

# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b>	<b>5</b>
<b>Aanbevelingen</b>	<b>11</b>
<b>Inleiding</b>	<b>13</b>
<b>1 Microbiologische gezondheidsrisico's</b>	<b>16</b>
1.1 Voedselinfecties en voedselvergiftigingen	16
1.2 Aanpassingsvermogen van micro-organismen	18
1.3 Antibioticaresistentie	19
1.4 Parasitaire infecties en biologische landbouw	20
<b>2 Chemische gezondheidsrisico's</b>	<b>22</b>
2.1 Inleiding	22
2.2 Risicobeoordeling van chemische stoffen	22
2.3 Risicogroepen	30
2.4 Multipale blootstelling	35
2.5 Chronische blootstelling aan lage doseringen	38
2.6 Natuurlijke plantaardige toxinen	40
2.7 Stressreacties in planten	42
2.8 Hormoonverstorende stoffen	42
2.9 Bestrijdingsmiddelen	43
2.10 Mycotoxinen	45
2.11 Organische contaminanten	49
2.12 Zware metalen	50
<b>3 Voedingssupplementen en kruidenpreparaten</b>	<b>53</b>
3.1 Inleiding	53
3.2 Functionele voedingsingrediënten	53
3.3 Genetische gemodificeerde gewassen	61
3.4 Langetermijn effecten van nieuwe voedingsmiddelen	74
<b>4 Nieuwe productie- en conserveringsmethoden</b>	<b>75</b>
4.1 Nieuwe productiemethoden	75
4.2 Nieuwe conserveringsmethoden	75
<b>5 Aspecten met betrekking tot de voedselproductieketen</b>	<b>79</b>
5.1 Inleiding	79
5.2 Incidenten in oude en nieuwe productieketens	79
5.3 Veranderd consumentengedrag en globalisering	80
5.4 Grondstof- en halffabrikaatstromen	80
5.5 "Early warning en respons systemen"	82
<b>6 Nieuwe technieken en ontwikkelingen</b>	<b>84</b>
<b>7 Discussie en conclusies: prioritering van nieuwe risico's</b>	<b>89</b>
<b>Bijlagen</b>	
1 Lijst van afkortingen	83
2 Literatuur	87
3 Overzicht publicaties RVZ	103



## Samenvatting

Dit rapport geeft een inventarisatie van nieuwe gezondheidsrisico's van voeding. Hieronder worden risico's verstaan ten aanzien van de humane voedselveiligheid, die nieuw zijn, in de zin dat ze niet of nauwelijks nog onderkend en/of wetenschappelijk beschreven zijn, óf weliswaar reeds bekend zijn, maar snel aan belang toenemen, óf naar verwachting in de zeer nabije toekomst in de belangstelling zullen komen te staan.

### *Microbiologische gezondheidsrisico's*

Een aantal factoren speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van microbiologische risico's, zoals resistentie tegen antibiotica, de verspreiding van ziekteverwekkers als gevolg van een toename in internationale handel en migratie van mensen, de toepassing van nieuwe productiemethoden bij de bereiding van voedingsmiddelen en veranderingen in consumentengedrag. Microbiologische risico's zijn vaak moeilijk te controleren vanwege het grote aantal verschillende ziekteverwekkende micro-organismen en hun sterk wisselende verspreidingspatronen.

Nieuwe microbiologische gezondheidsrisico's hangen vooral samen met de beheersbaarheid van nieuwe en hernieuwd voorkomende ziekteverwekkers zoals bacteriën, parasieten, virussen en prionen. Nieuwe risicovormende micro-organismen zijn *Escherichia coli*, *Vibrio vulnificus* en *Cyclospora*. Ziekteverwekkers die reeds eerder bekend waren, maar nu vóórkomen op andere levensmiddelen dan voorheen, zijn *Salmonella enteritidis*, hepatitis A-virus, Norwalk-virus en de Norwalk-achtige virussen. Opkomende antibiotica-resistente bacteriën zijn bijvoorbeeld *Salmonella typhimurium* DT104 en *Campylobacter jejuni*.

### *Chemische gezondheidsrisico's*

De beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van de aanwezigheid van chemische stoffen in de voeding is een complexe zaak. Om de achtergronden van de nieuwe risico's inzichtelijk te maken wordt daarom een uiteenzetting gegeven van de methoden van risicobeoordeling. Om een goed overzicht te bieden van de problematiek wordt op een groot aantal deelonderwerpen ingegaan.

Voor de beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van blootstelling van de consument aan chemische stoffen worden per afzonderlijke stof gezondheidskundige normen afgeleid. Een bekende en veel gebruikte norm voor een aantal stofgroepen (bestrijdingsmiddelen, diergeneesmiddelen, voedseladditieven) is de zogenaamde "Acceptable Daily Intake" (ADI). Dit is een norm voor stoffen waaraan de consument chronisch wordt blootgesteld. Er bestaan onzekerheden bij de afleiding van dergelijke normen. Zo is bijvoorbeeld vaak discussie over de vraag welke veiligheidsmarge er in de norm moet worden ingebouwd. De transparantie van de risicobeoordelingen van chemische stoffen in de voeding laat bovendien vaak te wensen over omdat er voor iedere afzonderlijke stofgroep een apart wetgevend kader geldt, met eigen overleg- en besluitvormende organen. Op Europees niveau zijn echter recent initiatieven genomen om te komen tot harmonisatie van deze beoordelingskaders. Dit ingezette beleid zal in de nabije toekomst ook van invloed zijn op voor de Nederlandse risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding.

Wanneer men de verschillende stofgroepen waarvoor ADI's zijn vastgesteld onderling vergelijkt, dan blijkt dat er nuance-verschillen bestaan rond de definitie en toepassing van de ADI. Zo wordt het begrip "chronische blootstelling" verschillend geïnterpreteerd en zijn ook de filosofieën over risicomanagement niet bij elke stofgroep hetzelfde. Een overschrijding van de ADI kan bij de ene stofgroep dus anders beleefd worden dan bij een andere stofgroep.

Het aantal onderzoeksgegevens, dat bij de normstelling beschikbaar is, is bij sommige categorieën stoffen (bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen en diergeneesmiddelen) veel groter is dan bij andere stofgroepen (zoals natuurlijke toxinen, mycotoxinen en organische contaminanten). Hoe beperkter de beschikbare gegevens, en hoe slechter de kwaliteit ervan, hoe slechter de normstelling onderbouwd is. Als er in de toekomst meer en beter bruikbare gegevens beschikbaar zullen komen, dan zal dat wellicht leiden tot aanpassing van bestaande normen.

Door het toenemend gebruik - naast conventionele voeding - van functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen, die extra mineralen en vitamines bevatten, zal het risico op negatieve gezondheidseffecten tengevolge van deze stoffen eveneens toenemen. Op Europees niveau wordt gewerkt aan normstelling ten aanzien van vitamines en mineralen. Bij het schatten van de inname door de consument van chemische stoffen via de voeding raken nieuwe statistische benaderingen steeds meer in zwang. Met behulp van deze zogenaamde Monte Carlo-technieken is het mogelijk om een realistischer schatting van de humane blootstelling uit te voeren dan voorheen. Dit geldt niet alleen de blootstelling aan meerdere stoffen tegelijkertijd via de voeding, maar ook ten aanzien van blootstelling aan chemische stoffen via andere, niet voedingsgerelateerde wegen (zoals lucht en water). Wellicht zullen met deze nieuwe Monte Carlo-technieken, die nog verder ontwikkeld moeten worden, nieuwe gezondheidsrisico's geïdentificeerd worden, met name wanneer een chemische stof in veel verschillende voedingsmiddelen aangetroffen wordt en die stof bovendien giftig is bij kortdurende blootstelling. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij bepaalde bestrijdingsmiddelen.

De huidige risicobeoordeling gaat uit van één enkele chemische stof, terwijl het duidelijk is dat consumenten in werkelijkheid via de voeding worden blootgesteld aan meerdere chemische stoffen tegelijk. Bij deze zogenaamde multipale blootstelling is de risicobeoordeling nog volop in ontwikkeling. Naar mate er betere instrumenten beschikbaar komen om gecombineerde blootstelling te beoordelen, zal een groter aantal complexe mengsels dan tot nu mogelijk was geëvalueerd kunnen worden. Verwacht mag worden dat daarbij risico's geïdentificeerd zullen worden, die tot nu toe niet als zodanig herkend werden.

Jonge kinderen in de leeftijdscategorie van 0 tot 2 jaar krijgen extra aandacht bij de beoordeling van de gezondheidsrisico's ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen in de voeding. Er is vooral bij bestrijdingsmiddelen een discussie gaande ten aanzien van stoffen die giftig zijn bij kortdurende blootstelling. Daarbij wordt de vraag gesteld of de gezondheidskundige normen die voor de algemene bevolking gelden, ook aan jonge kinderen voldoende bescherming bieden. Vooralsnog is er geen aanleiding om jonge kinderen als risicogroep te bestempelen voor alle chemische stoffen, maar voor bepaalde stoffen bestaat er mogelijk wel extra risico voor jonge kinderen. Naar mate dit beter onderzocht wordt valt niet uit te sluiten dat zich gezondheidsrisico's voor deze bevolkingsgroep zullen openbaren, die tot nu toe niet onderkend werden. Omdat deze problematiek mogelijk relevant is voor meer stoffen, dan die waarop de discussie zich thans toespitst, is ook voor andere stofgroepen dan de bestrijdingsmiddelen aandacht nodig voor jonge kinderen als risicogroep.

Voor andere risicogroepen zoals jongvolwassenen en bejaarden bestaat minder aandacht. Zo is de mogelijke interactie tussen de levensstijl van jongvolwassenen (roken, alcohol- en druggebruik) en het geneesmiddelengebruik door bejaarden enerzijds en de blootstelling aan chemische stoffen via de voeding anderzijds onderbelicht. Naar mate hierover meer bekend

wordt, zullen er wellicht risico's ten aanzien van deze leeftijdscategorieën geïdentificeerd worden, die tot nu toe niet als zodanig onderkend werden.

Naast de bekende organische contaminanten in de voeding zoals dioxines en polychloorbifenylen (PCB's), die nog steeds voor problemen zorgen, is er in toenemende mate aandacht voor de zogenaamde polybroombifenylethers (PBDE's). De milieubelasting door deze stoffen en ook de concentratie ervan in de moedermelk lijkt toe te nemen. Over het gedrag van PBDE's in de voedselproductieketen is weinig bekend. Wel is duidelijk dat deze stoffen in de komende jaren meer dan nu nog het geval is op de voorgrond zullen komen te staan. Over de mogelijke hormoonontregeling door dit type milieucontaminanten als reëel risico is nog onvoldoende bekend.

Het is niet duidelijk wat het gezondheidsrisico is van hormoonontregelende stoffen in de voeding. Wel is er reden tot bezorgdheid, zeker wanneer men zich realiseert dat er in het alternatieve circuit geneeskrachtige preparaten verhandeld worden waarin ook hormoonachtige stoffen zijn verwerkt. Met name bij gelijktijdige blootstelling vanuit verschillende bronnen, waaronder de voeding, valt het vooralsnog niet uit te sluiten dat er verstoringen kunnen optreden in de hormoonhuishouding bij consumenten.

Gezondheidsrisico's die tot nu toe niet als zodanig onderkend werden, omdat de blootstelling de gestelde norm niet overschreed, zullen bij een (op voortschrijdend toxicologisch inzicht berustende) verlaging van die norm wel evident worden. Dergelijke risico's zijn niet nieuw in de zin dat ze voorheen niet bestonden, maar worden beleidsmatig wel relevant.

Er zijn nauwelijks goede gegevens beschikbaar voor de risicobeoordeling van natuurlijke plantaardige toxinen in de voeding. Ook ontbreken goede modellen voor de risicobeoordeling. Als het gaat om natuurlijke plantaardige toxinen wordt er tot op heden te weinig aandacht besteed aan risicogroepen.

Het vóórkomen van natuurlijke toxinen mag niet los gezien worden van de toepassing van bestrijdingsmiddelen. Het patroon van natuurlijke toxinen in planten varieert immers naarmate de planten meer of minder onder stress staan. De toepassing van bestrijdingsmiddelen zou kunnen leiden tot het vóórkomen van minder natuurlijke toxinen en soms ook andere natuurlijke toxinen, dan in situaties waarbij duidelijk minder of zelfs geen bestrijdingsmiddelen worden gebruikt. Hetzelfde geldt in principe voor het vóórkomen van mycotoxinen tengevolge van schimmelgroei op de plant. Dit vereist een aanpak waarbij een risico-baten analyse wordt gemaakt waarbij het gebruik van bestrijdingsmiddelen wordt afgewogen in relatie tot de schadelijkheid van natuurlijke toxinen en mycotoxinen.

Er is nog niet duidelijk of biologische bestrijdingsmiddelen, met name bij grootschalige toepassing in de praktijk, aanleiding zullen geven tot nieuwe gezondheidsrisico's.

De giftigheid van veel mycotoxinen is nog onvoldoende onderzocht. Ook is er meestal onvoldoende bekend over het vóórkomen van deze stoffen in voedingsmiddelen. Het is nauwelijks voorspelbaar welke schimmels en welke mycotoxinen in een bepaald seizoen van belang zullen worden. Deze onzekerheid speelt onder meer een rol bij de import van exotische voedingsmiddelen. De beoordeling van het gezondheidsrisico van complexe mengsels van mycotoxinen staan nog in de kinderschoenen. In de biologische landbouw is het gebruik van chemisch-synthetische bestrijdingsmiddelen bij plantaardige teelt niet toegestaan. Een punt van aandacht is dan ook de mogelijkheid dat biologische producten meer problemen zouden kunnen ondervinden van mycotoxine-vormende schimmels. Of dit daadwerkelijk het geval is,

is voornamelijk onduidelijk. Een structurele aanpak van de problematiek van de mycotoxinen, met name via landbouwkundige maatregelen en een HACCP-benadering (waarbij HACCP staat voor "Hazard Analysis of Critical Control Points") is van belang.

De gezondheidsproblematiek van zware metalen in de voeding wordt door het beleid vaak ten onrechte gebagatelliseerd, omdat men voorbij gaat aan het feit dat in de gezondheidskundige normen voor zware metalen (in tegenstelling tot andere categorieën stoffen) nauwelijks een veiligheidsmarge is opgenomen ten opzichte van reëel optredende effecten bij de consument. Normoverschrijding leidt daarom vrijwel direct tot potentiële gezondheidsschade. Het is denkbaar dat vanwege de huidige zeer geringe veiligheidsmarges de gezondheidskundige normen strenger zullen worden. Er zullen dan meer problemen met normoverschrijdingen optreden dan tot nu toe.

Er tekenen zich nog geen wegen af waarlangs complexe mengsels van bijvoorbeeld zowel dioxines, bestrijdingsmiddelen én diergeneesmiddelen kunnen worden onderzocht op potentiële gezondheidsrisico's. Nader onderzoek hiernaar is dringend noodzakelijk. Het zou ideaal zijn om zelfs hele voedingsmiddelen toxicologisch te beoordelen, waarbij ook de mogelijke interacties met natuurlijke inhoudsstoffen wordt meegenomen. Thans zijn er dus nog geen goede instrumenten beschikbaar voor de evaluatie van hele voedingsmiddelen.

#### *Voedingssupplementen en kruidenpreparaten*

De samenstelling en de toepassing van kruiden en voedingssupplementen wordt onvoldoende gecontroleerd. Het is bekend dat kruiden en vitaminepreparaten enerzijds en geneesmiddelen anderzijds elkaar kunnen beïnvloeden.

Er zullen in toenemende mate functionele voedingsmiddelen ontwikkeld en door de consument gebruikt worden. Mogelijk leidt het toevoegen van (vermeende) gezondheidsbevorderende stoffen, zeker bij langdurige blootstelling aan verhoogde concentraties, tot gezondheidsschade. Veel functionele voedingscomponenten hebben meerdere effecten. De kennis daarover is echter gebrekkig. Bij de beoordeling van functionele voedingsmiddelen dient daarom niet alleen aandacht besteed te worden aan de aangeprezen werking, maar het hele werkingsprofiel (bedoelde én onbedoelde effecten) dient onderzocht te worden. Verder dienen instrumenten ontwikkeld te worden waarbij cumulatieve effecten bij consumptie van meerdere functionele voedingsmiddelen worden geëvalueerd.

Doordat een grote verscheidenheid aan nieuwe, al dan niet verrijkte, voedingsmiddelen op de Europese markt beschikbaar komt, wordt verwacht dat de dieetsamenstelling van een groot aantal consumenten, waaronder potentiële risicogroepen, gaat veranderen. Er is echter onvoldoende inzicht in de regionale verschillen in consumptiepatronen binnen de Europese Unie. Ook is er onvoldoende kennis over de consumptiepatronen van mogelijk extra kwetsbare bevolkingsgroepen.

#### *Nieuwe voedingsmiddelen*

De ontwikkeling van nieuwe voedingsmiddelen vormt een mogelijk nieuw risico in termen van een toegenomen kans op het ontwikkelen van voedselallergie bij daartoe gevoelige personen. Er is ook grote behoefte aan snellere en verbeterde detectiemethoden voor bekende en onbekende voedselallergenen, gegevensbanken met gegevens over productsamenstelling en receptuur, en een sluitende, gevalideerde etikettering van producten.

De risicobeoordeling van genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen berust op een vergelijking van de eigenschappen van het genetisch gemodificeerde product met die van conventionele voedingsmiddelen volgens het principe van "wezenlijke gelijkwaardigheid".

Indien daartoe aanleiding bestaat wordt toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met nieuw ingebrachte factoren en/of met het genetisch gemodificeerde voedingsmiddel zelf. Voor de evaluatie van de allergene potentie van nieuwe eiwitten of van een veranderde samenstelling is recent een nieuwe beslisboom ontwikkeld aan de hand waarvan allergeniteit met een redelijke mate van zekerheid kan worden opgespoord.

De genetisch veranderde voedingsmiddelen, die nu op de markt zijn toegelaten, zijn voornamelijk afkomstig van gewassen met verbeterde agronomische kenmerken en kunnen als even veilig worden beschouwd als hun traditionele tegenhangers. Voor de nieuwe generatie producten met toegevoegde kwaliteit of functionaliteit, waarbij dikwijls sprake is van inbouw van meerdere genen, is uitgebreid toxicologisch en nutritioneel onderzoek vereist.

De huidige opsporingsmethoden voor genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen zijn kwalitatief en nog niet kwantitatief. Ze dienen uitgebreid te worden met detectiemethoden voor genetisch gemodificeerde gewassen die elders wel zijn toegelaten, maar in Europa nog niet op voedselveiligheid zijn beoordeeld, en met variëteiten die binnen Europa of elders in ontwikkeling zijn. Er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van zogenaamde multimethoden, waarbij met één bepaling meerdere genetisch veranderde elementen kunnen worden opgespoord.

Door een ander gebruik van bestrijdingsmiddelen op genetisch gemodificeerde gewassen dan op conventionele gewassen dient rekening gehouden te worden met een veranderd residupatroon in voedingsmiddelen die van genetische gemodificeerde gewassen afkomstig zijn.

#### *Nieuwe productie- en conserveringsmethoden*

Er is een toenemende vraag naar verse, en minimaal bewerkte en geconserveerde kant- en klaarproducten. Het is niet goed bekend welke microbiologische risico's aan deze producten verbonden zijn.

Bij hoge druk pasteurisatie kunnen nieuwe microbiologische risico's optreden. Deze techniek lijkt zelfs riskanter dan conventionele conserveringstechnieken, zoals hoge-temperatuur behandeling.

Ten aanzien van andere, nieuwe conserveringstechnieken ("Pulse Electric Field", "Electric Magnetic Pulse", "High Hydrostatic Pressure", CO<sub>2</sub>-verpakking en bioconservering) bestaat nog onvoldoende kennis om te komen tot een goede veiligheidsbeoordeling.

#### *Aspecten met betrekking tot de voedselproductieketen*

Veel van de in Nederland geconsumeerde voedingsmiddelen worden aangevoerd uit het buitenland, waaronder de Derde Wereld. Door een gebrek aan inzicht in en controle op de voedselproductieketen van dergelijke producten is er in het verleden sprake geweest van een aantal incidenten, waarbij de volksgezondheid werd bedreigd. Veranderd consumentengedrag en globalisering van handel en toerisme maken dat er thans een hoger risico is op de (her)introductie van ziekteverwekkende micro-organismen dan in het verleden.

Voeding wordt steeds vaker op zeer grote schaal geproduceerd en verhandeld over een groot gebied. Sporadisch optredende infecties kunnen een enorme omvang aannemen. Vroeger waren uitbraken geconcentreerd binnen een beperkt gebied, maar nu zijn uitbraken verspreid en diffuus, waardoor ze minder snel worden gedetecteerd.

