1 pH 9-10 2,5 - 3,2	(eCA: IT, 2016)
Chloorfacinon	23 °C: pH 4 3,08 pH 7 2,42 pH 9 2,57 Zonder buffer 1,93	(eCA: SP, 2016)
Coumatetralyl	gedemineraliseerd water (pH 5,8) 2,95 bij 20 °C: pH 5 3,4 pH 7 1,5 pH 9 -0,1	(eCA: DK, 2009a)
Difacinon	4,27 - 4,3	Diphacinone C23H16O3 CID 6719 - PubChem (nih.gov)
Difenacoum	bij 25 °C: pH 3,8 (niet geïoniseerd) 7,22 7,16 pH 4 4,78 pH 7 3,35 pH 9	(eCA: FI, 2016)
Difethialon	pH 7,3 6,29	(eCA: NO, 2016)
Flocoumafen	bij 20 °C: pH 4 >6,12 pH 7 6,12 pH 9 5,11	(eCA: NL, 2016)

Bijlage 2. Overzicht van halfwaardetijden voor rodenticiden die zijn toegelaten in Nederland

Tabel 16 geeft een overzicht van halfwaardetijden voor werkzame stoffen die in Nederland zijn toegelaten in rodenticiden. Zeven van de negen stoffen hebben een anticoagulente werking; alfachloralose werkt via demping van het centrale zenuwstelsel (eCA: PT, 2008) en chlolecalciferol leidt tot hypercalcemie (eCA: SE, 2018). Halfwaardetijden zijn niet voor alle stoffen als zodanig gegeven in de beschikbare documenten. Daar waar ze niet beschikbaar waren, zijn ze door BuRO berekend onder aanname van eerste orde kinetiek, waarbij de concentratie op een bepaald moment na dosering (C_t) beschreven wordt als functie van de initiële concentratie (C_0), de snelheidsconstante (k) en de verstreken tijd (t) volgens Vergelijking 5. Hieruit volgt dat de snelheidsconstante uit de beschikbare concentraties op bekende tijdstippen berekend kan worden volgens Vergelijking 6. De halfwaardetijd (DT_{50}) is uiteindelijk berekend uit de snelheidsconstante (Vergelijking 7).

Vergelijking 5:

$$\ln(C_t) = \ln(C_0) - kt$$

Vergelijking 6:

$$k = \frac{\ln(C_0) - \ln(C_t)}{t}$$

Vergelijking 7:

$$DT_{50} = \frac{\ln(2)}{k}$$

In deze vergelijkingen zijn $\ln(C_t)$ en $\ln(C_0)$ de natuurlijke logaritmes van de concentratie op tijdstip t (C_t) en de initiële concentratie (C_0); k is de snelheidsconstante voor verdwijning en t is de verstreken tijd (sinds tijdstip 0).

Als voorbeeld is de berekening voor coumatetralyl uitgewerkt. Opvallend is dat voor alle stoffen waarvoor halfwaardetijden in lever en het hele lichaam beschikbaar zijn, die voor lever hoger zijn dan die voor het hele lichaam.

Coumatetralyl

In de studies met enkelvoudige orale blootstelling van ratten werd binnen 7 dagen 40% van de dosering uitgescheiden door mannetjes (20% via urine en 20% via feces) en 49% door vrouwtjes (37% via urine en 12% via feces). Deze gegevens kunnen worden ingevuld in Vergelijking 6: $t = 7$ dagen en $C_0 = 100\%$ (voor zowel mannetjes als voor vrouwtjes); $C_t = 60\%$ voor mannetjes en 51% voor vrouwtjes. Invullen van de verkregen waarde voor k in Vergelijking 7 geeft halfwaardetijden van 9,5 dagen in mannetjes en 7,2 dagen in vrouwtjes.

Tabel 16. Overzicht van halfwaardetijden voor rodenticiden.