Grondstof- en halffabrikaatstromen zijn zeer heterogeen en laten zich moeilijk in kaart brengen. De ontwikkeling van adequate kwaliteitssystemen is van groot belang. In de nabije toekomst zal de verhandeling van producten via internet toenemen. Het inzicht in

productiewijzen, productie-omstandigheden en de gebruikte grondstoffen zal daardoor nog verder vertroebelen.

"Early warning en respons systemen" vormen een belangrijk instrument bij het omgaan met gezondheidsrisico's in de dagelijkse praktijk. Een adequate meetstrategie en een snelle rapportage van de resultaten zijn onontbeerlijk.

Op risico's, die ontstaan door verandering in normstelling, kan geanticipeerd worden. Voor die risico's zullen "early warning en respons systemen" in waarde toenemen als de geregistreerde meetresultaten worden gekoppeld aan de normstelling van dit moment, en waar mogelijk aan de normstelling van morgen.

#### *Nieuwe technieken en ontwikkelingen*

Het gebruik van biologische screeningstesten samen met analytisch-chemische bevestigingstechnieken zal leiden tot de ontdekking van nieuwe, voor de voeding relevante stoffen of van tot dusver onbekende eigenschappen van stoffen. Nieuwe technieken zoals "genomics" (d.w.z. het bestuderen van de activiteit van cellen op het niveau van het genetisch materiaal), "proteomics" (d.w.z. het bestuderen van de activiteit van cellen op het niveau van de eiwitvorming) en "metabolomics" (d.w.z. het bestuderen van door het lichaam gevormde afbraakproducten van stoffen) zullen een steeds voornamere plaats innemen bij de beoordeling van zowel gezondheidsbevorderende ("nutrigenomics") als schadelijke eigenschappen ("toxicogenomics"). Het is duidelijk dat de snel groeiende kennis over de eigenschappen van chemische stoffen in de voeding zal leiden tot (hernieuwde) bewustwording van gezondheidsrisico's die al langer bestaan, en daarnaast ook nieuwe risico's aan het licht zal brengen. Nieuw is ook dat de risicobeoordeling zich meer en meer zal gaan richten op het individu, en niet meer zoals nu het geval is op de algemene bevolking en/of specifieke risicogroepen.



## Aanbevelingen

1. Ten aanzien van microbiologische gezondheidsrisico's verdienen de volgende aspecten aandacht:
  - a. Bij de beheersing van microbiologische gezondheidsrisico's dient men zich te concentreren op die pathogenen (zoals *Escherichia coli* O157:H7 en *Salmonella typhimurium* DT 104), die behoren tot de grootste risicogroep en waarvan bekend is dat ze hoog virulent zijn.
  - b. Er dienen op verschillende niveaus (locaal, regionaal, nationaal en internationaal) maatregelen genomen te worden, waardoor het gebruik van antibiotica kan worden teruggedrongen. Hierbij wordt gedacht aan het verminderen van de infectiedruk door een minder intensieve veehouderij, de toepassing van "Good Hygiene Practice"-systemen, het verhogen van de weerstand van het individuele dier door vaccinatie of het gebruik van probiotica, en een absoluut verbod op het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars.
  - c. Het is wenselijk de resultaten van de humaan en veterinaire microbiologische monitoringprogramma's op nationaal en internationaal niveau op elkaar af te stemmen en samen te voegen. Het systematisch verzamelen en evalueren van deze gegevens zal een bijdrage leveren aan de detectie en preventie van de overdracht van pathogenen en antibiotica-resistente bacteriën en/of genetische elementen van landbouwhuisdieren naar de mens.
2. Ten aanzien van de allergene potentie van voedingscomponenten verdienen de volgende aspecten aandacht:
  - a. Onderzoeksmethoden om allergene stoffen in de voeding te identificeren en te karakteriseren dienen verder ontwikkeld te worden. Hierbij dient met name aandacht besteed te worden aan structuur-activiteitsrelaties en aan de ontwikkeling van *in vitro* en proefdiermodellen. Om een beter inzicht te verkrijgen in de incidentie van voedingsgerelateerde allergische aandoeningen dient centrale melding ervan bevorderd te worden.
  - b. Om het vóórkomen van voedselallergie beter te beheersen dient via etikettering betrouwbare informatie over productsamenstelling en receptuur beschikbaar te zijn voor de consument.
3. Er is meer onderzoek nodig naar de gezondheidsrisico's van natuurlijke toxinen in planten. Door gebruik van alternatieve teeltwijzen (bijvoorbeeld biologische landbouw) of producten die een minimale verwerking hebben ondergaan, of door verandering van eetgewoonten (bijvoorbeeld de consumptie van exotische gewassen) is het mogelijk dat de blootstelling aan natuurlijke toxinen toeneemt. Een prioritering van het onderzoek aan natuurlijke toxinen is gewenst.
4. Er dient meer aandacht besteed te worden aan de risicobeoordeling van hormoonverstorende stoffen (waaronder fyto-oestrogenen) in de voeding ten einde duidelijkheid te verkrijgen over de vraag of deze stoffen daadwerkelijk een gezondheidsrisico vormen.
5. Ten aanzien van het vóórkomen en potentiële gezondheidsrisico's van mycotoxinen verdienen de volgende aspecten aandacht:

- a. Om een beter inzicht te krijgen in de besmettingsroutes en de beheersbaarheid van mycotoxinevorming zijn er meer gegevens nodig over de gehalten van mycotoxinen in voedingsmiddelen.
  - b. Verminderd of geen bestrijdingsmiddelengebruik heeft mogelijk consequenties voor de mate van vóórkomen van natuurlijke toxinen en mycotoxinen in en op planten. Hieraan dient meer aandacht besteed te worden.
6. Over het gedrag van broomhoudende vlamvertragers (zoals polybroombifenylethers of PBDE's) in de voedselketen is weinig bekend. Wel is duidelijk dat deze stoffen in de komende jaren meer dan nu nog het geval is in de belangstelling zullen komen te staan. Er is groeiende bezorgdheid ten aanzien van de gezondheidsrisico's ten gevolge van de aanwezigheid van PBDE's in met name visproducten. Op dit terrein dient meer onderzoek verricht te worden.
7. Ten aanzien van functionele voedingsingrediënten verdienen de volgende aspecten aandacht:
- a. Er is dringend behoefte aan regelgeving ten aanzien van de toelating en het gebruik van voedingssupplementen en kruidenpreparaten. De samenstelling en de toepassing van deze producten dienen beter te worden gecontroleerd.
  - b. Gezien de betrekkelijk gemakkelijke verkrijgbaarheid is verkeerd gebruik van deze soms zeer potente producten niet uit te sluiten. Derhalve verdient het aanbeveling om de Warenwet aan te scherpen op het punt van etikettering van deze producten, zodat de consument voor ongunstige effecten gewaarschuwd kan worden.
  - c. Er bestaan ernstige twijfels ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van voedingssupplementen en kruidenpreparaten. Het verdient aanbeveling om de toetsing van gezondheidsclaims en de beoordeling van de veiligheid vóór de marktintroductie verplicht te stellen.
8. Ten aanzien van genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen verdienen de volgende aspecten aandacht:
- a. De genetische veranderde voedingsmiddelen, die nu op de markt zijn toegelaten, kunnen als even veilig worden beschouwd als hun traditionele tegenhangers. De nieuwe generatie producten met toegevoegde kwaliteit of functionaliteit dient onderworpen te worden aan uitgebreid toxicologisch en nutritioneel onderzoek.
  - b. De huidige opsporingsmethoden voor genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen dienen uitgebreid te worden met detectiemethoden voor genetisch gemodificeerde gewassen die elders wel zijn toegelaten, maar nog niet in Europa, en met variëteiten die binnen Europa of elders in ontwikkeling zijn.
9. Ten aanzien van chemische gezondheidsrisico's bij specifieke risicogroepen binnen de algemene bevolking verdienen de volgende aspecten aandacht:
- a. Er dient meer aandacht besteed te worden aan de gezondheidsrisico's die geassocieerd zijn met de blootstelling van jonge kinderen (leeftijdscategorie 0 tot 2 jaar) aan chemische stoffen. Dit betreft zowel conventionele voedingsmiddelen (residuen en contaminanten) als nieuwe voedingsmiddelen (functionele voedingsingrediënten).
  - b. Bij de risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding dient meer aandacht besteed te worden aan de blootstelling van met name jongvolwassenen en bejaarden aan chemicaliën uit andere bronnen zoals roken, geneesmiddelgebruik en het gebruik van alcohol, drugs en andere genotsmiddelen. Interacties tussen deze stoffen kunnen immers tot een verhoogd risico op gezondheidsschade leiden.

10. Om de gezondheidsrisico's voor de individuele consument beter in te kunnen schatten, is er dringend behoefte aan informatie over individuele blootstellingpatronen van voedselcomponenten. Het gebruik van nieuwe statistische methoden voor blootstellingschatting (zogenaamde Monte Carlo-technieken) dient te worden bevorderd.
11. Om de langetermijn effecten van nieuwe voedingsmiddelen op te sporen en te beoordelen verdient het aanbeveling om een adequaat "Post Marketing Surveillance"-systeem te ontwikkelen.

## Inleiding

Er heeft zich in het afgelopen decennium een aantal ontwikkelingen voorgedaan in de wetenschappelijke wereld, de voedingsmiddelenindustrie en het sociaal-economische verkeer, die van invloed zijn op de kwaliteit en veiligheid van humane voeding en/of voedingsmiddelen. In opdracht van de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg heeft het Rijkskwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten (RIKILT) te Wageningen een inventarisatie gemaakt van nieuwe gezondheidsrisico's van voeding, waarbij deze ontwikkelingen als uitgangspunt zijn genomen.

De vraagstelling voor de achtergrondstudie, waarover thans gerapporteerd wordt, was als volgt:

1. Wat moet onder "nieuwe risico's" worden verstaan, hoe kunnen deze risico's tijdig gesignaleerd worden om adequate maatregelen te nemen, en hoe verhouden deze risico's zich tot mogelijke voordelen?
2. Welke belangrijke nieuwe of opnieuw opduikende risico's zijn er op voedingsgebied op grond van ervaringen en van wetenschappelijk onderbouwde gegevens, en op basis van waargenomen veranderingen in menselijke activiteiten te verwachten voor de volksgezondheid?
3. Wat zijn de kennisvragen en onzekerheden met betrekking tot de geïdentificeerde risico's, en kan er op basis van hiervan een karakterisering plaatsvinden in termen van speculatief, hypothetisch, of realistisch?
4. Kan er prioritering aangegeven worden in de geïdentificeerde risico's en kunnen (preventieve) risicomangementstrategieën ontwikkeld worden om deze te beheersen dan wel te vermijden?
5. Wat is de rol van verschillende belanghebbende partijen met betrekking tot verantwoordelijkheden en aansprakelijkheid in geval van geïdentificeerde risico's (overheidsinstanties, producenten, consumenten)?
6. Wat is er wettelijk geregeld met betrekking tot nieuw geïdentificeerde risico's?
7. Welke suggesties voor samenwerking en afstemming tussen overheid, bedrijfsleven, maatschappelijke organisaties en consumenten kunnen gedaan worden om de geïdentificeerde risico's te beheersen en om adequate risicocommunicatiemodellen te ontwikkelen?

Bij de uitvoering van de achtergrondstudie is besloten om aan de bovengenoemde aspecten 5 tot en met 7 geen of minder aandacht te besteden dan aanvankelijk was voorgenomen.

In de Definitiestudie Gezondheidsrisico's, die door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg is uitgevoerd, wordt de volgende indeling van gezondheidsrisico's voorgesteld:

1. Bekende risico's, die permanente waakzaamheid vragen (zogenaamde "oude risico's");
2. Bekende risico's, die onverwacht weer de kop opsteken (zogenaamde "vernieuwde risico's");
3. (Deels) onvoorziene risico's (zogenaamde "zich ontwikkelende risico's");
4. Onvoorziene risico's (zogenaamde "nieuwe risico's").

Voor de term "nieuwe gezondheidsrisico's van voeding" wordt in nu voorliggende rapport een enigszins afwijkende definitie gehanteerd, die geënt is op de omschrijving voor het begrip "nieuwe gezondheidsrisico's" die onlangs is geformuleerd door het directoraat-generaal Gezondheids- en Consumentenbescherming van de Europese Commissie (2000a). De gehanteerde definitie luidt als volgt:

Onder nieuwe gezondheidsrisico's van voeding worden risico's verstaan ten aanzien van de humane voedselveiligheid, die:

- nieuw zijn, in de zin dat ze niet of nauwelijks nog onderkend en/of wetenschappelijk beschreven zijn, of
- weliswaar reeds bekend zijn, maar snel aan belang toenemen, of naar verwachting in de zeer nabije toekomst in de belangstelling zullen komen te staan.

Deze definitie omvat de punten 2 tot en met 4 zoals die door de Raad voor de Volksgezondheid zijn geformuleerd.

Hierbij wordt in navolging van de genoemde publicatie van de Europese Commissie opgemerkt dat het onderkennen van nieuwe gezondheidsrisico's berust op een scala van overwegingen. Een belangrijke rol spelen bijvoorbeeld nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van de risicoschatting ten aanzien van humane voedselveiligheid, waardoor nieuwe, potentieel schadelijk effecten van voeding en/of voedingsmiddelen op de humane gezondheid aan het licht komen. Daarnaast zijn veranderingen die plaats (kunnen) vinden in consumentengedrag van belang.

Om de term "risico" goed te interpreteren is het tevens van belang om kennis te nemen van de begrippen "hazard" en "risico", die in de Europese Unie als volgt gedefinieerd zijn (Europese Commissie, 2000b,c):

- "Hazard = The potential of a risk source to cause an adverse effect(s)/event(s)." Ter adstructie wordt hierbij opgemerkt: "Inherent property of an agent or situation capable of having adverse effects on something. Hence, the substance, agent, source of energy or situation having that property."
- "Risk = The probability and severity of an adverse effect/event occurring in man or the environment following exposure, under defined conditions, to (a) risk source(s)." Ter adstructie wordt hierbij opgemerkt: "The probability of adverse effects caused under specified circumstances by an agent in an organism, a population or an ecological system."

In de nu voorliggende achtergrondstudie wordt veelal gesproken over risico's in de zin van "hazards," dus over mogelijke gezondheidseffecten. De reden hiervoor is dat over de kans dat deze "hazards" daadwerkelijk in de praktijk tot echter risico's ("risks") aanleiding zullen geven in een groot aantal gevallen weinig bekend is (zie ook hoofdstuk 7).

Door de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO, 2001) is onlangs ook een inventarisatie gemaakt van nieuwe gezondheidsrisico's van voeding. Tabel 1 geeft aan welke nieuwe risico's door de WHO worden onderscheiden, en waar deze nieuwe risico's in het nu voorliggende rapport worden besproken.

**Tabel 1. Nieuwe risico's zoals geïdentificeerd door de WHO (2001)**

<b>Nieuw risico</b>	<b>Bespreking</b>
Prionen	Hoofdstuk 1
Voedsel geproduceerd met behulp van nieuwe productiewijzen:	
• Genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen	Hoofdstuk 3
• Doorstraling	Hoofdstuk 4
Dioxines	Hoofdstuk 2
DDT gebruikt bij de bestrijding van malaria	Hoofdstuk 2
Andere chemicaliën die aan voedsel worden toegevoegd:	
• Vitamines	
• Mineralen	• Hoofdstuk 2, 3
• Nucleotiden/aminozuren	• Hoofdstuk 2, 3
• Fyto-oestrogenen	• Hoofdstuk 3
• Caffeïne	• Hoofdstuk 2
	• Hoofdstuk 3

# 1 Microbiologische gezondheidsrisico's

## 1.1 Voedselinfecties en voedselvergiftigingen

### *Inleiding*

Ervaringen uit het verleden hebben duidelijk gemaakt dat blootstelling van consumenten aan micro-organismen via de voeding tot gezondheidsrisico's kan leiden. Het beheersen van voedselinfecties en voedselvergiftigingen is één van de belangrijkste uitdagingen, niet alleen op dit moment, maar zeker ook voor de toekomst. Volgens het advies over voedselinfecties van de Gezondheidsraad (2000a) worden naar schatting in Nederland jaarlijks 200.000 tot 800.000 gevallen van gastro-enteritis als gevolg van voedselinfecties veroorzaakt door bekende pathogene bacteriën. Voedselinfecties van *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia (E.) coli* 0157, *Clostridium perfringens* en *Yersinia (Y.) enterocolitica* (tezamen verantwoordelijk voor naar schatting 150.000 tot 700.000 gevallen van gastro-enteritis per jaar) worden hoofdzakelijk opgelopen via consumptie van gecontamineerde voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Verder kunnen naar schatting nog eens maximaal een paar honderdduizend gevallen van gastro-enteritis (veroorzaakt door Norwalk-achtige virussen) aan voedselinfecties worden toegeschreven. Uit een recent onderzoek over gastro-enteritis in Nederland komt echter naar voren dat de oorzaak van een groot aantal gastro-intestinale infecties nog niet bekend zijn. Ondanks dat de faeces op een groot aantal organismen werd onderzocht kon slechts in 40% van de monsters van patiënten een bekend pathogeen organisme worden aangetroffen (De Wit et al., 2001).

### *Risicofactoren*

De problematiek van voedselinfecties wordt in Nederland al jaren erkend. Desondanks is het niet mogelijk gebleken de incidentie substantieel terug te dringen. Met name is de beheersing van nieuwe en hernieuwd vóórkomende pathogenen van groot belang. Een aantal factoren speelt een rol bij de (her)introduktie van pathogenen. De meest voor de hand liggende factor is de verspreiding van pathogenen als gevolg van een toename in internationale handel en migratie van mensen (WHO 1997a). Maar ook factoren zoals de toepassing van nieuwe productiemethoden, medische technologie, consumentengedrag, gebruik van antibiotica, klimaatveranderingen en het ingrijpen van de mens in de ecologie van de natuurlijke fauna dragen bij tot de introductie van "nieuwe" pathogenen (Käferstein & Abdussalam, 1999; Louve, 2001). Een aantal van deze factoren zal nader worden uitgewerkt (zie ook paragraaf 5.3).

De mate waarin een pathogeen infecties kan veroorzaken wordt onder meer bepaald door het aantal kiemen waaraan men wordt blootgesteld en door de virulentie van die ziektekiemen. Daarnaast zijn bepaalde bevolkingsgroepen met een verminderde afweer extra gevoelig. Factoren die hierbij een rol spelen zijn leeftijd, zwangerschap, ziekte, genetische constitutie, stress en slechte hygiëne. Ondanks alle inspanningen blijven voedselinfecties een belangrijk probleem. Hoewel de meeste voedselinfecties slechts aanleiding geven tot milde klachten kunnen ze levensbedreigend zijn met name in de zogenaamde "Yopi" risicogroep ("Young, Old, Pregnant, Immunocompromised"). Bekende langetermijn effecten van voedselinfecties zijn reactieve artritis en het syndroom van Reiter na infectie met *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* of *Shigella flexneri*, het Guillain-Barré syndroom als complicatie na een infectie met *Campylobacter jejuni* en het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) na infectie met *E. coli* O157:H7.

De controle op opduikende pathogenen wordt sterk bemoeilijkt door het grote aantal verschillende pathogene micro-organismen en de enorme variëteit aan geografische locaties waarin deze organismen kunnen opduiken. Tevens zijn microbiële gevaren geassocieerd met voedsel onderhevig aan voortdurende veranderingen en zijn de effecten van deze veranderingen moeilijk te voorspellen. Bij de beheersing van de gezondheidsrisico's zou men zich moeten concentreren op die pathogenen (zoals *Escherichia coli* O157:H7 en *Salmonella typhimurium* DT 104), die behoren tot de grootste risicogroep en waarvan bekend is dat ze hoog virulent zijn (Ewald, 1996).

#### *Pathogene micro-organismen*

Op het ogenblik zijn meer dan 40 verschillende soorten pathogene micro-organismen (bacteriën, parasieten, virussen, prionen, schimmels en hun toxinen) bekend die via het voedsel kunnen worden overgedragen en tot ziekten bij de mens kunnen leiden. Een aantal pathogenen is pas recent in de belangstelling gekomen en over sommige pathogenen is nog vrij weinig bekend. Daarbij moeten de onbekende voedselpathogenen nog worden opgeteld, gezien het grote aantal onverklaarbare voedselinfecties.

Nieuwe risicovormende micro-organismen zijn *E. coli* (inclusief VTEC O157:H7, waarbij VTEC staat voor "verocytotoxine-producerend *E. coli*"), *Vibrio vulnificus* en *Cyclospora*. Reeds langer bekend zijn *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* en *Y. enterocolitica*. Infectieuze agentia die reeds eerder bekend waren maar nu voorkomen op andere levensmiddelen dan voorheen zijn *Salmonella enteritidis*, hepatitis A-virus, Norwalk-virus en de Norwalk-achtige virussen. Opkomende antibiotica-resistentie bacteriën zijn bijvoorbeeld *Salmonella typhimurium* DT104 en *Campylobacter jejuni* (resistent tegen quinolonen). Enkele van deze micro-organismen worden onderstaand meer in detail besproken.

#### *Verocytotoxine producerende E. coli (VTEC) 0157 en overige pathogene E. coli-stammen*

Bepaalde VTEC-stammen kunnen bij de mens ernstige bloederige diarree en hevige buikkrampen veroorzaken. Als complicatie kan daarbij het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) optreden. HUS treft vooral jonge kinderen met gevaar voor sterfte. *E. coli* O157: H7 komt momenteel wereldwijd voor en veroorzaakt tal van explosies van voedselgerelateerde ziekten. Onlangs hebben Amerikaanse onderzoekers de volledige genoomsequentie in kaart gebracht. Hieruit blijkt dat *E. coli* O157: H7 in staat is op talrijke plaatsen in het genoom conjugatiegenen op te nemen. Als gevolg hiervan kan de bacterie zich snel aanpassen aan nieuwe situaties (Perna et al., 2001). De VTEC-stammen produceren *Shigella*-achtige toxinen. Mogelijk zijn de genen, die voor de productie van deze toxinen coderen, overgenomen van *Shigella dysenteriae*. Rundvee is een belangrijk natuurlijk reservoir van VTEC stammen. In een recent onderzoek in Engeland werd 4,7 % van de individuele dieren positief bevonden en 44 % van de veestapel (Task force on *E. coli* O157, 2001). Aanvullend onderzoek suggereert dat bij het gebruik van een verbeterde methode waarschijnlijk ongeveer 9 % van het vee besmet is (Paiba, 2000). Verspreiding van de besmetting naar andere diersoorten kan een groot gevaar inhouden en dient door een goede monitoring gevolgd te worden.

#### *Salmonella typhimurium DT 104*

In meerdere landen wordt melding gemaakt van toenemende voedselvergiftigingen door multiresistente micro-organismen zoals *Salmonella typhimurium* DT104. Deze stam is resistent tegen ampicilline, chlooramfenicol, streptomycine, sulfonamide en tetracycline. De resistentie blijkt chromosomaal gecodeerd te zijn. Door het algemeen vóórkomen van deze bacterie bij landbouwhuisdieren bestaat de vrees dat deze multiresistente stam zich door de gehele voedselketen zal verspreiden.

### *Virussen*

Virale infecties, geassocieerd met voedsel worden voornamelijk veroorzaakt door Norwalk-achtige virussen. Omdat deze virussen niet kweekbaar zijn, was de diagnostiek in het verleden moeilijk. Momenteel kunnen deze virussen echter door middel van moleculair biologische methoden worden opgespoord. Aangetoond is inmiddels dat de rol van Norwalk-achtige virussen bij de explosies van gastro-enteritis omvangrijk is (Vennema et al., 2001). De Gezondheidsraad (2000a) gaat ervan uit dat maximaal een paar honderdduizend gevallen van gastro-enteritis door deze virussen aan voedselinfecties moeten worden toegeschreven. De betekenis van voedsel bij de transmissie van andere virale verwekkers van gastro-enteritis is nog onduidelijk.

### *Prionen*

Humane ziekten veroorzaakt door prionen, zoals de ziekte van Creutzfeld-Jakob ("Creutzfeld-Jacob Disease" of CJD), Gerstmann-Sträussler Syndroom (GSS) en Kuru komen zelden voor (één ziektegeval per miljoen inwoners). Toch staan deze aandoeningen enorm in de belangstelling, enerzijds vanwege het specifieke karakter van het overdraagbaar agens en anderzijds vanwege de angst dat door het eten van met BSE ("Bovine Spongiform Encephalopathy") besmet voedsel er een mogelijk risico bestaat voor de volksgezondheid. Een nieuwe vorm van CJD ("new variant" CJD of vCJD) werd voor het eerst ontdekt in Engeland (Will et al., 1996). Epidemiologisch onderzoek en moleculaire typering suggereren een sterke koppeling van deze nieuwe variant met de rundervariant, de veroorzaker van BSE. Alle gevallen van vCJD zijn geassocieerd met het zogenaamde 4-PrP<sup>Sc</sup> priontype, welke verschilt van het PrP<sup>Sc</sup> type, de klassieke vorm (PrP = "prion proteïn"; sc = scrapie). Prionen geïsoleerd uit runder- en humane hersenen vertonen veel overeenkomsten. Na infectie van muizen zijn beide typen niet te onderscheiden (Collinge et al., 1996). Beide varianten vertonen identieke transmissiekenmerken en veroorzaken in muizen identieke neuropathologische symptomen (Hill et al., 1997; Bruce et al., 1997). Wells en medewerkers (1998) hebben aangetoond dat de infectiedosis bij muizen een factor 1000 hoger ligt dan bij runderen. Het merendeel van de muizen die oraal waren blootgesteld aan 10 gram met BSE besmette runderhersenen overleefde de blootstelling niet (Barlow & Middleton, 1990). Indien voor de mens een vergelijkbare barrière zou gelden, zou dit betekenen dat de LD<sub>50</sub> ook voor mensen op ongeveer 10 gram besmet materiaal ligt (Collinge, 2001). In analogie met het muizenexperiment, waarbij de transmissiebarrière zich ook vertaalde in een langere (3x zo lang) en grotere spreiding in incubatietijd, zou dit voor de mens betekenen dat, gezien de incubatietijd van Kuru (10-15 jaar), de incubatietijd kan variëren van 10 jaar tot een heel menselijk leven. Volgens Collinge (2001) is er voorzichtigheid geboden met voorspellen van een al te rooskleurig toekomstbeeld ten aanzien van de grootte van een mogelijke humane BSE-epidemie. Om verdere verspreiding van BSE te voorkomen zijn inmiddels diverse beheersmaatregelen van kracht zoals het niet meer verwerken van diermelen in veevoeders.

## **1.2 Aanpassingsvermogen van micro-organismen**

Micro-organismen zijn in staat zich snel aan te passen aan een veranderde omgeving (zie ook paragraaf 4.2). Enerzijds gaat van een veranderde omgeving een selectieve werking uit waardoor stammen met bepaalde eigenschappen een selectief voordeel hebben. Anderzijds kunnen veranderde omgevingsfactoren (zoals stress en competitie) een verhoogde mutatie- en genoverdracht-frequentie tot gevolg hebben. Genoverdracht is een belangrijke factor in de evolutie van micro-organismen en is debet aan veranderingen in pathogeniteit, virulentie en resistentie. Vervolgens kunnen onder invloed van omgevingsfactoren latent aanwezige eigenschappen tot expressie komen. Een voorbeeld hiervan is de productie van toxinen. Bij het



vermogen van micro-organismen om zich aan te passen aan een veranderde omgeving spelen niet alleen intrinsieke factoren (zoals stamvariatie en genetische plasticiteit) een rol, maar ook extrinsieke factoren (zoals gastheergevoeligheid, afhankelijkheid van voedselvehikels, veranderingen in het productieproces van voedingsmiddelen en consumentengedrag).

### 1.3 Antibioticaresistentie

Antibiotica wordt veelvuldig gebruikt in de humane en veterinaire gezondheidszorg voor de bestrijding van bacteriële infecties. Zonder antibiotica zouden vele simpele ziekten niet zijn te behandelen. De laatste jaren wordt echter een toename gesignaleerd in de prevalentie van antibiotica-resistente stammen. Micro-organismen zijn in staat antibiotica te produceren en resistentie tegen antibiotica is derhalve ook een natuurlijk fenomeen. Naast intrinsieke resistentie kan resistentie ook worden verworven door mutaties of overdracht van antibioticaresistentiegenen. Het relatief gemakkelijk verwerven van resistentie tegen één of meerdere antibiotica heeft uiteindelijk geleid tot een situatie waarbij vele verschillende resistentiegenen vóórkomen in een brede groep van verschillende micro-organismen (Schwartz & Noble, 1996; Heinemann, 1999). Dit heeft diensgevolge geleid tot het ontstaan van multiresistente bacteriën, zoals meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (of MRSA). Antibiotica worden zowel klinisch als profylactisch toegepast en tevens gebruikt als groeibevorderaar in de dierhouderij. Er bestaat een duidelijke correlatie tussen het gebruik van antibiotica en een toename in het aantal resistentie bacteriën. In reservoirs, zoals bijvoorbeeld het darmstelsel van de kip waarin de pathogenen *Salmonella* en *Campylobacter* voorkomen, komen ook veel andere bacteriën voor. Deze bacteriën zijn weliswaar onschadelijk voor de mens, maar kunnen wel als vehikel fungeren in de overdracht van antibioticaresistentiekenmerken. Het monitoren van antibioticaresistentie in deze zogenaamde indicatorbacteriën, zoals *E. coli* en enterococcon, geeft een indruk over de resistentiestatus van de gehele populatie. Als groeibevorderaar zijn onder meer agentia gebruikt zoals tylosine, virginiamycine en avoparcine. Eén van de problemen met antimicrobiële groeibevorderaars is dat de opgebouwde resistentie tegen deze middelen kruisreacties laat zien met andere antibiotica. Zo heeft de toepassing van avoparcine geleid tot de ontwikkeling van resistentie tegen vancomycine (zogenaamde "Vancomycine Resistente Enterococcon" of VRE's) (Endtz, 1999). Bekende antibiotica-resistente zoönotische bacteriën zijn onder meer *Salmonella typhimurium* DT104 (resistent tegen ampicilline, chlooramfenicol, streptomycine, sulfonamides en tetracycline) en fluorquinoloon-resistente *Campylobacter* en *Salmonella*. Een toename in de prevalentie van resistente bacteriën in landbouwhuisdieren vergroot de kans op overdracht van resistente bacteriën naar de mens. Dit kan gebeuren via direct contact of via gecontamineerd voedsel of water. Tevens neemt het risico van overdracht van antibioticaresistentiegenen naar humane pathogene bacteriën toe.

Factoren, die de ontwikkeling van resistentie beïnvloeden, zijn langdurige blootstelling, specifieke eigenschappen van het betreffende organisme, antibioticatype en gastheer-immuunstatus. Een lage dosering over een langere tijd heeft een groter selectief potentieel dan een hoge dosering over een korte periode. Met name bij de toepassing van antibiotica als groeibevorderaar, waarbij antibiotica in lage dosis wordt toegediend, is de kans op de ontwikkeling van resistentie groot. De exacte impact van de toepassing van antimicrobiële middelen in landbouwhuisdieren is niet bekend, maar er is voldoende reden tot bezorgdheid. Wil men ook later nog antibiotica kunnen toepassen dan is beperking of het verstandig omgaan met antimicrobiële middelen de gewenste actie, zeker indien alternatieven voorhanden zijn. Om de productie van veilig en gezond voedsel van dierlijke oorsprong voor humane consumptie te garanderen en gezondheidsrisico's voor de mens te reduceren zullen op de

verschillende niveaus (locaal, regionaal, nationaal en internationaal) maatregelen moeten worden genomen, waardoor het gebruik aan antibiotica kan worden teruggedrongen. Hierbij wordt gedacht aan het verminderen van de infectiedruk door een minder intensieve veehouderij en de toepassing van "Good Hygiene Practice" (GHP)-systemen te bevorderen, en aan het verhogen van de weerstand van het individuele dier door vaccinatie of het gebruik van probiotica. Uiteraard zou ook een absoluut verbod op het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars soelaas bieden.

Het is wenselijk de resultaten van de verschillende monitoringprogramma's (veterinair en humaan) op nationaal en internationaal niveau op elkaar af te stemmen en samen te voegen. Het systematisch verzamelen en evalueren van deze gegevens zal een bijdrage leveren aan de detectie en preventie van de transmissie van resistente bacteriën en/of genetische elementen van landbouwhuisdieren naar de mens. Met name moleculair biologische methoden kunnen aanzienlijk bijdragen aan het detecteren en karakteriseren van pathogenen (Pfaller, 2001) en resistente bacteriën (Aarts et al., in druk) ter ondersteuning van de gebruikte monitoringprogramma's.

#### **1.4 Parasitaire infecties en biologische landbouw**

Parasitaire infecties kunnen bij de mens optreden ten gevolge van consumptie van besmet vlees. In een recent rapport (Van Wolfswinkel et al., 2001) wordt gesteld dat biologisch vee vaker buiten komt, en dus vaker drager van parasitaire infecties zou zijn, dan vee dat voortkomt uit de intensieve veehouderij. Het gaat dan om protozoaire infecties en de lintwormen van het rund (*Taenia saginata*) en het varken (*Taenia solium*). Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) is een zoönose die bij mensen met een goed werkend immuunsysteem weinig problemen geeft. Veel mensen hebben antistoffen zonder ooit een klinische infectie te hebben doorgemaakt. Mensen met een verminderde afweer en zwangere vrouwen zijn de risicogroepen. Voor toxoplasma zijn ook buiten het vlees infectieroutes bekend, bijvoorbeeld via huisdieren (kattebak). *Sarcocystis* is een parasiet die gevonden wordt in het vlees, en bij het varken en rund weinig problemen veroorzaakt. De prevalentie wordt laag geschat. Bij mensen kan *Sarcocystis* wel ziekteverschijnselen veroorzaken (namelijk een paar dagen malaise en diarree). Andere mogelijke protozoaire zoönozen zijn *Giardia* en *Cryptosporidium*. Vooral mensen met een verminderde afweer zijn gevoelig (bijvoorbeeld patiënten die met het "Human Immunodeficiency Virus", HIV, besmet zijn). Ook besmet water is hier een infectieroute (Karanis, 2000).

Lintworminfecties bij runderen worden in de vleeskeuring routinematig onderzocht. Over het optreden van worminfecties en welke wormen dat betreft, is in de varkenssector weinig bekend (Borgstede & Jongbloed, 2001). Het grootste gevaar van infectie met *Taenia solium* bij de mens is niet het eindgastheerschap met volwassen wormen in de darm, maar het tussengastheerschap. Als infectieuze eieren worden binnengekregen kan de larvale vorm (cyticercus, blaasworm) zich vormen. Blaaswormen in de hersenen kunnen zeer ernstige aandoeningen geven (neurocysticercosis).

Ectoparasieten zoals schurftmijten (*Sarcoptes suis*) wordt niet als een zoönose gezien, omdat deze mijten zich niet in de huid van mensen kunnen handhaven en vermenigvuldigen (Sokolova & Lange, 1992).

Voor al deze infecties geldt dat hygiëne, goede voeding, weidemanagement en het handhaven van quarantainemaatregelen veel problemen kunnen voorkomen. Er is echter geen regelgeving op basis waarvan handhaving kan plaats vinden.

## 2 Chemische gezondheidsrisico's

### 2.1 Inleiding

Humane voedingsmiddelen zijn opgebouwd uit chemische stoffen, die al dan niet bioactief zijn. Enerzijds zijn dit natuurlijke inhoudsstoffen (zoals macro- en micronutriënten) en anderzijds stoffen die al dan niet met opzet aan de natuurlijke matrix zijn toegevoegd. Tot de eerstgenoemde categorie behoren behalve potentieel gezondheidsbevorderende stoffen, zoals antioxidanten en anticarcinogene stoffen, ook potentieel schadelijke verbindingen zoals natuurlijke toxinen, mycotoxinen en fyto-oestrogenen. Bepaalde stoffen kunnen in voedingsmiddelen aanwezig zijn omdat ze vanuit een nuttige toepassing daaraan gericht zijn toegevoegd. Voorbeelden van dergelijke additieven zijn kleurstoffen, emulgatoren en conserverende verbindingen die de houdbaarheid van voedingsmiddelen verhogen. Daarnaast worden diergeneesmiddelen doelbewust toegepast in dierlijke productieketens ter bevordering van de diergezondheid. Op analoge wijze worden bestrijdingsmiddelen doelbewust toegepast in de plantaardige productieketens. Vervolgens kunnen residuen van diergeneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen in het eindproduct worden aangetroffen. Tenslotte kunnen vanuit het milieu potentieel schadelijke stoffen in voedingsmiddelen terecht komen. Een voorbeeld van dergelijke milieucontaminanten zijn de polychloordibenzo-*p*-dioxines (kortweg chloordioxines of PCDD's genoemd) en zware metalen zoals lood en kwik. Ook kunnen er door bewerking van producten potentieel schadelijke stoffen in de matrix ontstaan. Dat geldt bijvoorbeeld voor polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's zoals benz[a]pyreen) die ontstaan bij het roosteren en roken van vlees- en visproducten.

De beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van de aanwezigheid van chemische stoffen in de voeding is een complexe zaak. Om de achtergronden van de nieuwe risico's inzichtelijk te maken wordt daarom onderstaand in paragrafen 2 tot en met 5 eerst een uiteenzetting gegeven van de methoden van risicobeoordeling. Vervolgens wordt in paragrafen 6 tot en met 12 nader ingegaan op bepaalde stofgroepen.

### 2.2 Risicobeoordeling van chemische stoffen

Bij de beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van blootstelling van de consument aan chemische stoffen vanuit de voeding worden toxicologische risicoanalyses opgesteld. Deze toxicologische beoordelingen gaan in de regel uit van de enkelvoudige stof. Door middel van *in vitro* onderzoek aan dierlijke en/of humane cellen en weefsels, *in vivo* toxiciteitonderzoek in proefdieren en toxiciteitgegevens die zijn verkregen uit situaties van gerichte humane blootstelling wordt het toxicologisch profiel van een stof vastgesteld. Epidemiologisch gegevens complementeren de kennis omtrent de veiligheid van chemische stoffen.

#### *Gezondheidskundige normen voor chemische stoffen*

Per afzonderlijke stof worden gezondheidskundige normen afgeleid. Daartoe dient het toxicologisch profiel als leidraad. Voor chronische blootstelling gedurende het hele leven aan residuen van diergeneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen in de voeding en aan voedseladditieven wordt een aanvaardbare dagelijkse inname ("Acceptable Daily Intake" of ADI) gedefinieerd, dat wil zeggen een dosis die bij dagelijkse inname geen schadelijke effecten veroorzaakt. Als uitgangspunt geldt dat de theoretische maximale inname op basis van een standaard voedingspakket (zoals bij diergeneesmiddelen en voedseladditieven) of het daadwerkelijke innamepatroon van de consument (zoals bij bestrijdingsmiddelen) levenslang onder de ADI moet blijven. Indien de ADI overschreden wordt zijn nadelige

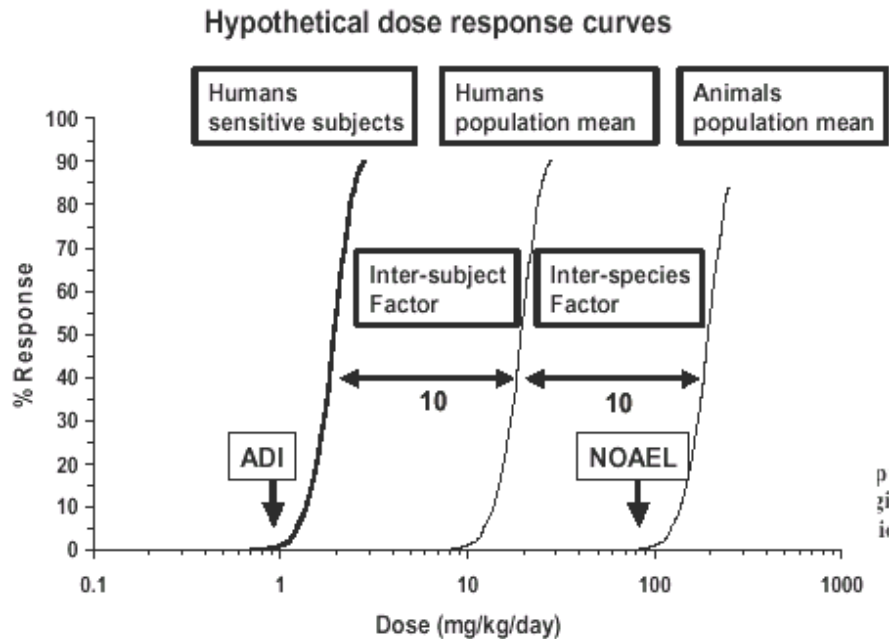
gezondheidseffecten niet uit te sluiten. Het antwoord op de vraag of er daadwerkelijk gezondheidsschade optreedt in die situatie hangt af van een aantal factoren, zoals de mate van ADI-overschrijding, de tijdsduur gedurende welke die overschrijding plaats vindt, en de toxicologische dosis-respons karakteristieken van de desbetreffende stof (Renwick, 1999a,b). Wanneer men de verschillende stofgroepen (bestrijdingsmiddelen, diergeneesmiddelen en voedseladditieven) waarvoor ADI's worden vastgesteld onderling vergelijkt, dan blijkt dat er nuance-verschillen bestaan rond de definitie en toepassing van de ADI. Zo wordt het begrip "chronische blootstelling" verschillend geïnterpreteerd en zijn ook de filosofieën over risicomanagement niet bij elke stofgroep hetzelfde. Een ADI-overschrijding kan bij de ene stofgroep dus anders geëvalueerd worden dan bij een andere stofgroep.