Stof	DT ₅₀ (dagen)	Bron
Anticoagulente stoffen		
Brodifacoum	282-350	Lever van ratten na enkelvoudige orale dosering (eCA: NL and IT, 2016).
	150-200	Rat, enkelvoudige orale dosering (eCA: IT, 2010).
	16-31	Mens, Website NVIC ⁴¹ .
	0,9-4,7	Hond, NVIC website.
	1,22	Paard, NVIC website.
Bromadiolon	318	Lever van rat, enkelvoudige en herhaalde orale blootstelling (eCA: IT, 2016) en (eCA: SE, 2011).
Chloorfacinon	1,9	Rat, enkelvoudige orale dosering . Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7 op basis van informatie in (eCA: SP, 2016) en (eCA: SP, 2008): 168 uur na enkelvoudige orale dosering werd 8% van de toegediende dosering in het karkas teruggevonden.
	6,5-22,8	Mens, NVIC website.
Coumatetralyl	1,5	Rat, herhaalde orale blootstelling (eCA: DK, 2009a).
	7,2-9,5	Rat, enkelvoudige orale blootstelling. Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7 op basis van informatie in (eCA: DK, 2009a): binnen 7 dagen na enkelvoudige orale dosering werd 40% van de dosering uitgescheiden door mannetjes (20% via urine en 20% via feces) en 49% door vrouwtjes (37% via urine en 12% via feces).
	15,8	Lever van muis, enkelvoudige orale blootstelling bij 250 mg/kg lichaamsgewicht (VandenBroucke et al., 2008).
	55	Lever van rat, blootstellingsroute of -duur onbekend (Parmar G., 1987) en (eCA: SE, 2011).
	18,9	Lever van edelhert, enkelvoudige orale blootstelling bij 8,25 mg/kg lichaamsgewicht (Crowell et al., 2013).
	≥81	Uitscheiding via feces van een oraal vergiftigde hond, met onbekende dosering (Seljetun et al., 2018).
Difenacoum	1,8-2,3	Halfwaardetijd voor vrouwtjes in een studie met 5-dagen bemonstering, diersoort en blootstellingsroute niet beschreven (eCA: FI, 2016).
	1,3-1,9	Halfwaardetijd voor mannetjes in een studie met 5-dagen bemonstering, diersoort en

⁴¹ [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](https://www.langwerkende-anticoagulantia-vergiftigingen.info), geraadpleegd 29 november 2023.

Stof	DT ₅₀ (dagen)	Bron
		blootstellingsroute niet beschreven (eCA: FI, 2016) .
	6,1	Rat, enkelvoudige orale dosering. Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7 op basis van informatie in (eCA: FI, 2016): 55% eliminatie binnen 7 dagen na blootstelling.
	118	Halfwaardetijd voor de langzame fase van de tweefase eliminatie, diersoort en route van blootstelling niet beschreven (eCA: FI, 2016).
	11,5	Mens, Website NVIC.
Difethialon	126	Lever van rat, blootstellingsroute niet beschreven (eCA: NO, 2016).
	11	Diersoort en blootstellingsroute niet beschreven. Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7, op basis van informatie in (eCA: NO, 2016): 57% excretie in 14 dagen.
	2,2-3,2	Hond, NVIC website.
Flocoumafen	215	Lever van rat na enkelvoudige orale blootstelling (eCA: NL, 2016) en (eCA: NL, 2009).
	16-19	Rat, eenmalige orale blootstelling (lage dosering, 0,14 mg/kg lg). Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7, op basis van informatie in (eCA: NL, 2016) en (eCA: NL, 2009): 23-26% excretie via feces en <0,5% excretie via urine in 7 dagen (rat?).
	1,4-2,0	Rat, eenmalige orale blootstelling (hoge dosering, 14 mg/kg lg). Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7, op basis van informatie in (eCA: NL, 2016) en (eCA: NL, 2009): 63,2%-71,0% excretie via feces en 0,6-6,1% excretie via urine binnen 72 uur na blootstelling.
Niet-anticoagulerende stoffen		
Alfachloralose	0,6	Rat, eenmalige orale dosering. Halfwaardetijd berekend volgens Vergelijking 6 en Vergelijking 7, op basis van informatie in (eCA: PT, 2008): 70% excretie via urine tijdens eerste 24 uur na dosering.
Cholecalciferol	60	Mens, website NVIC.

Brodifacoum*Toxicokinetiek*

Na enkelvoudige orale inname van 0,21 mg/kg lichaamsgewicht door ratten werd meer dan 75% geabsorbeerd; bij een hogere dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht werd 64% geabsorbeerd. Tien dagen na enkelvoudige orale blootstelling aan een dosering van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht werd. Na 7 dagen werd 76% van de dosering teruggevonden in weefsels (lever, alveesklier, nier, hart, milt, huid en karkas). De lever bevatte 23% van de dosering. De

halfwaardetijd van brodifacoum in lever van ratten na eenmalige orale dosering was is 282-350 dagen. Binnen 10 dagen na blootstelling werd 11-14% van de dosering via urine en 26% in feces uitgescheiden (eCA: NL and IT, 2016). In een eerdere beoordeling van de werkzame stof werd een algemene halfwaardetijd gegeven van 150-200 dagen (eCA: IT, 2010). De website van het NVIC⁴² geeft halfwaardetijden voor concentraties in mens, hond en paard, van respectievelijk 16-31 dagen, 0,9-4,7 dagen en 1,22 dagen.

Bromadiolon

Toxicokinetiek

Na enkelvoudige orale inname van 0,02-0,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag door ratten werd meer dan 70% geabsorbeerd. Bromadiolon wordt in grote mate gemetaboliseerd; ongeveer 20% van de dosering wordt ongewijzigd uitgescheiden via feces. Via urine wordt minder dan 5% uitgescheiden, maar onveranderd bromadiolon werd niet gevonden. Absorptie en eliminatie zijn niet dosis- of geslachtsafhankelijk. Lever is de locatie van accumulatie, met een halfwaardetijd van 318 dagen (eCA: SE, 2010), (eCA: SE, 2011) en (eCA: IT, 2016).

Chloorfacinon

Toxicokinetiek

Volgens het beoordelingsrapport voor chloorfacinon (eCA: SP, 2016) wordt de stof na enkelvoudige orale inname bij 1-1,4 mg/kg lichaamsgewicht volledig opgenomen en snel verdeeld over weefsels, waarbij de hoogste concentratie gevonden wordt in lever (2,9 mg/kg lever), gevolgd door nier (1,18 mg/kg nier). Concentraties in andere organen waren lager dan 0,7 mg/kg orgaan. Eliminatie treedt voornamelijk op via feces en bedraagt 90% binnen 48 uur en 100% na 4 dagen. Bij hogere dosering (2 mg/kg lichaamsgewicht) blijft na 7 dagen nog 8% over in het karkas. Ongeveer 15% van de uitgescheiden dosering is ongewijzigd chloorfacinon; twee gehydroxyleerde metabolieten maken samen 36% van de dosering uit. De website van het NVIC⁴³ geeft halfwaardetijden voor concentraties in mens van 6,5-22,8 dagen.

Difenacoum

Toxicokinetiek

Het beoordelingsrapport voor difenacoum geeft aan dat absorptie na eenmalige orale inname groter is dan 74% (eCA: FI, 2016). De hoogste concentraties werden gevonden in de lever (28-35% bij 0,1 mg/kg lichaamsgewicht en 13-22% bij 1 mg/kg lichaamsgewicht). Na herhaalde orale inname van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht was de concentratie in lever 79-127% van de dosering (eCA: FI, 2006). Difenacoum heeft de potentie om te accumuleren als gevolg van een lange eliminatie halfwaardetijd en binding aan de lever. Het beoordelingsrapport geeft een halfwaardetijd van 118 dagen, maar zonder specificatie van diersoort, orgaan, of blootstellingsroute. Ook wordt vermeld dat halfwaardetijden in vrouwtjes 42-55 uur en in mannetjes 31-45 uur zijn; binnen 7 dagen werd 37-55% van een eenmalige orale dosering uitgescheiden via feces en minder dan 3% via urine. De website van het NVIC⁴⁴ geeft een halfwaardetijd in mens van 11,5 dagen.