De ADI van een stof wordt doorgaans vastgesteld op basis van de zogenaamde "No-Observed-Adverse-Effect-Level" (of NOAEL). Dit is de laagste dosis bij proefdieren waarbij in het toxiciteitonderzoek geen schadelijk effect meer optreedt, dat (mogelijk) relevant is voor de mens (zie ook paragraaf 2.5). Deze NOAEL wordt vervolgens met behulp van veiligheidsfactoren gecorrigeerd voor onder meer interspecies-extrapolaties (van proefdier naar mens) en intraspecies-extrapolaties (van de gemiddelde mens naar risicogroepen in de algemene bevolking). De ADI wordt dus als volgt berekend ( $lg$  = lichaamsgewicht):

$$ADI = \frac{NOAEL}{\text{veiligheidsfactoren}} \quad (\text{mg/kg } lg/\text{dag})$$

Veelal wordt een samengestelde veiligheidsfactor van 100 gehanteerd, die is opgebouwd uit twee factoren 10 voor respectievelijk interspecies- en intraspecies-verschillen (zie figuur 2.1, Europese Commissie, 2000b):

**Figuur 2.1: Afleiding van de ADI uit de NOAEL gecorrigeerd met een samengestelde veiligheidsfactor 100 (= 10 x 10)**



Deze samengestelde veiligheidsfactor kan per stof variëren van 10 tot 1000 afhankelijk van de bruikbaarheid van de beschikbare onderzoeksgegevens. Als er goede humane gegevens zijn kan de veiligheidsfactor kleiner zijn dan 100, en als de proefdiergegevens onvolledig zijn (er kan bijvoorbeeld geen betrouwbare NOAEL worden afgeleid) of aanleiding geven om de betreffende stof te verdenken van teratogeniteit (schade aan de ongeboren of pasgeboren vrucht) of carcinogeniteit (kankerverwekkende eigenschappen) wordt meestal een grotere veiligheidsmarge dan 100 gekozen (Herrman & Younes, 1999; Vermeire et al., 1999).

Bij stoffen, die in belangrijke mate acut toxisch zijn, is er in toenemende mate aandacht voor acute gezondheidsrisico's bij kortdurende blootstelling gedurende enkele uren tot enkele dagen. Dit is met name aan de orde bij een groot aantal bestrijdingsmiddelen, zoals organofosfaat-insecticiden, waarbij het noodzakelijk is gebleken om naast de ADI ook een norm voor kortdurende blootstelling af te leiden. Deze norm wordt aangeduid als de acute referentiedosis ("Acute Reference Dose", ARfD). Als uitgangspunt geldt bij deze stoffen dat bij kortdurende blootstelling (doorgaans < 24 uur) de ARfD niet overschreden mag worden.

De ARfD wordt in principe afgeleid op basis van acut optredende effecten in proefdieren. De methodologie om ARfD's af te leiden is echter nog in ontwikkeling. Zo is er een discussie gaande over welke veiligheidsfactoren er gebruikt moeten worden. Het is dus mogelijk dat er uiteenlopende conclusies over de getalswaarde van een ARfD worden getrokken door verschillende wetenschappelijke gremia en individuele deskundigen. Overigens bestaat deze situatie deels ook bij de ADI, waarbij de discussie zich bijvoorbeeld kan toespitsen op het wel of niet meenemen van bepaalde effecten die omstrepen zijn voor wat betreft de vraag of ze werkelijk schadelijk zijn. De vaststelling van een ADI of een ARfD kan ook sterk beïnvloed worden door het al of niet beschikbaar zijn van humane toxiciteitgegevens en/of epidemiologische informatie, omdat het accepteren daarvan kan leiden tot het laten vallen van een deel van de totale veiligheidsfactor die standaard wordt toegepast voor het afleiden van de ADI of ARfD.

Voor de meeste natuurlijke toxinen, mycotoxinen, fyto-oestrogenen, organische contaminanten en zware metalen bestaan op dit moment geen gezondheidkundige normen. Bij stoffen waarvoor wel een norm is vastgesteld, zoals bijvoorbeeld voor chloordioxines (WHO, 2000a; zie ook paragraaf 2.10), wordt de gezondheidkundige norm aangeduid als "toelaatbare dagelijkse inname" ("Tolerable Daily Intake" of TDI) of – in de Verenigde Staten van Amerika – als "reference dose" (RfD). De TDI of RfD is als norm vergelijkbaar met de ADI voor diergeneesmiddelen, bestrijdingsmiddelen en voedseladditieven. Voor zware metalen wordt in voorkomende gevallen ook de "voorlopig toelaatbare wekelijkse inname" ("provisional Tolerable Weekly Intake" of pTWI) als norm gehanteerd. Deze norm heeft evenals de ADI, TDI en RfD betrekking op levenslange blootstelling. Terwijl de ADI, TDI en RfD echter de blootstelling per dag reflecteren, wordt bij de afleiding van de pTWI de dagelijkse inname gesommeerd over een langere periode (doorgaans één week). Dit is gebaseerd op het feit dat het gezondheidsrisico van de persistente en accumulerende stoffen, waarover het hier gaat, chronisch van aard is en veroorzaakt wordt door het overschrijden van kritische concentraties in het lichaam (de zogenaamde "body burden"). Aangezien inmiddels voor acuut toxische stoffen de ARfD ingang heeft gevonden, en een ADI en TDI ook geïnterpreteerd moeten worden aan de hand van een over langere termijn bepaalde inname, en verder de term pTWI ook niet consequent is gebruikt voor chronisch toxische en in het lichaam accumulerende en persistente stoffen, is er geen wezenlijk verschil meer tussen een pTWI en een TDI. Daarom wordt de pTWI ten behoeve van de duidelijkheid bij innamebepalingen en evaluaties meestal omgerekend naar een dagelijkse toelaatbare inname.

#### *Normen voor chemische stoffen in de voeding*

Vanuit het oogpunt van volksgezondheidsbescherming dient bewaakt te worden dat de totale inname door de mens van chemische stoffen via de voeding en eventueel ook vanuit andere bronnen (bijvoorbeeld luchtverontreiniging, roken, drinkwater, bodemverontreiniging en andere blootstellingsroutes) onder de gezondheidkundig kritische grens blijft. Omdat de inname van chemische stoffen via de voeding in veel gevallen de belangrijkste bijdrage aan de blootstelling vormt, is al vroeg onderkend dat het voor de bewaking hiervan belangrijk is om naast de gezondheidkundige normen (zoals ADI, TDI, pTWI) ook specifieke normen voor het vóórkomen van chemische stoffen in voedingsmiddelen vast te stellen. Bij stoffen die aan wettelijke toelatingen zijn gebonden (zoals bestrijdingsmiddelen, diergeneesmiddelen en voedseladditieven) is daarom al sedert lang een systeem van normstelling in voedingsmiddelen ontwikkeld, dat veelal ook merendeels internationaal is geharmoniseerd, zoals in de EU en wereldwijd in de Codex Alimentarius (een samenwerkingsverband van de WHO en de Wereldvoedselorganisatie van de Verenigde Naties, FAO). Het principe is steeds dat er een ADI moet zijn voor de betreffende stof en dat aannemelijk moet zijn gemaakt dat de ADI onder de eerder beschreven voorwaarden niet wordt overschreden. De hiervoor gebruikte systemen om normen te stellen en aan deze voorwaarde te toetsen zijn echter niet onderling geharmoniseerd en vooral bij de bestrijdingsmiddelen nog steeds aan veranderingen en zich ontwikkelende inzichten onderhevig.

Bij bestrijdingsmiddelen wordt uitgegaan van de wens om het toegelaten gebruik op afzonderlijke productiegewassen te controleren. Normen worden daarom per gewas vastgesteld op basis van "Good Agricultural Practice" (GAP). Het gaat hierbij om de zogenaamde maximale residulimiet (MRL), die de hoogste residuwaarden dekt die in veldproeven is gevonden. De residuwaarde komt tot stand op basis van gebruik van het bestrijdingsmiddel volgens een ergens ter wereld nationaal toegelaten GAP, inclusief goedgekeurde wachttermijnen voor de oogst. MRL's (en het achterliggende gebruik van het bestrijdingsmiddel) worden echter pas daadwerkelijk van kracht als aannemelijk is gemaakt

dat de totale inname van het residu van het bestrijdingsmiddel onder de ADI blijft. Hiervoor zijn berekeningsmodellen ontwikkeld, die op basis van nationale gegevens over de voedselconsumptie (of bij de Codex op basis van internationale regionale diëten) de theoretisch maximale of een wat meer realistische inname berekenen. Deze inname volgt uit het nationaal en internationaal toegelaten gebruik van bestrijdingsmiddelen (zie ook paragrafen 2.3, 2.5 en 2.9). Aangezien de normen vaak zijn vastgesteld voor primaire voedingsmiddelen die nog bewerkt moeten worden voor consumptie (bijvoorbeeld schillen en koken) mogen bij de berekening factoren worden gebruikt die de reductie in residuen als gevolg van deze bewerkingen weergeven, terwijl voor de chronische inname ook rekening mag worden gehouden met de mediane gehalten aan residuen op basis van veldproeven. Door deze systematiek zijn veel residunormen voor bestrijdingsmiddelen op nul gesteld (in de vorm van een residutolerantie op het niveau van de analytisch-chemische bepalingsgrens), en zijn er ook veel residunormen die lager zijn dan uit oogpunt van volksgezondheid toelaatbaar lijkt (omdat het uit landbouwkundige overwegingen niet hoger hoeft). Anderzijds kunnen er ten opzichte van de ADI hoog lijkende residunormen zijn toegelaten, die toch aanvaardbaar zijn vanwege bijvoorbeeld de gemiddeld lagere residuen of effecten van bewerking vóór consumptie.

MRL's worden niet alleen voor bestrijdingsmiddelen, maar ook voor diergeneesmiddelen vastgesteld. Het zijn wettelijke normen die van belang zijn bij de interpretatie van gegevens die worden verkregen bij de monitoring van residuen in praktijkmonsters van behandelde gewassen (bij bestrijdingsmiddelen) of doeldieren (bij diergeneesmiddelen). Een MRL-overschrijding is een teken van ongeoorloofd gebruik van de desbetreffende stof en staat gelijk aan een overtreding van de wet. Indien relevant worden er voor bestrijdingsmiddelen behalve voor consumptiegewassen ook MRL's voor dierlijke producten vastgesteld (vlees met inbegrip van zowel spier- als orgaanvlees, melk, eieren), met name als er sprake is van overdracht van residuen vanuit als veevoer gebruikte gewassen naar het dierlijke product dat uiteindelijk geconsumeerd wordt. Hierbij worden maximaliserende aannames gebruikt voor wat betreft de belasting van het dier via het voer. Voor diergeneesmiddelen worden ook MRL's afgeleid, maar dan voor voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Zo worden per diergeneesmiddel aparte MRL's vastgesteld voor vlees, nier, lever, vet, melk en eieren afkomstig van landbouwhuisdieren die met een bepaald diergeneesmiddel behandeld zijn. De procedure van MRL-afleiding is bij diergeneesmiddelen fundamenteel verschillend van die bij bestrijdingsmiddelen. Bij diergeneesmiddelen worden de MRL's namelijk vastgesteld op basis van de theoretisch maximale dagelijkse inname van residuen, die wordt berekend aan de hand van een theoretisch maximerend standaard voedselpakket en de ADI. De praktijk waaronder het diergeneesmiddel wordt toegepast speelt anders dan bij bestrijdingsmiddelen geen belangrijke rol. De wachttermijnen voor diergeneesmiddelen (te weten wachttermijnen voor de slacht en de levering van melk en eieren), die nodig zijn om te bereiken dat de residuwaarden in dierlijke producten beneden de vastgestelde MRL's blijven, worden vastgesteld op basis van die MRL's en kennis over de residudepletie in de tijd. Deze werkwijze is omgekeerd aan die bij bestrijdingsmiddelen, alhoewel ook daar soms wel aanpassingen van wachttermijnen worden voorgesteld als de ADI dreigt te worden overschreden.

Het gevolg van dit alles is dat bij bestrijdingsmiddelen vaak veel lagere - en vanuit het oogpunt van volksgezondheid dus veiliger - MRL's worden vastgesteld dan bij diergeneesmiddelen. Dit verschil in benadering is terug te voeren op verschillen in de regelgeving die aan de beoordeling ten grondslag ligt. Voor stoffen die als bestrijdingsmiddel én als diergeneesmiddel worden toegepast (bijvoorbeeld zogenaamde ectoparasitica), wordt een deel van de ADI toegewezen aan residuen die aanwezig zijn in voedingsmiddelen ten gevolge van de toepassing als bestrijdingsmiddel en het resterende deel aan residuen die ontstaan ten gevolge van de toepassing als diergeneesmiddel. Hoe deze opdeling van de ADI



naar bestrijdingsmiddel- en diergeneesmiddelgebruik per afzonderlijke stof moet plaats vinden staat ter discussie. De gebruikscijfers in de bestrijdingsmiddel- en diergeneesmiddelsector zouden een belangrijke sturende factor kunnen zijn, maar kwalitatief goede gegevens daarover zijn niet altijd voorhanden. De Europese Commissie heeft actie ondernomen om tot meer duidelijkheid te komen. Thans is de gangbare praktijk dat in die gevallen, waarbij het te consumeren dier wordt blootgesteld aan residuen die afkomstig zijn uit veevoer (door gebruik als gewasbeschermingsmiddel) én aan residuen die ontstaan na gebruik als ectoparasiticide (dus als diergeneesmiddel), de hoogste residunorm in de wetgeving wordt ingevoerd.

Voor voedingsmiddeladditieven wordt er eveneens vanuit gegaan dat de toegelaten toevoegingen niet mogen leiden tot overschrijding van de ADI. De voorstellen voor toelating van doseringen moeten worden ondersteund door argumenten over de technologische rechtvaardiging van het beoogde gebruik. Een aantal voedingsmiddelen is in EU-verband uitgezonderd van toelating van additieven (bijvoorbeeld melk). De toelatingen zijn in de EU geharmoniseerd. De internationale methodologie die wordt toegepast om na te gaan of de ADI niet wordt overschreden is overigens nog in ontwikkeling.

De geschetste wijze van normstelling is niet toepasbaar voor een aantal vitaminen en mineralen, omdat bij deze stoffen er al toxiciteit kan optreden bij doseringen die maar net boven de normale nutritionele behoefte liggen. Het gebruik van veiligheidsfactoren zou bij deze stoffen leiden tot gezondheidsschade ten gevolge van deficiënties. Door het toenemend gebruik naast conventionele voeding van functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen, die extra mineralen en vitamines bevatten (zie ook hoofdstuk 3, Functionele voedingsingrediënten), is het duidelijk dat het risico op negatieve gezondheidseffecten eveneens toeneemt. Op Europees niveau wordt gewerkt aan normstelling ten aanzien van deze categorie van stoffen. Daarbij worden zogenaamde "tolerable upper limits" vastgesteld, met name met het oog op het gebruik van vitaminen en mineralen in nieuwe voedingsmiddelen en voedingssupplementen (SCF, 2000a; zie ook hoofdstuk 3, Functionele voedingsingrediënten). Internationale harmonisatie van de normstelling, waarbij onder meer ook de Verenigde Staten betrokken worden, is dringend gewenst (Walter, 2001).

Het aantal onderzoeksgegevens, dat bij de normstelling beschikbaar is (en de kwaliteit ervan), is bij sommige categorieën stoffen (bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen en diergeneesmiddelen) dankzij uitgebreide regelgeving bij de toelating van deze stoffen belangrijk groter is dan bij andere stofgroepen (zoals natuurlijke toxinen, mycotoxinen en organische contaminanten). Hoe beperkter de beschikbare gegevens, en hoe slechter de kwaliteit ervan, hoe slechter de normstelling onderbouwd is. Als er in de toekomst meer en beter bruikbare gegevens beschikbaar zullen komen, dan zal dat wellicht leiden tot aanpassing van bestaande normen. Risico's die tot nu toe niet als zodanig onderkend werden, omdat de blootstelling de gestelde norm niet overschreed, zullen bij een lagere norm wel aan het licht komen. Dergelijke risico's zijn niet nieuw in de zin dat ze voorheen niet bestonden, maar worden beleidsmatig wel relevant.

#### *Humane innamebepalingen*

Bij gezondheidsrisico's van chemische stoffen in de voeding zijn twee dimensies te onderscheiden, namelijk de frequentie (d.w.z. het aantal personen dat schade ondervindt) en de ernst van de schade. Bij de toxicologische risicobeoordeling wordt het risico over het algemeen alleen uitgedrukt in de ernst van de schade, namelijk in de mate van overschrijding van de gezondheidskundige norm en de tijdsduur gedurende welke deze overschrijding optreedt. De frequentie waarin het toxische effect daadwerkelijk zal optreden is althans op

basis van dierproeven aanzienlijk moeilijker in te schatten. Humane innamebepalingen kunnen hier meer licht op werpen, zoals onderstaand verder wordt toegelicht.

Voor het bepalen aan welke concentratie van chemische stoffen consumenten worden blootgesteld kan een aantal vormen van onderzoek onderscheiden worden, namelijk (Van Klaveren et al., 1999):

- "Duplicate diet" of duplicaatvoeding onderzoek. In dit type onderzoek wordt aan de respondent gevraagd om de voedingsmiddelen die gedurende een bepaalde tijdsperiode (meestal één dag) geconsumeerd worden nauwkeurig te wegen. Naast de hoeveelheid die geconsumeerd wordt, moet een gelijke hoeveelheid verzameld worden in een duplicaatcontainer. De inhoud van deze container wordt in het laboratorium onderzocht op de aanwezigheid van chemische stoffen. Deze methode is een directe meting: dat wil zeggen, het geeft een zeer nauwkeurige indruk van wat de respondent gedurende die dag (periode) werkelijk binnen krijgt. De methode is echter erg bewerkelijk en arbeidsintensief.
- "Market Basket" onderzoek. In dit type onderzoek wordt gebruik gemaakt van bekende consumptiegegevens. Dat kan een gemiddelde consumptiehoeveelheid op landelijk niveau zijn, of een gedetailleerde consumptiebeschrijving per leeftijdsgroep die vastgesteld is aan de hand van consumptiepeilingen. De op deze wijze verkregen consumptiehoeveelheden worden ingekocht in winkels of op de "market". Vervolgens worden de voedingsmiddelen of groepen van voedingsmiddelen gehomogeniseerd en in het laboratorium geanalyseerd op de aanwezigheid van chemische stoffen. In veel "Market Basket" studies worden de voedingsmiddelen per productgroep (bijvoorbeeld vette vis of groenten) geanalyseerd. Het komt echter ook voor dat voedingsmiddelen afzonderlijk worden onderzocht op concentraties van residuen, contaminanten en/of vitamines.
- Berekeningsmethoden. In de berekeningsmethode wordt gebruik gemaakt van meetgegevens uit lopende monitoringprogramma's of surveys. Deze informatie wordt gekoppeld aan voedselconsumptiebestanden. Het doel en het ontwerp van een lopend meetprogramma is vaak gerelateerd aan wettelijke verplichtingen, keurings- en/of opsporingsprogramma's. Belangrijk is dat de potentiële "bias" (overbemonstering van agrarische producten met hoge gehalten, ontbreken van meetgegevens in minder relevante voedingsmiddelen) in het proces van de risicoschatting goed onderkend wordt. Indien gegevens uit een opsporingsonderzoek gebruikt worden zullen de uitkomsten van de innameberekening een vertekend beeld geven. Voor een "worst-case"- benadering is dit niet erg, maar vaak zijn ook berekeningen naar de gemiddelde situatie wenselijk. Berekeningsmethoden zijn goedkoop in vergelijking tot het opzetten van "Market Basket"- of duplicaatvoeding-onderzoek. Door de ontwikkeling in de informatica en de toename in automatiseerde gegevensbestanden zijn deze berekeningen snel uitvoerbaar.

Vanuit het perspectief van humane innameberekeningen of "exposure assessment" worden drie methodes gebruikt voor de risicobeoordeling, te weten:

1. Puntchatting, waarbij een residugehalte vermenigvuldigd wordt met een consumptiehoeveelheid. Dit kan een combinatie zijn van het gemiddelde residugehalte met een gemiddelde consumptiehoeveelheid of het maximaal gemeten residugehalte vermenigvuldigd met de maximaal geschatte consumptiehoeveelheid (bijvoorbeeld het 97,5 percentiel van de consumptie). Deze methode wordt vaak gebruikt in de internationale beoordeling van chemische stoffen, bijvoorbeeld door de Codex Alimentarius.
2. Deterministische benadering, waarbij een vast residugehalte per product (vaak het gemiddelde residugehalte) gerelateerd wordt aan de consumptie van meerdere

voedingsmiddelen. In dit geval wordt rekening gehouden met de variatie in voeding, maar niet met de variatie in residugehalten.

3. Probabilistische benadering, waarbij rekening gehouden wordt met zowel de variatie in consumptie van voedingsmiddelen als de variatie van residugehalten, die in voedingsmiddelen kunnen voorkomen.