⁴² [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](https://www.langwerkende-anticoagulantia-vergiftigingen.info), geraadpleegd 29 november 2023.

⁴³ [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](https://www.langwerkende-anticoagulantia-vergiftigingen.info), geraadpleegd 29 november 2023.

⁴⁴ [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](https://www.langwerkende-anticoagulantia-vergiftigingen.info), geraadpleegd 29 november 2023.

Difethialon

Toxicokinetiek

Volgens het beoordelingsrapport van difethialon (eCA: NO, 2016) wordt de werkzame stof snel en in grote mate door ratten geabsorbeerd en daarna door het lichaam verspreid waarbij de hoogste gehalten gevonden worden in lever. Lever is de plaats waar accumulatie optreedt, met een halfwaardetijd van ongeveer 18 weken voor mannetjes en vrouwtjes. Eliminatie treedt enkel op via feces, waarbij 37% in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden tijdens de eerste 3 dagen. Het beoordelingsrapport bevat geen details over blootstellingsroutes of -termijnen, en in het online beschikbare dossier ontbreekt de sectie over absorptie, distributie, metabolisme en excretie, zodat deze gegevens ook niet opgezocht kunnen worden. De website van het NVIC⁴⁵ geeft halfwaardetijden voor hond van 2,2-3,2 dagen.

Flocoumafen

Toxicokinetiek

Na enkelvoudige orale inname (gavage) van 0,14 mg/kg lichaamsgewicht door ratten werd in totaal 69 tot 75% van de dosering geabsorbeerd. Na 7 dagen werd 74 tot 79% van de dosering teruggevonden in weefsels (lever, huid, ingewanden, nieren en karkas). De lever bevatte 43% van de dosering in mannetjes en 53% van de dosering in vrouwtjes. Wanneer de dosering een factor 100 hoger was werd 0,6 tot 6% van de toegediende dosis teruggevonden in urine en 9 tot 15% in de lever. De halfwaardetijd van flocoumafen in lever van ratten na eenmalige orale dosering is 215 dagen. Bij lage dosering werd tot 0,45% in urine en 26% in faeces binnen zeven dagen uitgescheiden. Bij hoge dosering werd tot 6,1% in urine en 71% in faeces binnen 72 uur uitgescheiden (eCA: NL, 2016).

Alfa-chloralose (synoniem voor chloralose)

Toxicokinetiek

In ratten wordt minimaal 80% van het oraal toegediende chloralose snel opgenomen, verdeeld over het lichaam, gemetaboliseerd en uitgescheiden via urine en faeces. De plasmahalfwaardetijd in ratten ligt tussen 8,8 en 12,6 uur. Eliminatie wordt niet beïnvloed door de dosis. In de eerste 24 uur na toediening wordt bij ratten ongeveer 70 tot 80% uitgescheiden via urine en faeces (eCA: PT, 2008).

Het metabolisme van alfa-chloralose in de mens en bij hond en kat is niet goed bekend (NVIC, 2023a).

Cholecalciferol (vitamine D3)

Toxicokinetiek

Na orale inname door de mens wordt cholecalciferol snel geabsorbeerd vanuit de dunne darm en getransporteerd naar de lever. In de lever wordt cholecalciferol omgezet naar 25-hydroxycholecalciferol. Een gedeelte van dit metaboliet wordt in bloed gebonden aan het vitamine D bindingseiwit en een ander gedeelte wordt verder omgezet in de nier naar 1,25-dihydroxy vitamine D3. Cholecalciferol is lipofiel en verdeelt zich over vetweefsel. De halfwaardetijd van lage dosis cholecalciferol in plasma is 4-5 dagen en de halfwaardetijd van 1,25-dihydroxy vitamine D3 is ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd van 25-hydroxycholecalciferol is 15 tot 30 dagen (eCA: SE, 2018). Vitamine D wordt voornamelijk (70%) in de vorm van metabolieten uitgescheiden via faeces (gal) (EFSA NDA Panel, 2023).