De methode van puntschatting is gemakkelijk en eenvoudig uit te voeren en daarom de meest gangbare methode in de internationale risicobeoordeling. Uitkomsten van puntschattingen die gebaseerd zijn op gemiddelde consumptie en gemiddelde residugehalten kunnen worden gesommeerd. Er wordt zo een indruk verkregen van de veiligheid van het totale voedselpakket voor chronisch toxische stoffen. Voor acuut toxische stoffen wordt echter uitgegaan van de hoogste residugehalten in relatie tot grote consumptiehoeveelheden. Het is dan niet meer mogelijk om de uitkomsten op te tellen, omdat niet bekend is hoe vaak de consument een grote portie van meerdere voedingsmiddelen consumeert. Het is bijvoorbeeld niet waarschijnlijk, maar ook niet helemaal onmogelijk, dat iemand een liefhebber is van niet alleen appels en peren, maar ook van aardbeien, en deze drie producten gelijktijdig op dezelfde dag in extreme hoeveelheden consumeert.

De huidige praktijk is dat de meeste residumetingen worden uitgevoerd in primaire agrarische producten (Van Klaveren, 1999). Uitkomsten van residumetingen worden vergeleken met residunormen, die op hun beurt gesteld worden voor het primaire agrarische product (dioxinen in melkvet in de Warenwet, bestrijdingsmiddelen voor groenten en fruit inclusief schil, klokhuis en steeltjes in de Bestrijdingsmiddelenwet). In de huidige vorm van risicoschatting (puntschattingen) wordt vaak alleen uitgegaan van een enkel product (FAO/WHO, 1997; WHO, 1997b). Het agrarisch product kan echter in tal van andere voedingsmiddelen worden verwerkt. Als voorbeeld wordt de tomaat genoemd. In de risicoschatting wordt bepaald hoeveel gram tomaten er geconsumeerd wordt. Doorgaans wordt alleen uitgegaan van verse tomaten en wordt geen rekening gehouden met tomaten verwerkt in tomatensoep, tomatensap, ketchup en vele andere producten. Door de bewerking ("processing") van voedsel kan de concentratie van het betreffende residu of contaminant sterk verlaagd worden, maar voor de stabielere verbindingen kunnen ook in het bewerkte product hoge residugehalten gevonden worden. Voorbeelden van dergelijke verbindingen zijn mycotoxinen en organochloorverbindingen. Voor wat betreft de laatste groep zijn vooral dioxinen en PCB's met dioxineachtige werking van belang.

De probabilistische berekeningswijze, ook wel bekend als de Monte Carlo-techniek, maakt het wel mogelijk om innamenberekeningen uit te voeren (zie ook paragraaf 2.4). Monte Carlo-analyses maken gebruik van alle combinaties van consumptiehoeveelheden in relatie tot voorkomende residugehalten (zie ook paragraaf 2.4). Deze Monte Carlo-techniek is nieuw. Anno 2001 wordt de Monte Carlo-techniek vooral toegepast in de Verenigde Staten van Amerika. In Europa is tot op heden weinig ervaring met de Monte Carlo-techniek opgedaan door een geringe beschikbaarheid van computermodellen. Het "Scientific Committee on Plants" van de Europese Commissie (SCP, 1998) heeft duidelijk gemaakt dat de probabilistische benadering voor bestrijdingsmiddelen gewenst is. Tot op heden heeft dit echter nog niet geleid tot implementatie van deze techniek in de Europese beoordeling van bestrijdingsmiddelen. Ook in andere vraagstukken ten aanzien van voedselveiligheid wordt steeds vaker onderkend dat het belangrijk is om rekening te houden met variatie in residuconcentraties. De Monte Carlo-techniek wordt dus aanbevolen, maar in de praktijk nauwelijks nog toegepast omdat de regelgeving deze techniek nog niet gesanctioneerd heeft.

De vraag is of deze nieuwe probabilistische benadering leidt tot het identificeren van nieuwe risico's, zodat de uitkomsten van deze Monte Carlo-analyses tot andere risicomanagementbeslissingen gaan leiden. In het Amerikaanse toelatingsbeleid wordt een getrapte benadering (een zogenaamde "tiered approach") gevolgd. Als op basis van een puntschatting de uitkomst van de innameberekening is dat de expositie hoger is dan toxicologisch verantwoord op basis van een vergelijking met de ADI of ARfD, dan kan in een hogere "tier" vervolgens een Monte Carlo-analyse worden uitgevoerd. In veel gevallen zal er dan een verlaging worden berekend van het risico. Dit wordt verklaard doordat de Monte Carlo-methode nauwkeuriger is en minder overschat dan de huidige puntschattingen. Het is in bepaalde gevallen echter denkbaar dat de uitkomsten van een Monte Carlo-berekening juist hoger uitvallen, waardoor er sprake is van een nog niet eerder als zodanig geïdentificeerd nieuw risico. Deze situatie wordt verwacht als een residu of contaminant in veel verschillende voedingsmiddelen aangetroffen wordt en als de stof, waarover het gaat, bovendien acuut toxisch is. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij breed toegepaste bestrijdingsmiddelen. Hierbij wordt opgemerkt dat de uitkomst van een Monte Carlo-berekening in sterke mate wordt bepaald door het gebruikte eindpunt. Het is immers een kansberekening, en aangezien zowel in de consumptiestatistiek als in de residu-statistiek extremen kunnen voorkomen, is het goed mogelijk dat het 99,99-percentiel, en zeker het 99,999-percentiel van de berekening, nog belangrijk hoger uitvalt in termen van berekende inname dan het 99,9-percentiel dat doorgaans als eindpunt wordt gerapporteerd. Zowel beleidsmatig als wetenschappelijk moet nog nader aandacht worden besteed aan de evaluatie van wat een verantwoord eindpunt is voor de rapportage van de uitkomsten van een Monte Carlo-berekening en voor daarop gebaseerde risicomanagementbesluiten. Voorlopig is het daarom gewenst om als een Monte Carlo-berekening wordt gerapporteerd er als vergelijking een puntschatting naast te stellen en na te gaan in welke mate een beperkte overschrijding van de ADI of vooral de ARfD in zeer zelden optredende gevallen kan worden getolereerd.

#### *Transparantie*

De transparantie van de geschetste risicobeoordelingen laat vaak te wensen over omdat er voor iedere afzonderlijke stofgroep een apart wetgevend kader geldt, met eigen overleg- en besluitvormende organen. Onderling contact tussen de verschillende organisaties en deskundigen, die daarin werkzaam zijn, is doorgaans minimaal. Hierdoor kunnen besluiten die genomen worden door de ene commissie strijdig zijn met die welke genomen worden door een ander gremium. Deze problematiek van gescheiden beoordelingscircuits speelt op nationaal vlak, maar sterker nog op internationaal niveau. Zo zijn er bijvoorbeeld discrepanties aanwezig tussen ADI's voor een aantal diergeneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen die op Europees niveau zijn vastgesteld, en die welke door de Codex Alimentarius zijn vastgesteld. Dit werkt verwarring in de hand en harmonisatie is daarom dringend gewenst. Het verdient aanbeveling om zowel op nationaal als internationaal niveau te streven naar meer consistentie en coherentie bij risicobeoordelingen, die worden uitgevoerd ter bescherming van de voedselveiligheid. Ook dient de transparantie van de besluitvorming verbeterd te worden. Gelukkig worden er al door de Europese Commissie (2000b,c) en afzonderlijke lidstaten van de EU zoals het Verenigd Koninkrijk (Review of Risk Procedures, 2000) initiatieven genomen om te komen tot harmonisatie van beoordelingskaders. Dit ingezette beleid zal in de nabije toekomst ook van invloed zijn op de Nederlandse risicobeoordeling van chemische stoffen in de voeding.

## **2.3 Risicogroepen**

### *Inleiding*

De voor chemische stoffen in de voeding geldende gezondheidkundige normen (zoals ADI, TDI en ARfD) worden zoals eerder gezegd vastgesteld per individuele chemische stof. Hierbij worden de resultaten van dierproeven, waarin betrekkelijk kleine aantallen dieren zijn onderzocht, geëxtrapoleerd naar de veel grotere en ook in allerlei opzichten meer heterogene humane populatie. Die heterogeniteit komt onder meer tot uiting in verschillen in leeftijd, levensstijl, voedingsgewoonten, morbiditeit, immuunstatus en genetische constitutie tussen individuele personen. Bij de fok van proefdieren en bij de inrichting van proefdierexperimenten wordt er juist naar gestreefd om de interindividuele verschillen zo klein mogelijk te laten zijn. Uitgangspunt bij de normstelling is dat niet alleen de gemiddelde mens, maar ook de risicogroepen in de populatie zoals kinderen, zwangeren, bejaarden en zieken (bijvoorbeeld patiënten met een immuundeficiëntie) adequaat beschermd dienen te zijn. Om dit te bereiken wordt de veilige drempeldosis, die in dierproeven wordt vastgesteld, middels standaard veiligheidsfactoren gecorrigeerd (zie ook paragraaf 2.2). Een probleem hierbij is dat deze standaard veiligheidsfactoren niet altijd goed onderbouwd zijn voor de individuele stoffen waarvoor ze worden toegepast (Vermeire et al., 1999). Idealiter zouden stofs specifieke veiligheidsfactoren moeten worden gebruikt. Hiervoor ontbreekt veelal echter nog de benodigde kennis over verschillen in stoffeigenschappen, zowel wat betreft de toxicokinetiek (lotgevallen in het organisme) als de toxicodynamie (toxische werkingsmechanismen) (Renwick & Lazarus, 1998).

Onderstaand wordt een aantal risicogroepen besproken.

#### *Jonge kinderen*

Jonge kinderen in de leeftijdscategorie van 0 tot 2 jaar krijgen extra aandacht bij de beoordeling van gezondheidsrisico's ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen via de voeding. Er zijn namelijk aanwijzingen dat jonge kinderen meer gezondheidsrisico's zouden kunnen lopen dan volwassenen, ook al worden zij blootgesteld aan doseringen die lager liggen dan de ADI of een daarmee vergelijkbare norm. Voor hen lijkt tenminste in een aantal gevallen te gelden dat de gezondheidkundige normen voor stoffen, waaraan zij worden blootgesteld, te hoog zijn. Deze discussie speelt met name in de Verenigde Staten van Amerika.

In 1993 is in de Verenigde Staten het rapport "Pesticides in the Diets of Infants and Children" van de National Research Council gepubliceerd (NRC, 1993). Uit dit rapport blijken o.a. de volgende punten:

- Jonge kinderen zijn mogelijk extra gevoelig voor de werking van chemische stoffen (absorptie, detoxificatie, effect op organen zoals de hersenen). De extra gevoeligheid zal vooral op zeer jonge leeftijd een rol spelen (kinderen jonger dan 1 jaar). Er zijn in Europa zeer weinig voedingsgegevens van deze leeftijdsgroep.
- Kinderen worden ook via andere routes blootgesteld aan chemische stoffen (hand-mond gedrag, contact met huisdieren).
- Het voedselpakket van jonge kinderen beperkt zich tot een relatief gering aantal voedingsmiddelen.
- Kinderen eten relatief veel per kilogram lichaamsgewicht, met als gevolg dat de belasting aan chemische stoffen per kilogram lichaamsgewicht aanzienlijk hoger is.

Uit tal van studies blijkt dat de kans op een overschrijding van de ADI groter is bij jonge kinderen, dan bij andere leeftijdscategorieën (Gezondheidsraad, 1997; Pieters et al., 1999). Kinderen van 6-12 maanden zijn, door de grote consumptie van drinkwater per kilogram lichaamsgewicht, een risicogroep als er bijvoorbeeld verhoogde concentraties lood in het drinkwater vóórkomen. Uit berekeningen naar de inname van het mycotoxine deoxynivalenol (DON) blijken jonge kinderen een hoge belasting te hebben (Pieters et al., 1999).

Graanpappen, waarin verhoogde DON-gehalten kunnen voorkomen, vormen een belangrijk onderdeel van het voedselpakket van kinderen tussen de 6-18 maanden. Overigens buigt de Gezondheidsraad zich op dit moment over de risico's van DON, speciaal voor kinderen.

In de Verenigde Staten van Amerika spitst de discussie zich toe op de blootstelling van jonge kinderen aan bestrijdingsmiddelen die neurotoxisch zijn (Scheuplein, 2000). Bij jonge kinderen is het centraal zenuwstelsel immers nog in ontwikkeling, hetgeen maakt dat deze bevolkingsgroep extra gevoelig is voor neurotoxiciteit (Adams et al., 2000). Hetzelfde speelt voor stoffen die immunotoxisch zijn, zij het dat de discussie op dit punt zich meer op de achtergrond afspeelt omdat de beschikbare gegevens op dit terrein nog relatief schaars zijn (Holladay & Smialowicz, 2000). Hierbij speelt een vergelijkbare overweging, namelijk dat het immuunsysteem bij jonge kinderen nog volop in ontwikkeling is. Naast de grotere kwetsbaarheid van jonge kinderen voor een aantal stoffen, is ook ongerustheid ontstaan omdat deze bevolkingsgroep een grotere consumptie (en dus ook een grotere blootstelling aan ongewenste stoffen) kent per kilogram lichaamsgewicht dan volwassenen (hetgeen vooral van belang is bij acute effecten), en ook een ander voedingspatroon heeft dan volwassenen (Lawrie, 1998). Bovendien is het levermetabolisme bij jonge kinderen nog niet goed ontwikkeld en is dientengevolge de klaring van chemische stoffen anders dan bij volwassenen (Gow et al., 2001). Het is echter bij lange na niet eenvoudig om voor afzonderlijke stoffen te voorspellen of jonge kinderen nu wel of niet daadwerkelijk extra gezondheidsrisico's lopen in vergelijking met volwassenen. In het ene geval zal er sprake zijn van verhoogde kwetsbaarheid en in het andere geval zal dat juist niet gelden. Dit hangt onder meer af van de stof en het toxicologisch effect dat in beschouwing worden genomen, de lotgevallen (o.a. metabolisme) van de stof in het lichaam, de leeftijd van het kind (neonaat, baby of peuter) en de mate en duur van de blootstelling (Østergaard & Knudsen, 1998).

De onzekerheid groeit echter of de ADI, die voor de algemene bevolking is vastgesteld, ook altijd aan jonge kinderen voldoende bescherming biedt. Dierproeven zijn immers meestal niet zodanig opgezet dat de blootstelling van kinderen optimaal gesimuleerd wordt. Zeker indien er kritische perioden van blootstelling bestaan gedurende de ontwikkeling van het kind zoals bij neurotoxiciteit (Adams et al., 2000; Rice & Barone, 2000) en immunotoxiciteit (Holladay & Smialowicz, 2000), zullen deze meestal in dierproeven niet goed nagebootst kunnen worden. Het is bovendien niet goed mogelijk om de ADI voor volwassenen rechtstreeks naar kinderen te vertalen, omdat de ADI per kilogram lichaamsgewicht wordt uitgedrukt (kinderen hebben een lager lichaamsgewicht dan volwassenen) en is vastgesteld met behulp van een gemaximeerd voedselpakket dat niet optimaal dat van kinderen weerspiegelt. De bewindslieden van VWS en LNV hebben een adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad neergelegd over de vraag van gevoeligheid van jonge kinderen voor pesticiden en, daarvan afgeleid, de werkbaarheid van het huidige ADI-concept.

In 1996 heeft het Amerikaanse congres de "Food Quality Protection Act" aangenomen (zie ook paragraaf 2.4), waarin geëist wordt dat de standaard veiligheidsfactor van 100 die wordt toegepast bij de afleiding van de RfD (d.w.z. de Amerikaanse equivalent van de ADI) van bestrijdingsmiddelen met een extra factor 10 verhoogd wordt ter bescherming van jonge kinderen, tenzij er voldoende gegevens zijn waaruit blijkt dat die extra veiligheidsfactor niet nodig is (Scheuplein, 2000). Deze extra factor 10, die als consequentie heeft dat de ADI voor kinderen lager is dan de ADI voor volwassenen, staat sterk ter discussie en krijgt vanuit de wetenschappelijke wereld vooralsnog weinig bijval (Gibson et al., 1999; Renwick et al., 2000; Schardein & Scialli, 1999; Sheets, 2000). Ook in de Verenigde Staten staat dit beleid onder druk blijkens het feit dat de "Environmental Protection Agency" (EPA) voor veel stoffen de extra factor 10 inmiddels heeft ingetrokken op basis van aanvullende gegevens. In Europa

vindt de Amerikaanse benadering ook weinig aanhang. Afhankelijk van de verdere ontwikkelingen op dit gebied is het niet ondenkbaar dat echter ook in Europa het aantal voorstanders van een aanscherping van de normstelling voor jonge kinderen zal toenemen. In Nederland zal de Gezondheidsraad een advies uitbrengen over deze problematiek. Vooral nog is er geen aanleiding om jonge kinderen als risicogroep te bestempelen voor alle chemische stoffen, maar voor bepaalde stoffen (zoals neurotoxische bestrijdingsmiddelen) bestaat er mogelijk wel extra risico voor jonge kinderen. Naar mate dit beter onderzocht wordt valt niet uit te sluiten dat zich gezondheidsrisico's voor deze bevolkingsgroep zullen openbaren, die tot nu toe niet onderkend werden. Er moet echter voor gewaakt worden dat de risicobeoordeling al te conservatief van karakter wordt. Dat gevaar is groot wanneer gedurende het beoordelingsproces allerlei enigszins conservatieve aannames worden gedaan, die tezamen genomen elkaar zodanig versterken dat de uitkomst (is een stof veilig of niet voor een bepaalde toepassing, bijvoorbeeld bij jonge kinderen) geheel los van de realiteit komt te staan.

Het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Commissie vindt een afzonderlijke ADI voor kinderen niet wenselijk. Het SCF stelt wel dat het voedselpakket van een kind apart moet worden mee genomen in de risicobeoordeling. In de praktijk betekent dit nieuwe risico's voor residuen en contaminanten die kunnen voorkomen in voedingsmiddelen die relatief veel door kinderen worden geconsumeerd (zoals melk, graanpapjes, groenten en fruit). Met name residuen die een acuut effect hebben zijn van belang. Naast de reeds genoemde acuut toxische organofosfaat- en carbamaatinsecticiden zijn er voor jonge kinderen ook andere risicovolle stoffen zoals DON en andere mycotoxinen in granen. Consumptie van groente- en fruitsoorten zoals appel, peer, paprika, komkommer, banaan, wortel en sperziebonen verdient ook aandacht. Bestrijdingsmiddelen, die vaak op deze producten worden aangetroffen, zijn captan, chloorprofam, chloorpyrifos, chloorthalonil, chloorfenvinfos, diazinon, dimethoaat, difenylamine, iprodion, malathion, methamidofos, pirimicarb, pirimifos-methyl, procymidon en tolyfluanid. Voor zover deze middelen acuut toxische eigenschappen bezitten verdienen ze extra attentie.

EU-Richtlijn 1999/39 geeft aan dat bewerkte voedingsmiddelen op basis van granen en babyvoeding voor zuigelingen en peuters niet meer dan 0,01 mg/kg product aan bestrijdingsmiddelen mogen bevatten. De babyvoedingnorm is sterk gebaseerd op het voorzorgprincipe en de inschatting dat een aangescherpte "Good Agricultural Practice" (GAP) binnen de babyvoedingindustrie haalbaar is. Verse groenten en fruit vallen niet onder deze richtlijn, maar het is evident dat veel ouders vers fruit en groenten aan jonge kinderen geven. De cruciale vraag is dan of met consumptie van vers groenten en fruit, dat een bestrijdingsmiddel bevat in een hoger gehalte dan 0,01 mg/kg, het desbetreffende kind "at risk" mag worden genoemd. In de risicobeoordeling wordt dan in eerste instantie gekeken naar de consumptiehoeveelheden in relatie tot het gevonden residugehalten. Op basis van deze beoordeling is er, in tegenstelling tot EU-Richtlijn 1999/39, niet altijd sprake van een risico. Deze discrepantie zal ook in de toekomst nog leiden tot discussies over de risico's van bestrijdingsmiddelen in het voedselpakket van jonge kinderen.

Aangezien jonge kinderen per kilogram lichaamsgewicht een aanzienlijk hoger percentage melk in het voedselpatroon hebben dan volwassenen, en er in de melk niet alleen residuen van bestrijdingsmiddelen maar ook van diergeneesmiddelen aanwezig kunnen zijn, is er ook in de diergeneesmiddelenwereld groeiende aandacht voor deze problematiek. Er wordt verondersteld dat jonge kinderen in sterkere mate dan volwassenen via de consumptie van melk kunnen worden blootgesteld aan hoge niveaus van diergeneesmiddelresiduen. Over de consumptie van melk en melkproducten door zuigelingen en over de daadwerkelijke inname van diergeneesmiddelresiduen via de melk bestaan echter nog te weinig gegevens om over de eventuele gezondheidsrisico's een uitspraak te kunnen doen. De ADI voor diergeneesmiddelen

geldt weliswaar niet alleen voor dierlijke weefsels (spier, lever, nier, vet) maar ook voor melk, maar vooralsnog is onduidelijk of bij de vaststelling van de MRL voor melk in voldoende mate rekening wordt gehouden met de relatief hoge inname van melk door jonge kinderen in vergelijking met volwassenen. Een punt van zorg is dat een aanzienlijk deel van de diergeneesmiddelresiduen in de melk antibioticares ten zijn en dat de darmflora van jonge kinderen voor sommige antibiotica gevoeliger zou kunnen zijn dan de darmflora van volwassenen.