⁴⁵ [Langwerkende anticoagulantia - Vergiftigingen.info](https://www.langwerkende-anticoagulantia-vergiftigingen.info), geraadpleegd 29 november 2023

De plasmahalfwaardetijd van vitamine D3 is vier tot zes uur en de totale lichaamshalfwaardetijd ongeveer twee maanden. Dit laatste is het gevolg van de binden van vitamine D3 aan chylomicronen en de opname in vet- en spierweefsel (NVIC, 2023b).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 juni 2024

Onze referentie
TRCVWA/2024/2190

Bijlage 3. Allometrische schaling voor afleiding van gezondheidkundige grenswaarden

BuRO heeft een risicobeoordeling uitgevoerd voor volwassenen, kinderen, honden en katten. Als informatie beschikbaar zou zijn over blootstelling van gras, zou ook een risicobeoordeling voor vee (koeien en kalveren) kunnen worden uitgevoerd.

Voor afleiding van de gezondheidkundige grenswaarden uit toxicologische studies heeft BuRO de veiligheidsfactor voor interspecies verschillen gebruikt die gebruikt is in de werkzame stof beoordeling van coumatetralyl (eCA: DK, 2009a), te weten de standaard factor van 10. In plaats van deze standaard factor van 10 zou een allometrische veiligheidsfactor gebruikt kunnen worden, in combinatie met een extra factor van 2,5 voor verschillen anders dan die in lichaamsgewicht.

De ARfD voor coumatetralyl is afgeleid van een studie in konijnen, terwijl de ADI is afgeleid van een studie in ratten. De allometrische veiligheidsfactor wordt berekend volgens Vergelijking 8 en daarna vermenigvuldigd met 2,5 om de veiligheidsfactor voor interspecies verschillen te krijgen (ECHA, 2012).

Vergelijking 8:

$$(\text{lichaamsgewicht mens of dier} / \text{lichaamsgewicht proefdier})^{0,25}$$

Tabel 17 geeft een overzicht van berekende allometrische veiligheidsfactoren en daaruit voortvloeiende veiligheidsfactoren voor interspecies verschillen, voor volwassen (60 kg), kinderen (12 kg), honden (25 kg), katten (4 kg), volwassen koeien (500 kg), kalveren jonger dan 1 jaar (220 kg) en jongvee (380 kg). Gewichten voor honden en katten zijn overgenomen uit (van Raamsdonk et al., 2007) en gewichten voor koeien, kalveren en jongvee uit (Leenstra & Velinga, 2011).

Tabel 17. Allometrische en totale veiligheidsfactoren voor interspecies verschillen.

	proefdier		risicobeoordeling voor		veiligheidsfactor	
	soort	lg (kg)	soort	lg (kg)	allometrisch	totaal
ARfD	konijn	2	volwassene	60	2,3	5,9
	konijn	2	kind	12	1,6	3,9
	konijn	2	hond	25	1,9	4,7
	konijn	2	kat	4	1,2	3,0
	konijn	2	kalf	220	3,2	8,1
	konijn	2	jongvee	380	3,7	9,3
	konijn	2	koe	500	4,0	9,9
ADI	rat	0,25	volwassene	60	3,9	9,8
	rat	0,25	kind	12	2,6	6,6
	rat	0,25	hond	25	3,2	7,9
	rat	0,25	kat	4	2,0	5,0
	rat	0,25	kalf	220	5,4	14
	rat	0,25	jongvee	380	6,2	16
	rat	0,25	koe	500	6,7	17