#### *Oudere kinderen en adolescenten*

Terwijl aan jonge kinderen als risicogroep veel aandacht wordt besteed blijven andere risicogroepen onderbelicht. Dit lijkt niet terecht. Zo geldt voor oudere kinderen (leeftijd 6-12 jaar) en adolescenten (13-18 jaar), dat er ten tijde van de puberteit allerlei anatomische en fysiologische veranderingen in het lichaam plaats vinden. Of dit consequenties heeft voor de kinetiek van lichaamsvreemde chemische stoffen (in de zin van verdeling over het lichaam, detoxificatie en uitscheiding) is nauwelijks bekend. Wel geldt bijvoorbeeld dat de toename aan lichaamsvet in oudere meisjes leidt tot het ontstaan van een groter vetdepot, waarin persistente stoffen zoals dioxines, polychloorbifenylen (PCB's) en organochloorpesticiden kunnen accumuleren. Bij anorexia-patiënten kan de vermindering van dit vetdepot leiden tot een grote mate van mobilisatie van dergelijke stoffen uit het vet naar de systemische circulatie, zodat er toxiciteit kan optreden. Gelet op de fysiologie van deze leeftijdsgroep is het verder niet ondenkbaar dat oudere kinderen en adolescenten gevoeliger zijn voor hormoonontregelaars ("endocrine disruptors") dan andere leeftijdsgroepen (zie ook paragraaf 2.8). Er wordt ook wel gespeculeerd dat oudere kinderen en adolescenten extra gevoelig zouden kunnen zijn voor de inductie van tumoren ten gevolge van blootstelling aan carcinogene stoffen. Deze leeftijdsfase wordt immers gekenmerkt door een hoge celdeling in de weefsels (die immers sterk in groei zijn), waardoor die extra bevattelijk zouden kunnen zijn voor mutaties. Bekend is dat eenmaal geïnitieerde cellen, waarin DNA-schade is ontstaan, later kunnen uitgroeien tot tumoren die pas vele jaren later evident worden. Hormonale veranderingen in het lichaam en "lifestyle" factoren die zo kenmerkend zijn voor deze leeftijdscategorie (zoals roken, gebruik van alcohol en drugs) zou aan de gesignaleerde risico's kunnen bijdragen. Van roken en drankgebruik is immers bekend dat het het levermetabolisme verhoogt, hetgeen kan leiden tot een versterking van de genotoxische en carcinogene potentie van stoffen, die via het levermetabolisme worden geactiveerd (Bruckner & Weil, 1999).

#### *Bejaarden*

Een andere risicogroep, die vaak veronachtzaamd wordt wanneer het gaat om de risicobeoordeling van chemische stoffen via de voeding, is de groep van de bejaarden. Deze groep kenmerkt zich in vergelijking met andere leeftijdsgroepen door een veel hogere en meer diverse morbiditeit. Het verhoogd vóórkomen van verstoringen van het metabolisme (leverinsufficiëntie) en de uitscheiding (nier- en leverinsufficiëntie) van chemische stoffen maakt dat de kinetiek van lichaamsvreemde stoffen (zoals die welke uit de voeding afkomstig zijn) vaak sterk veranderd is ten opzichte van mensen van middelbare leeftijd of jonger (Dybing & Sørderlund, 1999; Dormann et al., 2001). Verder geldt dat polyfarmacie bij bejaarden in hoge mate voorkomt. Bijwerkingen ten gevolge van geneesmiddelinteracties komen dan ook met name bij deze leeftijdscategorie voor (Veehof et al., 1999). Dit complexe patroon van factoren maakt dat het gedrag en dientengevolge de toxiciteit van chemische stoffen uit de voeding bij bejaarden uitermate moeilijk te voorspellen is. Naar mate het onderzoek op dit terrein vordert zullen er wellicht risico's ten aanzien van deze leeftijdscategorie geïdentificeerd worden, die tot nu toe niet als zodanig onderkend werden.



### *Zwangeren en de ongeboren vrucht*

Of zwangere vrouwen - los van de ongeboren vrucht die zij dragen - als aparte risicogroep moeten worden aangeduid inzake de blootstelling aan chemische stoffen vanuit de voeding is twijfelachtig. Het geneesmiddelgebruik wordt bij zwangere vrouwen net als roken en alcoholgebruik reeds effectief ontmoedigd ter voorkoming van schade aan de ongeboren vrucht. Ofschoon de fysiologie van zwangere vrouwen anders is dan bij niet-zwangere leeftijdsgenotes, en ook het gedrag van chemische stoffen in het lichaam verschillend is (Clarke, 1997), zijn er geen aanwijzingen dat er voor deze vrouwen extra gezondheidsrisico's bestaan als het gaat om de inname van chemische stoffen vanuit de voeding. Er wordt niet verwacht dat er specifiek ten aanzien van zwangere vrouwen nieuwe risico's geïdentificeerd zullen worden. Ten aanzien van schadelijke effecten op de ongeboren vrucht zijn nieuwe risico's echter geenszins uit te sluiten. Over de reproductietoxische effecten van chemische stoffen (anders dan geneesmiddelen) en de kans dat dergelijke effecten daadwerkelijk zullen optreden bestaan over het algemeen nauwelijks gegevens. Het is daarom niet goed mogelijk een uitspraak te doen over de vraag hoe reëel het risico is van schade aan de ongeboren vrucht.

### *Andere extra kwetsbare personen*

Tenslotte moet worden opgemerkt dat er behalve de geschetste risicogroepen ook individuen in de algemene bevolking bestaan die extreem gevoelig zijn voor een bepaalde chemische stof, of een dergelijke stof anders metaboliseren dan de gemiddelde mens in de populatie. Er bestaan nog geen goede instrumenten om deze personen preventief op te sporen. Wel is er hoop dat hierin middels nieuwe technieken zoals "genomics" en "proteomics" verandering zal komen (zie hoofdstuk 6). Ook kan het zijn dat een bepaald persoon een extreem hoge consumptie heeft van een bepaalde chemische stof ten gevolge van een afwijkend voedingspatroon. Deze personen "at risk" kunnen worden geïdentificeerd door innameberekeningen (zogenaamde "exposure assessment") (Vergers et al., 1999) (zie paragraaf 2.2).

## **2.4 Multipiele blootstelling**

### *Inleiding*

Organische contaminanten kunnen vanuit verschillende bronnen in voedingsmiddelen terecht komen. Meestal betreft het voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, waarbij het vooral om sterk lipofiele en persistente contaminanten gaat. Voor een groot aantal contaminanten is de blootstelling vanuit het milieu (bodem, water, lucht, depositie op grasland) een belangrijke bron van verontreiniging. Ook kan er soms overdracht plaats vinden vanuit diervoeders. Een derde belangrijke bron voor een aantal contaminanten is de verwerking, verpakking en opslag van dierlijke producten. Bekende voorbeelden van dergelijke contaminanten zijn de PCDD's, polychloor-dibenzofuranen (PCDF's) en PCB's (zie ook paragraaf 2.10). De Belgische dioxinecrisis (zie ook paragraaf 5.2) heeft geleerd dat deze stoffen onverwacht in de voedselproductieketen kunnen opduiken. Bij de genoemde crisis werd dit vermoedelijk veroorzaakt door de accidentele aanwezigheid van afgewerkte olie in plantaardig vet bestemd voor de productie van pluimvee- en varkensvoeder, maar dit sluit niet uit dat ook er ook incidenten zouden kunnen optreden met andere vehikels dan voeders alleen (zoals bijvoorbeeld bodem, oppervlaktewater, drinkwater en lucht). Ook kan gedacht worden aan de opname van verontreinigde grond door varkens. Er is daarnaast een groeiende aandacht voor broomhoudende vlamvertragers zoals polybroombifenylen (PBB's) en polybroomdifenylethers (PBDE's) (zie ook paragraaf 2.10) en andere broomhoudende contaminanten zoals polybroomdibenzo-*p*-dioxines (broomdioxines of PBDD's) en polybroomdibenzofuranen (PBDF's), omdat de milieubelasting door deze stoffen en ook de concentratie ervan in de

moedermelk lijkt toe te nemen (De Boer et al., 2000; Darnerud, 2001). Over het gedrag van dergelijke stoffen in de voedselproductieketen is weinig bekend. Wel is duidelijk dat deze stoffen in de komende jaren meer dan nu nog het geval is op de voorgrond zullen komen te staan.

De genoemde contaminanten vormen een zeer heterogene verzameling verbindingen. Zo zijn er binnen de groep van de PCDD's in theorie 75 mogelijke structuuranalogen, zogenaamde congenen (of isomeren). Voor de PCDF's zijn dat er 135 en voor de PCB's 209. Deze congenen zijn lang niet allemaal relevant omdat ze óf in de praktijk niet voorkomen óf toxicologisch niet interessant zijn. Binnen de groep van PCB's wordt op grond van de chemische structuur en daarmee samenhangende toxiciteit onderscheid gemaakt tussen dioxineachtige (zogenaamde non-ortho en mono-ortho gesubstitueerde) PCB's en niet-dioxineachtige PCB's. De groep van dioxineachtige PCB's is het meest toxisch, maar is veel kleiner van omvang dan de groep van niet-dioxineachtige PCB's. De niet-dioxineachtige PCB's worden kwantitatief het meest in het milieu aangetroffen. In de praktijk komen deze en andere milieucontaminanten vrijwel nooit afzonderlijk voor, maar bijna altijd in de vorm van zeer complexe, zogenaamde technische mengsels, waarin representanten van meerdere stofgroepen aanwezig zijn. Voor de mens is de voeding de belangrijkste bron van blootstelling aan deze stoffen.

#### *Berekeningsmethoden*

De huidige risicobeoordeling gaat zoals eerder gezegd uit van één enkele chemische stof, terwijl het duidelijk is dat consumenten in werkelijkheid via de voeding worden blootgesteld aan meerdere chemische stoffen tegelijk. Bij deze zogenaamde multiële blootstelling is de risicobeoordeling nog volop in ontwikkeling. Het verst gevorderd is de risicoanalyse van complexe mengsels met PCDD's, PCDF's en PCB's. Voor deze mengsels is het zogenaamde TEF-concept ontwikkeld, waarbij "TEF" staat voor "Toxic Equivalency Factor" (Ahlborg et al., 1992). Hierbij wordt aan elke congener een TEF-waarde toegekend op geleide van de toxicologische potentie van dat congener. De belangrijkste en meest toxische congener, namelijk 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (TCDD), dient daarbij als referentie. Voor elke afzonderlijke congener wordt de TEF-waarde vervolgens vermenigvuldigd met de gevonden concentratie van dat congener ( $[\text{concentratie}_{\text{congener}} \times \text{TEF}_{\text{congener}}]$ ). Tenslotte worden deze getallen gesommeerd ( $\sum ([\text{concentratie}_{\text{congener}}] \times \text{TEF}_{\text{congener}})$ ). Deze som is de zogenaamde TEQ ("toxic equivalent")-waarde die geldt als maat voor de toxiciteit van het gehele mengsel. Deze benadering wordt ook toegepast bij dioxineachtige PCB's, omdat de toxiciteit van al deze persistente stoffen op hetzelfde werkingsmechanisme berust. Voor mengsels waarin niet alleen PCDD's en PCDF's, maar ook dioxineachtige PCB's aanwezig zijn, wordt de TEQ-waarde als volgt berekend:

$$\text{TEQ mengsel} = \sum ([\text{concentratie PCDD}_{\text{congener}}] \times \text{TEF PCDD}_{\text{congener}}) + \sum ([\text{concentratie PCDF}_{\text{congener}}] \times \text{TEF PCDF}_{\text{congener}}) + \sum [\text{concentratie PCB}_{\text{congener}}] \times \text{TEF PCB}_{\text{congener}}$$

Steeds geldt bij de TEF-benadering een aantal aannames. Zo moet de toxiciteit van de afzonderlijke componenten van het mengsel op hetzelfde werkingsmechanisme berusten (bijvoorbeeld binding aan de zogenaamde Ah [of "arylhydrocarbon"]-receptor bij chloordioxines en dioxineachtige verbindingen) en moeten de toxicologische effecten additief zijn (dat wil zeggen: gesommeerd kunnen worden). Deze aannames blijken echter niet altijd allemaal te stroken met de praktijk. Zo zullen niet altijd alle componenten in het mengsel, die worden opgeteld, precies hetzelfde werkingsmechanisme hebben. Ook worden soms interacties tussen componenten gevonden die niet additief zijn, maar (partieel) antagonistisch (d.w.z.:

elkaar [gedeeltelijk] tegenwerkend) of synergistisch (d.w.z. elkaar versterkend, waarbij het geheel groter is dan de som van de afzonderlijke componenten) (Van den Berg et al., 2000a). Een extra complicerende factor daarbij is dat het type interactie tussen stoffen af kan hangen van de doseringen en de toxicologische effecten die onderzocht worden.

Onder invloed van het voortschrijdend inzicht op dit terrein mag verwacht worden dat de TEF-benadering verder zal worden verfijnd, en wellicht voor een groter aantal stofgroepen toepasbaar zal worden met een betere onderbouwing dan tot nu toe. Dit betekent dat een groter aantal complexe mengsels met het TEF-concept geëvalueerd kan gaan worden. Het is reëel om te verwachten dat daarbij risico's geïdentificeerd zullen worden, die tot nu toe niet als zodanig herkend zijn.

Voortekenen hiervan zijn dat de TEF-benadering behalve voor dioxineachtige verbindingen ook reeds is voorgesteld voor bestrijdingsmiddelen (Wilkinson et al., 2000). Binnen de groep van de bestrijdingsmiddelen is de cumulatieve risicoanalyse van organofosfaat-insecticiden (of acetylcholine-esterase remmers) het verst gevorderd. Deze neurotoxische bestrijdingsmiddelen mogen zich met name in een groeiende belangstelling verheugen omdat de in de Verenigde Staten geldende "Food Quality Protection Act" (zie ook paragraaf 2.3) vereist dat de combinatietoxiciteit onderzocht moet worden wanneer er blootstelling te verwachten is door twee of meer stoffen met eenzelfde werkingsmechanisme (Mileson et al., 1998). Meestal wordt chloorpyrifos als referentiestof gekozen, waaraan dan vervolgens de andere organofosfaat-insecticiden in het complexe mengsel gerelateerd worden. Ofschoon de werking van organofosfaat-insecticiden verloopt via remming van hetzelfde enzym (namelijk acetylcholine-esterase in de hersenen), is er nog geen consensus of deze stoffen inderdaad voldoen aan één van de belangrijkste voorwaarden voor de TEF-benadering, namelijk de eis dat het toxicologisch werkingsmechanisme dezelfde basis moet hebben. Er zijn namelijk vermoedens dat de toxiciteit niet altijd uitsluitend via remming van het acetylcholine-esterase tot stand komt (Mileson et al., 1998; Pope et al., 1999).

Ook voor een aantal PAK's zou op basis van hun binding aan de Ah-receptor een dioxine-TEF vastgesteld kunnen worden (Reeves et al., 2001), zij het dat er bij deze stoffen geen sprake lijkt te zijn van accumulatie. Sterker nog, anders dan bij dioxines lijkt de carcinogene werking te berusten op genotoxiciteit en zouden complexe mengsels van deze stoffen beter omgerekend kunnen worden naar zogenaamde benzo(a)pyreen-equivalenten. Inmiddels zijn er een aantal voorstellen gedaan voor dergelijke TEF-waardes voor de belangrijkste carcinogene PAK-congeneren.

Daarnaast is ook voor de zogenaamde hormoon-ontregelaars (of "endocrine disruptors") de TEF-benadering geopperd als een mogelijke aanpak om combinatietoxiciteit te kwantificeren. Het betreft hier een heterogene groep van stoffen, waartoe onder andere de fyto-oestrogenen behoren (zie ook paragraaf 2.8). Voor deze hormonaal actieve stoffen staat de cumulatieve risicoschatting middels de TEF-benadering nog in de kinderschoenen (Rudel, 1997; Nilsson, 2000). Het is mede daardoor niet duidelijk wat het gezondheidsrisico is van deze categorie stoffen. Wel is er reden tot bezorgdheid, zeker wanneer men zich realiseert dat er in het alternatieve circuit geneeskrachtige preparaten verhandeld worden waarin ook hormoonachtige stoffen zijn verwerkt. Met name bij gelijktijdige blootstelling vanuit verschillende bronnen, waaronder de voeding, valt het vooralsnog niet uit te sluiten dat er verstoringen kunnen optreden in de hormoonhuishouding bij consumenten. Als de cumulatieve risicoschatting verder tot ontwikkeling komt, valt te voorzien dat hierover meer duidelijkheid zal ontstaan.

*Evaluatie van complexe voedingsmiddelen*

Er tekenen zich nog geen wegen af waarlangs complexe mengsels van bijvoorbeeld zowel dioxines, pesticiden én diergeneesmiddelen kunnen worden onderzocht op potentiële gezondheidsrisico's. Nader onderzoek hiernaar is dringend noodzakelijk. Het zou ideaal zijn om zelfs hele voedingsmiddelen toxicologisch te beoordelen, waarbij ook de mogelijke interacties met natuurlijke inhoudsstoffen wordt meegenomen. Hiervoor zijn op dit moment echter nog geen goede instrumenten. Nieuwe technieken zoals "genomics", "proteomics" en "metabolomics" (zie hoofdstuk 6) lijken hiervoor in de toekomst goede mogelijkheden te bieden, maar moeten voor dit doel verder ontwikkeld worden. Voor wat betreft de inschatting van de humane blootstelling aan componenten uit hele voedingsmiddelen geldt dat dit veel verder gaat dan de in vergelijking hiermee relatief "eenvoudige" Monte Carlo-analyses voor minder complexe mengsels, die op dit moment worden uitgevoerd. Thans zijn er dus nog geen goede instrumenten beschikbaar voor de evaluatie van hele voedingsmiddelen.

#### *Evaluatie van meerdere blootstellingsroutes*

Naast de genoemde blootstelling van de consument via de voeding aan meerdere chemische stoffen tegelijkertijd, vindt ook blootstelling plaats via andere routes (zoals lucht, water en bodem). Wanneer dit geheel aan blootstellingsroutes in beschouwing wordt genomen, wordt gesproken over "aggregated exposure." Door middel van Monte Carlo-technieken (zie ook paragraaf 2.2) wordt het mogelijk om cumulatieve en ook "aggregated exposure" beoordelingen uit te voeren. In de Verenigde Staten van Amerika zijn softwareprogramma's zoals DEEM en CARES ontwikkeld met als doelstelling cumulatieve en "aggregated exposure" beoordelingen uit te voeren (Price et al., 2001). In het document "Overexposed" van de "Environmental Working Group" (EWG, 1998) wordt duidelijk dat cumulatieve innameberekeningen ten aanzien van organofosfaatverbindingen tot een aanzienlijk verhoging van de berekende risico's leidt. Op het document "Overexposed" is echter wel veel kritiek geleverd omdat de relatieve toxiciteit van de diverse bestrijdingsmiddelen niet goed uitgewerkt is en berust op de hoogte van de Amerikaanse ARfD, waarin verschillende onzekerheidsfactoren zijn gehanteerd (Barraj et al., 1998). De Monte Carlo-analyse als rekentechniek wordt echter algemeen geaccepteerd als een verbeterde methode.

## **2.5 Chronische blootstelling aan lage doseringen**

### *Inleiding*

Bij chemische stoffen in de voeding is het meest waarschijnlijke scenario dat er chronische blootstelling plaats vindt aan lage doseringen. Piekbelastingen aan hoge doseringen zijn alleen te verwachten bij calamiteiten. Een andere algemene regel is dat toxische effecten van chemische stoffen pas daadwerkelijk optreden als lang genoeg een bepaalde drempeldosis wordt overschreden. Bij gebrek aan humane gegevens is de gangbare praktijk dat de drempeldosering in dierproeven wordt vastgesteld en vervolgens naar de mens wordt geëxtrapoleerd. Deze drempeldosering is over het algemeen voor elk toxicologisch effect verschillend. Ook geldt dat de drempeldosis verschillend kan zijn voor ieder blootgesteld proefdier of iedere blootgestelde mens. In een reeks van toxicologische eindpunten (bijvoorbeeld groei, haematologische veranderingen, gedragseffecten, orgaanschade, sterfte) geldt het eindpunt met de laagste drempeldosis (de "NO AEL") als het kritisch effect (zie ook paragraaf 2.2). Een bekende uitzondering hierop vormen sedert lang de zogenaamde genotoxisch carcinogene verbindingen, die tumoren kunnen veroorzaken door een mechanisme waaraan DNA-schade ten grondslag ligt. Er komen echter steeds meer aanwijzingen dat ook voor tenminste een aantal vertegenwoordigers deze groep van stoffen wellicht een veilige drempeldosis gedefinieerd kan worden (Lutz & Kopp-Schneider, 1999).

### *Schatting van drempeldoseringen*

Ofschoon het bestaan van drempeldoseringen toxicologisch dus een geaccepteerd concept is, bestaat er discussie over de vraag hoe de drempeldosis precies gekwantificeerd moeten worden. Er is met andere woorden geen consensus over de vraag hoe de grootte van het kritisch effect c.q. de NOAEL in maat en getal moet worden uitgedrukt. Uiteraard impliceert dit een onzekerheid ten aanzien van vaststelling van de ADI (en daarmee vergelijkbare normen zoals de TDI, RfD en pTWI, zie ook paragraaf 2.2) (Slob, 1999). Om in dierproeven de drempeldosering vast te stellen moeten vaak onrealistisch hoge doseringen worden toegepast, waarbij dan vervolgens een vertaalslag gemaakt moet worden van de geteste hoge doseringen naar het lage doseringsgebied, waaraan de consument eventueel zou kunnen worden blootgesteld en waarover dus een uitspraak gedaan moet worden. Vaak wordt een lineaire extrapolatie van hoge naar lage doseringen toegepast, maar de rechtmatigheid van een dergelijke schatting hangt sterk af van het verloop van de dosis-responscurve. Vaak ontbreken meetgegevens over het lage dosisgebied waaraan consumenten van voedingsmiddelen daadwerkelijk worden blootgesteld en is de dosis-responscurve voor de mens in het lage dosisgebied dus onbekend. Het is daarmee ook onduidelijk of de dosis-responscurve in de dierproef vergelijkbaar is met die bij de mens. Er zijn belangrijke ontwikkelingen gaande met betrekking tot de computermodellering van toxische effecten, zowel voor wat betreft de toxicokinetiek als de toxicodynamie. Naar verwachting zullen verbeteringen in de interspecies-extrapolatie (van proefdier naar mens) leiden tot een reductie van de onzekerheden die inherent zijn aan extrapolaties en bijdragen aan een beter onderbouwde normstelling. Het kan niet worden uitgesloten dat de normen zelf door deze ontwikkeling in belangrijke mate zullen veranderen.

### *Hormese*

Een complicerende factor is dat bij lage doseringen andere toxische effecten kunnen optreden dan bij hoge doseringen, en bij kortdurende blootstelling andere effecten dan bij langdurige blootstelling. Het kan ook vóórkomen dat lage doseringen in proefdieren in een respons resulteren, die onder het achtergrondniveau ligt dat bij onbehandelde controledieren wordt aangetroffen. In feite wordt dan bij lage doseringen een omkering gezien van het effect dat bij hoge doseringen optreedt. Zo kan een enzymremming bij lage doseringen overgaan in een inductie van dat enzym bij hoge doseringen. Dit verschijnsel wordt aangeduid als hormese (Calabrese & Baldwin, 1998). Hierbij gaat het om een subtoxische beïnvloeding van fysiologische processen, die bescherming biedt aan het organisme. Pas bij hoge doseringen worden de beschermingsmechanismen die bij lage doseringen geïnduceerd werden, ontregeld waarna toxiciteit optreedt. Een voorbeeld daarvan is de neurotoxiciteit van lood, die bij lage doseringen tot uiting kan komen in een verhoogde locomotor activiteit en bij hoge doseringen juist in een remming daarvan en uiteindelijk sterfte (Davis & Svendsgaard, 1990). Aan hormese wordt in de reguliere risicoanalyse weinig of geen aandacht besteed omdat het veelal alleen optreedt bij dermate lage doseringen, dat die in het reguliere toxiciteitonderzoek niet worden meegenomen. Het valt te verwachten dat er meer aandacht zal komen voor dit verschijnsel, en dat hormese daardoor in toenemende mate erkend zal worden als een belangrijke factor, waarmee bij de toxicologische beoordeling van laag gedoseerde chemische stoffen in de voeding rekening gehouden moet worden. Het is echter niet de verwachting dat deze ontwikkeling zo verstrekkende gevolgen zal hebben dat de normstelling moet worden aangepast, omdat deze meestal al berust op het bestaan van een veilige drempeldosis. Hormese zal echter wel het denken beïnvloeden inzake risicomanagement, zeker wanneer het gaat over de wenselijkheid van het minimaliseren van expositieniveaus (het zogenaamde voorzorgs-, ALARA- of ALARP-principe, waarbij ALARA staat voor "As Low As Reasonably Achievable" en ALARP voor "As Low As Reasonably Practicable"). Lage expositieniveaus

zijn immers niet altijd nadelig, en kunnen zelfs gunstig zijn voor het organisme (lees: de consument) (Europese Commissie, 2000c).

## 2.6 Natuurlijke plantaardige toxinen

Van natuurlijke plantaardige toxinen wordt verondersteld dat zij in de plant een belangrijke functie vervullen in de fysiologie, proliferatie en afweer tegen insecten, bacteriën, schimmels en virussen (Rhodes, 1996). De indruk bestaat dat de marge tussen reële expositie van de mens aan een natuurlijk toxine en de potentieel toxische concentratie vaak zeer klein is. Vooralsnog echter zijn de gehalten in planten en afgeleide producten, de precieze werkingsmechanismen en de reële exposities van de mens niet uitvoerig onderzocht en vaak slechts ten dele bekend (Gry et al., 2000). Uiteraard is voor de identificatie van (veiligheids)onderzoek een prioriteitstelling van belang. Een aanzet hiertoe is gepubliceerd door het "International Programme on Chemical Safety" (IPCS) in samenwerking met het "International Life Sciences Institute" (ILSI) Europe (1992) (Holm et al., 1998). In tegenstelling tot de situatie bij voedseladditieven ontbreekt momenteel een economische stimulans voor omvangrijk toxicologisch onderzoek met natuurlijke plantaardige toxinen. Dientengevolge zijn er nauwelijks directe humane gegevens beschikbaar, en moeten mogelijke gezondheidsrisico's voorspeld worden aan de hand van fragmentarische gegevens. Van slechts een enkele natuurlijke plantaardige toxine is een (veiligheids)marge of productnorm vastgesteld: solanidine glycosides in nieuwe aardappelrassen (iets hoger dan de maximale dagelijkse humane consumptie) (De Nederlandse Commissie voor de Samenstelling van de Rassenlijst en het Productschap voor Aardappelen; Essers et al., 1998).

De tot nu toe toegepaste strategie voor normstelling ten aanzien van voedseladditieven en milieu-contaminanten is bij natuurlijke toxinen niet toepasbaar. Een meer gewogen en beter geïntegreerde risicobeoordeling is nodig, waarbij rekening gehouden wordt met de eventuele gezondheidsbeschermende effecten van het natuurlijke toxine zelf (o.a. genisteïne, quercetine) of van andere in het voedingsmiddel aanwezige componenten (Essers et al., 1998). Ook dienen matrixeffecten en de invloed van antinutriënten en verwerkingsprocessen op onder meer de biobeschikbaarheid, kinetiek en metabolisme, en dus de toxiciteit van een natuurlijk toxine, nader te worden onderzocht. De zo noodzakelijke fundamentele kennis die nodig is om deze holistische benadering voldoende betrouwbaar uit te voeren, is echter nog maar zeer ten dele aanwezig.

Voor natuurlijke toxinen geldt dus dat er momenteel onvoldoende gegevens zijn voor een volledige risicoanalyse in voedingsmiddelen. Voor een gedegen evaluatie van nieuwe risico's van natuurlijke toxinen zijn gegevensbanken nodig, waarin gevalideerde gegevens aanwezig zijn met betrekking tot:

- de aanwezigheid en samenstelling in een gewas en afgeleid product, en
  - de reële expositie van de mens, en
  - de mogelijke toxiciteit van de inhoudstoffen,
- en waarbij rekening gehouden wordt met de invloed van en interacties met beschermende stoffen. Vooral potentieel schadelijke effecten bij chronische blootstelling aan lage doseringen vragen aandacht (zie ook paragraaf 2.5).

Er kunnen de volgende onderzoeksrichtingen worden genoemd:

- mutageniteit, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit van quercetine en suikerderivaten (IARC, 1987; Ito, 1989; NTP, 1992),
- fototoxiciteit van furocoumarinen in nieuwe rassen (Soeborg et al. 1996),

- \_ genotoxiciteit van glycoalkaloiden in tomaat en aubergine (Andersson, 1999),
- \_ reproductietoxicologische aspecten van solasodinen (d.w.z. aglyconen van de glycoalkaloiden solasonine en solamargine) in aubergine (Andersson, 1999),
- \_ carcinogeniteit van fenyldiazine in verse, niet verwerkte champignon (*Agaricus bisporus*) (Gry and Andersson, 1998), en
- \_ neurotoxicologische en hormonale aspecten van genisteine bij lage doseringen (< 25 ppm in het dieet) (NTP, 2001).

Het mogelijk allergeen of sensibiliserend werken van natuurlijke stoffen verdient eveneens aandacht zoals de potentiële immunotoxiciteit van quercetine (Veckenstedt et al., 1986) (zie ook hoofdstuk 3, Allergie).

Bij gebruik van alternatieve teeltwijzen (bijvoorbeeld biologische landbouw), nieuwe verwerkingsmethoden (minimale processing) of door verandering van eetgewoonten (o.a. exotische gewassen) is het goed mogelijk dat de blootstelling aan natuurlijke toxinen toeneemt (Hasler & Blumberg, 1999; Novak & Haslberger, 2000). Kinderen, ouderen en zieken zijn mogelijk risicogroepen, evenals individuen met specifieke enzymdeficiënties. Dergelijke risicogroepen zijn nog onvoldoende in de beoordeling meegenomen.

Een complicerende factor is dat de risicobeoordeling van natuurlijke toxinen niet los gezien zou moeten worden van een verminderd gebruik van bestrijdingsmiddelen, zoals dat aan de orde is bij het streven naar een conventionele landbouw in het kader van het Nationaal Milieu Plan (NMP). Daarnaast zijn in de biologische landbouw, die een toenemende populariteit geniet, veel bestrijdingsmiddelen niet toegelaten. Dit verminderd gebruik van bestrijdingsmiddelen gaat hand in hand met de teelt van plaagresistente gewassen. Plaagresistentie kan echter voortkomen uit verhoogde niveaus van secundaire plantenstoffen, die niet alleen voor de plaag toxisch zijn, maar ook voor mens en dier. Het patroon van natuurlijke toxinen in planten varieert immers naarmate de planten meer of minder onder stress staan. De toepassing van bestrijdingsmiddelen leidt tot vermindering van de infectie- en/of predatiedruk en zou dientengevolge kunnen leiden tot het vóórkomen van minder natuurlijke toxinen en soms ook andere natuurlijke toxinen, dan in situaties waarbij sprake is van minder of geen gebruik van bestrijdingsmiddelen. Hetzelfde geldt in principe voor het vóórkomen van mycotoxinen tengevolge van schimmelgroei op de plant. Dit vereist een aanpak waarbij een risico-baten analyse wordt gemaakt waarbij het gebruik van bestrijdingsmiddelen wordt afgewogen in relatie tot de schadelijkheid van natuurlijke toxinen (en mycotoxinen) (Mattson, 2000).

Een voorbeeld van het verhoogd vóórkomen van een natuurlijk toxine door verminderd gebruik van bestrijdingsmiddelen is 2,4-dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-on (DIMBOA), een cyclisch hydroxamine. DIMBOA komt voor in granen, waaronder rogge en mais. DIMBOA heeft een bactericide, fungicide en insecticide werking. Er bestaat een positieve relatie tussen de insectresistentie van mais en hoge DIMBOA-niveaus in de groene delen en wortels (Sicker et al., 2000). De gegevens van de toxiciteit van DIMBOA voor mens en landbouwhuisdier zijn beperkt. Potentiële risico's van DIMBOA, die in de beschikbare literatuur genoemd worden, zijn mutageniteit en verstoring van reproductieve functies. Het gebruik van maïsvariëteiten met een hoge intrinsieke weerstand tegen insectenvraat door verhoogde DIMBOA-niveaus levert dus risico's voor landbouwhuisdieren die gevoerd worden met de groene delen van maïs. Daarom is het nuttig nader onderzoek te doen naar de toxiciteit van natuurlijke plantaardige toxinen voor mens en dier. Tevens zou men bij de veredeling en de kweek de toxineniveaus van variëteiten kunnen meten, zoals reeds in koolzaad (glucosinolaten) en aardappel (glycolalkaloiden) gedaan wordt.

## 2.7 Stressreacties in planten

Er zijn stoffen bekend die op een plant gesproeid kunnen worden en een stressreactie kunnen opwekken. Dergelijke stoffen worden "elicitors" genoemd (Daniel et al., 1999; Wink & Lehman, 1996). Er bestaat erg veel literatuur over de effecten van "elicitors" op de vorming van secundaire inhoudsstoffen. Voorbeelden zijn de inductie van de biosynthese van taxol en glucosinolaten door jasmonzuur, en de vorming van afweerstoffen in vele plantensoorten onder invloed van een hele reeks van "elicitors" zoals oligosacchariden, gist- en schimmelextracten, ethyleen en salicylzuur (Wojtaszek & Stobiecki, 1997; Gagnon & Ibrahim 1997; Sumaryono, 1991; Menke et al., 1999). Gebruik van "elicitors" kan worden gezien als een soort bemesting ten behoeve van gehalten aan bioactieve stoffen in plaats van de gebruikelijk bemesting ten behoeve van biomassa. Planten-inhoudstoffen zijn echter niet altijd gezond. Zo kunnen planten toxinen vormen, bijvoorbeeld alkaloiden. Bij gebruik van "elicitors" zou dus goed moeten worden onderzocht welk metabool pad wordt gebruikt en welke inhoudstoffen worden verhoogd. Ook de mogelijke toxiciteit van de inhoudstoffen moet worden onderzocht (Daniel et al., 1999). Bij selectie op resistentie tegen ziekten en milieu-invloeden wordt niet alleen op het uiterlijk van een plant geselecteerd, maar ook op een bepaald spectrum inhoudstoffen.

## 2.8 Hormoonverstorende stoffen

In 1992 meldden Carlsen en medewerkers dat er sprake lijkt te zijn van een verminderde zaadkwaliteit bij mannen en legden zij een mogelijk verband met de blootstelling aan hormoonverstorende stoffen ("endocrine disruptors") in het milieu en de voeding (zie ook paragrafen 2.3 en 2.4). Recent heeft Skakkebaek et al. (2001) een nieuw syndroom gepresenteerd, het zogenaamde "Testicular Dysgenesis Syndrome", dat naast een verminderde spermakwaliteit ook een toename in testiskanker, hypospadie en niet-ingedaalde testes omvat. Ook hier zou sprake zijn van effecten die voortkomen uit een blootstelling tijdens de embryonale fase aan onder andere hormoonverstorende stoffen. Harde bewijzen voor deze veronderstelling zijn er nog niet. De vermeende hormoonverstoring wordt door anderen sterk in twijfel getrokken (Safe, 2000). Dit geldt ook voor andere hormonaal gereguleerde effecten zoals de toegenomen incidentie van borst- en prostaatkanker in een aantal Westerse landen.

Aanwijzingen dat hormonaal actieve stoffen uit de voeding de hormoonhuishouding kunnen beïnvloeden komen ook vanuit de hoek van de zogenaamde fyto-oestrogenen. Dit is voor het eerst beschreven bij schapen, die vruchtbaarheidsproblemen vertoonden na consumptie van klaver waarin grote hoeveelheden van de oestrogeen actieve stof formononetin vóórkomen. Anderzijds wordt de relatief lage incidentie van aandoeningen als osteoporose, hart- en vaatziekten en borstkanker bij vrouwen in het Verre Oosten toegeschreven aan de consumptie van soja en de daarin voorkomende fyto-oestrogenen daidzeine en genisteine. Om die reden wordt een verhoogde inname van deze stoffen door sommige onderzoekers aanbevolen, maar tot dusver ontbreekt het aan harde bewijzen voor de gezondheidsbevorderende werking afkomstig uit klinische studies.

Een belangrijke vraag is of er risico's verbonden zijn aan de verhoogde inname van fyto-oestrogenen. Zo is de blootstelling aan deze stoffen bij baby's die gevoed worden met flesvoeding gebaseerd op sojamelk zeker een factor tien hoger dan bij vrouwen die sojaproducten consumeren (6-11 versus 1 mg/kg/dag) (Setchell & Cassidy, 1999). Bloedspiegels in die kinderen waren eveneens veel hoger (1 µg/ml) dan bij volwassenen en



vele malen hoger dan plasmawaarden van het natuurlijke oestrogeen oestradiol (40-80 pg/ml). Dit verschil is veel groter dan het onderscheid in oestrogene potentie tussen de twee stoffen en verklaart de ongerustheid ten aanzien van het gebruik van dergelijke producten door jonge kinderen. Gegevens omtrent negatieve effecten ontbreken echter en mogelijk is er juist sprake van een verhoogde weerstand tegen het ontstaan van kanker op latere leeftijd (Setchell and Cassidy, 1999). Een belangrijk aspect bij de risicobeoordeling is de vraag of fyto-oestrogene stoffen in het lichaam daadwerkelijk een oestrogene werking vertonen of juist een anti-oestrogene werking, doordat zij in competitie gaan met de oestrogenreceptor. Ook lijkt er sprake te zijn van verschillende receptoren met elk hun eigen specifieke affiniteit voor de diverse stoffen (Setchell & Cassidy, 1999; Ibarreta et al. 2001). Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen hoe deze evenwichten in het organisme liggen.

## 2.9 Bestrijdingsmiddelen

### *Inleiding*

Alvorens bestrijdingsmiddelen op de markt worden toegelaten moet aan strenge eisen ten aanzien van de bescherming van volksgezondheid en milieu worden voldaan. Dientengevolge worden de registratiedossiers, waarin de onderzoeksgegevens die dat moeten onderbouwen aanwezig zijn, steeds complexer. Er is in de Bestrijdingsmiddelenwet een sterk en zeer gedetailleerd wettelijk kader aanwezig, waarin de toelating van bestrijdingsmiddelen en het vóórkomen van residuen in voedingsmiddelen is geregeld. Uitgangspunt is in feite dat er geen risico's op nadelige gezondheidseffecten mogen zijn. In die zin is het niet te verwachten dat het gebruik van toegelaten bestrijdingsmiddelen nieuwe risico's met zich meebrengt, zeker niet als het om nieuwe middelen gaat, omdat ervan uitgegaan mag worden dat het dossier daarvoor volgens de huidige inzichten volledig is en aan de meest recente eisen voldoet. Er kan wel een aantal aandachtsgebieden worden aangegeven als mogelijke risico's, waarvan de beoordeling nog in ontwikkeling is. Hieronder worden dit kort toegelicht.

### *Specifieke aspecten bij de beoordeling van bestrijdingsmiddelen*

De acute toxiciteit van bestrijdingsmiddelen (zie paragraaf 2.2) is pas sinds ongeveer 5 jaar in de belangstelling gekomen, en blijkt voor een aantal toepassingen een belangrijke reden om het gebruik te verbieden.

De verdere implementatie van acute risico's in de beoordelingspraktijk zal nog geruime tijd vergen. Verrassingen, in de zin van nieuwe risico's die voorheen niet werden onderkend, kunnen daarom niet geheel worden uitgesloten. Naast de acute toxiciteit zullen ook andere aspecten, zoals de gezondheidsrisico's voor jongen kinderen (zie paragraaf 2.3) en de cumulatieve risico's van stoffen met eenzelfde werking (zie paragraaf 2.4), in de nabije toekomst waarschijnlijk leiden tot een verdere reductie in de toelating en toepassing van bestrijdingsmiddelen. Gehoopt mag worden (op basis van de voorlopige ervaringen in het nieuwe toelatingssysteem van EU-richtlijn 91/414) dat de nieuwe generatie toegelaten bestrijdingsmiddelen minder risico's met zich mee zal brengen en toch een voldoende niveau van gewasbescherming kan blijven garanderen.

### *Huidig en toekomstig gebruik van bestrijdingsmiddelen*

De strenge eisen die gesteld worden aan de toelating van bestrijdingsmiddelen hebben tot gevolg dat vooral bij veel kleinere (d.w.z. minder geteelde) gewassen een onvoldoende aantal toegelaten gewasbeschermingsmiddelen ter beschikking staat om problemen bij de gewas- en voorraadbescherming het hoofd te kunnen bieden. Onder die omstandigheden kan illegaal gebruik van bestrijdingsmiddelen vóórkomen. De controle hierop is vaak gebrekkig. Het gevolg is dat niet geheel uitgesloten kan worden dat niet goed beoordeelde residuen op

gewassen (of hogere residuen dan toegestaan) vóórkomen en in de voeding terechtkomen. Hoewel dit niet snel tot gezondheidsproblemen zal leiden, is dat toch niet uit te sluiten. Gegevens over het vóórkomen van bestrijdingsmiddelresiduen in primaire agrarische producten zijn aanwezig bij het RIKILT in geautomatiseerde gegevensbestanden ("Kwaliteit Agrarische Producten", KAP; <http://www.agralin.nl/kap>).

Momenteel is het beleid gericht op terugdringing van het gebruik van bestrijdingsmiddelen voor gewasbescherming, maar ook voor andere toepassingen, bijvoorbeeld voor particulier gebruik in huis en tuin. Ook wordt er naar gestreefd om biologische landbouw te bevorderen, waarbij slechts een zeer beperkt aantal bestrijdingsmiddelen is toegestaan. Dit alles zou moeten leiden tot een verlaagde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via de voeding. Het valt echter niet uit te sluiten dat deze ontwikkelingen in de toekomst geremd worden of zelfs omgekeerd, bijvoorbeeld door klimaatveranderingen. Zo leidt een warmer en vochtiger klimaat mogelijk tot meer insectenplagen en schimmelziekten. Ook zou de wereldvoedselsituatie en de welvaart zich in ongunstige zin kunnen ontwikkelen, met als gevolg een grotere druk om adequate gewasbescherming toe te passen en de oogsten te vergroten. Dit alles zou juist tot toeneming van het gebruik van bestrijdingsmiddelen kunnen leiden en tot meer residuen in de voeding. Overigens hoeft dit niet noodzakelijk te betekenen dat de risico's hiervan hoger moeten worden ingeschat dan in de huidige situatie.

Hierbij wordt aangetekend dat op communautair niveau de toelatingen in de verschillende EU-lidstaten niet met elkaar synchroon lopen. Zo kunnen elders toegestane stoffen, die in Nederland daarentegen verboden zijn, via import van voedingsmiddelen toch de Nederlandse consument bereiken. Het streven van de EU is om de harmonisatie van het toelatingsbeleid in de verschillende EU-landen af te kunnen ronden in 2003 (EU-Richtlijn 91/414). Reeds nu is echter al duidelijk dat dat niet gehaald zal worden. De verschillen in toelatingsbeleid werkt ook illegale handel in de hand. Hoewel harde cijfers ontbreken lijkt deze handel aanzienlijk te zijn.

Voor wat betreft de toelating en het feitelijke gebruik van bestrijdingsmiddelen in landen buiten de EU, met name in landen uit de derde wereld, ontbreekt het overzicht geheel. In de cacao-teelt bijvoorbeeld komt het gebruik van bestrijdingsmiddelen met werkzame stoffen als dichloordifenyiltrichloorethaan (DDT), dieldrin, lindaan en dichloorvos nog veelvuldig voor. Dit zijn stoffen die in Nederland niet meer mogen worden gebruikt. Hoewel het grootste deel van deze bestrijdingsmiddelen met de schil wordt verwijderd, blijft vaak toch een aanzienlijke hoeveelheid achter in met name de cacaoboter. Verder is bekend dat DDT in de derde wereld nog veelvuldig wordt gebruikt. Ook dit jaar is in verband met verschillende overstromingen DDT grootschalig ingezet als middel tegen de malariamug. DDT komt zo in het oppervlaktewater terecht en vervolgens wellicht op landbouwgronden. Het persistente karakter van deze stof zorgt voor een milieuprobleem voor de komende jaren. Hoewel de Verenigde Naties voornemens zijn om het gebruik van DDT per 2007 voor de gehele wereld te verbieden is reeds nu duidelijk dat een dergelijk verbod een malaria-epidemie zal veroorzaken (Van Kasteren, 2000).

Tot op heden heeft de toepassing en dus ook de risicobeoordeling van bestrijdingsmiddelen zich nagenoeg uitsluitend gericht op chemisch synthetische bestrijdingsmiddelen. Alternatieve methoden van gewasbeschermingen, die op een meer natuurlijke c.q. biologische benadering zijn gebaseerd, nemen echter aan belang toe. Dit hangt samen met de wens om de kansen tot een meer milieuvriendelijke aanpak in het kader van de biologische landbouw. De biologische bestrijdingsmiddelen, waar het hier om gaat, zijn veelal gebaseerd op een organisme dat vraat van teeltgewassen door insecten en andere plantenpathogenen door predatie tegengaat. Richtlijnen voor de beoordeling van deze uiterst heterogene categorie van

bestrijdingsmiddelen bestaan nog niet, maar zijn wel in ontwikkeling, onder andere binnen de EU (Dewhurst, 2001). Er is nog niet duidelijk of biologische bestrijdingsmiddelen, met name bij grootschalige toepassing in de praktijk, aanleiding zullen geven tot nieuwe gezondheidsrisico's.

## 2.10 Mycotoxinen

### *Inleiding*

Mycotoxinen zijn door schimmels geproduceerde stofwisselingsmetabolieten die toxisch zijn voor mens en dier. Ze kunnen zich ontwikkelen op het veld tijdens de teelt (vooral *Fusarium* mycotoxinen), tijdens opslag of transport, of ook bij bewaring van bewerkte producten door de producent en de consument. Er zijn inmiddels enkele honderden mycotoxinen beschreven, en het is aannemelijk dat de kennis hierover de komende jaren nog verder zal groeien. De toxiciteit van veel mycotoxinen is nog onvoldoende onderzocht, en ook is onvoldoende bekend over het vóórkomen ervan in voedingsmiddelen. In algemene zin is dus te verwachten dat er de komende jaren op dit gebied nog veel nieuwe inzichten zullen ontstaan, die soms tot ingrijpen zullen nopen vanwege risico's voor de volksgezondheid. Het algemene wettelijke kader is aanwezig in de vorm van de Warenwet, en sterke internationale harmonisatie is gewaarborgd via de EU-regelgeving en de aanbevelingen van de Codex Alimentarius.

### *Prioritaire mycotoxinen in voedingsmiddelen*

Voor de mens kunnen mycotoxinen een duidelijk gevaar betekenen. Zo bestaat het sterke vermoeden dat hoge gehalten van het mycotoxine zearalenon (ZEN) in sojaproducten en vlees mede de oorzaak zijn geweest van een vervroegde puberteit bij kinderen in Puerto Rico in de periode 1978-1981 (SCF, 2000b). Uit een epidemiologische studie in India blijkt het eten van met deoxynivalenol (DON) gecontamineerde graanproducten onder andere maag- en darmklachten te veroorzaken (SCF, 1999a). Het verband tussen blootstelling aan aflatoxine via besmette maïs en de incidentie van leverkanker is aannemelijk gemaakt (El Hadi Omer, 2001). Ochratoxine-A (OTA) wordt gezien als een belangrijke (mede)veroorzaker van een ernstige nierziekte, die in de Balkan vóórkomt (Tatu et al., 1998). Er wordt al sedert een aantal jaren een beleid ontwikkeld om onder meer via onderzoek, advisering over teelt, bewaring en verwerking van kritische voedingsmiddelen, en via normstelling de situatie beter te beheersen.

Een reeds langer bekend en redelijk sterk in het beleid geïncorporeerd mycotoxine is aflatoxine, waarbij de meeste aandacht uitgaat naar aflatoxine-B (AFB) in grondnoten, noten en specerijen en in veevoer, en naar aflatoxine-M (AFM) in melk. Aanvullende aandacht voor deze sterk carcinogene stof is wellicht nodig in granen, peulvruchten en oliezaden voor humane consumptie en in andere dierlijke producten dan melk. Er is redelijk veel bekend over de toxische en carcinogene eigenschappen van OTA. In Europa zijn er survey-onderzoeken gedaan naar het vóórkomen van OTA in voedingsmiddelen en naar de blootstelling van de mens. Op Europees niveau is geharmoniseerde normstelling in ontwikkeling. Versterkte bewaking van het vóórkomen in bijvoorbeeld granen, vruchtensappen, wijn en dierlijke producten is gewenst. Voor patuline geldt hetzelfde; dit is meer beperkt tot appelsap en andere verwerkte appelproducten. De aandacht voor DON is inmiddels sterk toegenomen en in granen wordt de situatie nu goed bewaakt. Meer aandacht lijkt gewenst voor aan DON verwante stoffen zoals nivalenol en de acetyl-DON-derivaten, en andere trichothecenen zoals T-2 en HT-2 toxine. Ook hierbij vormen granen het voornaamste risicoproduct. Verder is aandacht nodig voor de belasting van veevoerders en de mogelijkheid van residuen in dierlijke producten.

Mycotoxinen, die mogelijk van belang zijn voor de Nederlandse situatie, zijn fumonisinen (met name in maïs en basisproducten zowel humaan als ook in veevoer) en ZEN (in granen en in veevoer). Ook is aandacht voor residuen in dierlijke producten gewenst en voor blootstelling via directe voeding met producten van vlees en granen, soja en kaas; de hiervoor gebruikte schimmels zijn vaak verwant aan producenten van mycotoxinen (Jonker et al., 1999).

Een structurele aanpak van de problematiek van de mycotoxinen, met name via landbouwkundige maatregelen en een HACCP-benadering (waarbij HACCP staat voor "Hazard Analysis of Critical Control Points", ketenmanagement; zie paragraaf 5.4) is van belang. Specifieke aandacht is verder nodig voor de nevenaspecten van diverse in de praktijk zich ontwikkelende oplossingsrichtingen. De problematiek hiervan is zeer divers. Zo is bijvoorbeeld verlegging van importstromen binnen Europa naar de plek, waar het minst streng wordt gecontroleerd, geconstateerd. Voor zover gestreefd wordt naar de ontwikkeling van resistente rassen en naar het verdringen van toxigene schimmels door meer onschuldige varianten lijkt dit een prijzenswaardige ontwikkeling, maar het is nodig om meer te weten over de nevenaspecten hiervan, zoals de mogelijke vorming en eigenschappen van fyto-toxinen in meer resistente rassen en de eigenschappen van concurrerende schimmels.

#### *Mycotoxinen in veevoer en dierlijke producten*

Een probleem dat zich binnen de diervoedersector afspeelt is het vóórkomen van mycotoxinen in plantaardige bestanddelen. Het ontstaan van deze mycotoxinen vindt plaats tijdens teelt, bewaring en/of bewerking van het plantaardig materiaal. Uit de literatuur blijkt dat de aanwezigheid van deze stoffen nadelige effecten kan hebben op de gezondheid en het welzijn van dieren. De effecten kunnen zowel acuut als chronisch van aard zijn. Een ander zorgpunt is de overdracht via mycotoxinen bevattend diervoeder; de mycotoxinen of metabolieten daarvan kunnen deels doorgegeven worden in het vlees, melk of eieren (Jonker et al., 1999). Voor AFM en OTA is de problematiek bekend; voor andere mycotoxinen minder. In de praktijk wordt alleen voor AFM specifiek beleid en bewaking uitgevoerd.

In de EU-richtlijn 96/25 wordt een opsomming gegeven van bestanddelen en grondstoffen die verwerkt mogen worden in diervoeders alsmede van contaminanten die daarin niet of in zeer beperkte mate aanwezig mogen zijn. Voor een aantal van deze contaminanten zijn normen beschikbaar, voor een deel is dit niet het geval. Dit geldt ook voor mycotoxinen, waar voor aflatoxine-B1 normen beschikbaar zijn en er al sinds 1979 een monitoringsprogramma wordt uitgevoerd. Voor andere mycotoxinen bestaan echter nog geen wettelijke normen in diervoeder in Nederland (Van Raamsdonk, 2001).

In de veevoedersector is ook een goede beoordeling van de diverse aspecten van decontaminatietechnieken en van toevoegingmiddelen die de contaminatie en overdracht van mycotoxinen zouden verminderen, van belang. Voorshands lijken bijvoorbeeld de positieve aspecten bij de belangrijkste techniek (ammoniumbehandeling) wel te overheersen, maar veel is nog onbekend en verder onderzoek is nodig.

#### *Mycotoxinen en biologische landbouw*

In de biologische landbouw is het gebruik van chemisch-synthetische bestrijdingsmiddelen bij plantaardige teelt niet toegestaan. Een punt van aandacht is dan ook de mogelijkheid dat biologische producten meer problemen zouden kunnen ondervinden van mycotoxine-vormende schimmels. Zo werd bij onderzoek door de Keuringsdienst van Waren (1997) een hoger betulinegehalte gevonden in ambachtelijk bereide appelsap dan in industriële appelsap. Biologisch geteelde tarwe, afkomstig van meerdere proefvelden en in meerdere (3) jaren

geteeld, bevatte bijvoorbeeld naast de gewoonlijk te verwachten *Fusarium*- en *Aspergillus*-schimmels overwegend *Cladosporium*- en *Alternaria*-schimmels (Backes, 1998). Deze schimmels vormen hun eigen mycotoxinen, die onder andere teratogeen en allergeen kunnen zijn. Zij zouden dus een specifiek risico kunnen vormen ten opzichte van gangbare tarwe. De gedachte dat biologische granen tijdens de teelt en opslag hogere gehalten aan mycotoxinen kunnen bevatten, omdat ze niet bespoten zijn met fungicides, wordt door een analyse van de literatuur niet bevestigd. Sporadische gegevens suggereren dat biologische granen en afgeleide producten niet méér of zelfs minder van enkele bekende mycotoxinen bevatten dan gangbare producten (OTA: Joergensen et al., 1996; DON: Schollenberger et al., 1999). In ander Deens onderzoek (Berg et al., 1995) werden daarentegen wel indicaties gevonden voor hogere gehalten aan onder andere OTA in biologische granen. Daarnaast suggereren gegevens van de gangbare teelt dat een reductie van het gebruik van fungiciden en andere pesticiden de incidentie van schimmelinfecties in granen niet verder doet toenemen (Speijers, 1999). Wel is duidelijk dat vooral de jaarlijkse weersomstandigheden (watergehalte/hitte) tijdens de kritieke infectieperiode (bloemvorming) de mycotoxinegehalten in granen bepalen. Het onderzoek hierover zal dus ook gegevens van problematische jaren moeten omvatten om een verantwoorde conclusie te kunnen trekken.

Het mycotoxinegehalte in biologische dierlijke producten kan lager zijn dan dat in gangbare producten, omdat vooral geïmporteerde diervoedergrondstoffen een bron voor mycotoxinen kunnen zijn, althans in ieder geval voor aflatoxinen en fumonisinen, en die worden in de biologische veeteelt minder gebruikt. Van Vliet (1998) noemt bijvoorbeeld het AFM-gehalte van melk, dat in gangbare melk hoger zou liggen dan in biologische melk. Het trekken van algemene conclusies hierover is echter gevaarlijk, want ook in inheemse grondstoffen voor diervoeding en in kuilvoer kunnen mycotoxinen vóórkomen.

Er is meer onderzoek nodig om te kunnen komen tot een verantwoorde toxiciteitsevaluatie en risicobeoordeling van de biologische productie ten aanzien van de mycotoxinen, zoals:

- het genereren van meer kennis in het algemeen over het voorkomen en de beheersbaarheid van pathogene schimmels en hun mycotoxinen (veel bekend in graan, daarbuiten weinig);
- het uitvoeren van grootschalige en statistisch onderbouwde experimenten inclusief ketenbenadering (zie ook hoofdstuk 5), en
- het opzetten van reguliere monitoringsprogramma's voor gangbare en biologische producten inclusief éénduidige registratie (Van Wolfswinkel et al., 2001).

#### *Mogelijke toekomstige ontwikkelingen*

De aandacht voor de verschillende *Fusarium*-mycotoxinen (trichothecenen) zal voorlopig zeker groot moeten blijven. Daarnaast wordt ook naar *Alternariatoxinen* meer onderzoek verwacht. In het algemeen lijkt het vrijwel onvoorspelbaar welke schimmels en welke mycotoxinen de komende jaren nieuw op zullen komen als aandachtspunten. Het is denkbaar dat onder invloed van klimaatveranderingen en veranderingen in de geteelde rassen van belangrijke cultuurgewassen (zoals granen) verschuivingen zullen optreden in de belangrijkste pathogene schimmelvariëteiten en in de mycotoxineproductie. Verder is aandacht gewenst voor mogelijke schimmelinfecties en eventuele toxinevorming in relatie tot het grotere aanbod van voorbewerkte en gemengde beperkt houdbare consumptieproducten. Ook de toename van geïmporteerde voedingsmiddelen vereist bewaking van eventueel hierin voorkomende toxische stoffen. Met name als het om verwerkte producten gaat (bijvoorbeeld vruchtensappen, groenten en vruchten in blik) is het denkbaar dat eerdere contaminaties niet meer zichtbaar zijn, maar wel hun sporen hebben achtergelaten. Het grote aantal soorten schimmels en de vele honderden vaak zeer verschillende mycotoxinen, die in de literatuur zijn gerapporteerd, maken het zeer moeilijk om alles goed te bewaken en ook om prioriteiten te stellen voor de verdere

richting van het onderzoek. De beoordeling van het gezondheidsrisico van complexe mengsels van mycotoxinen (zie ook paragraaf 2.4) staat nog in de kinderschoenen. Analytisch-chemisch is het nog niet mogelijk om de samenstelling van dergelijke mengsels voldoende te kwantificeren. De ontwikkeling van multimethoden en bioassays om toxische effecten op te sporen is daarom dringend gewenst.

## 2.11 Organische contaminanten

### *Dioxines en dioxineachtige PCB's*

Alhoewel de blootstelling aan chloordioxines door een reeks van maatregelen sterk lijkt afgenomen, zorgt juist deze groep stoffen nog steeds voor problemen. Dit komt mede doordat voortschrijdende inzichten in de toxische effecten van deze stoffen hebben geleid tot een sterkere daling in de toelaatbare blootstelling dan in de actuele blootstelling zelf. Zo is de TDI voor de meest toxische dioxine-congener 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-*p*-dioxine (TCDD) van 10 pg/kg lg/dag, gebaseerd op levertumoren bij ratten, door de WHO recent verlaagd naar 1-4 pg/kg lg/dag (Anon., 2000; zie ook hoofdstuk 5 § 5). Deze nieuwe TDI is gebaseerd op veel subtielere effecten op het immuunsysteem, de hersenen, de uterus en de voortplanting. Het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Commissie heeft deze norm verder aangescherpt naar een pTWI voor dioxines en dioxineachtige PCB's van 7 pg TEQ/kg lg/week (SCF, 2000c). Bij deze norm is nadrukkelijk rekening gehouden met de dioxineachtige werking van een aantal (namelijk 12) PCB's, waarvan de gehalten net als bij de toxische dioxine-congeneren middels TEF-waarden kan worden omgerekend naar TCDD-equivalenten (Van den Berg et al., 1998; zie ook paragraaf 2.4). Zeer onlangs heeft de Europese Commissie na evaluatie van nieuwe gegevens de pTWI voor dioxines en dioxineachtige PCB's verhoogd tot 14 pg TEQ/kg lg/week (SCF, 2001). De huidige blootstelling van een groot deel van de bevolking overschrijdt de pTWI van 14 pg TEQ/kg lg/week (SCF, 2000c; SCF, 2001; Freijer et al., 2001) en het lijkt erop dat de blootstelling alleen verlaagd kan worden door een actief opsporingsbeleid van resterende bronnen en deze uit de voedselketen te verwijderen. Een dergelijk brongericht beleid kan mogelijk alleen worden uitgevoerd door een verdere aanscherping van de huidige normen voor voedingsmiddelen. Met die verdere verlaging komt met name in het wild gevangen vette vis in een kwaad daglicht te staan, omdat regelmatige consumptie van dit soort vis tot een te hoge inname leidt. Zo zijn in paling uit het IJsselmeer gehalten hoger dan 30 pg TEQ/g vis aangetroffen en naar verwachting liggen de gehalten in rivierpaling nog hoger (Leonards et al., 2000). Een eenvoudige rekensom laat zien dat consumptie van 50 gram van dergelijke paling leidt tot een inname van meer dan 20 pg TEQ/kg lg. Doordat het risico van chloordioxines en dioxineachtige PCB's vooral zit in de ophoping in het lichaam en het op termijn overschrijden van een kritische concentratie, zal een dergelijke overschrijding niet direct gevolgen hebben, maar uiteraard zal een zeer frequente consumptie van dergelijke vis wel snel leiden tot het bereiken van die kritische grens.

### *Vlamvertragers*

Er wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van broomverbindingen als vlamvertragers in plastics (Bergman, 2000; Darnerud et al., 2001; zie ook paragraaf 2.4). In eerste instantie ging het daarbij om de persistente broombifenylen (zogenaamde PBB's), die in Michigan in 1973 en 1974 door verwisseling met veevoer tot grote problemen leidden onder de koeien. Momenteel wordt vooral gebruik gemaakt van polybroombifenylothers (zogenaamde PBDE's), vooral hooggebromeerde mengsels. Daarbij gaat het met name om 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabroomdifenylether (BDE-209) en tetrabroombisfenol A. Van een aantal lager gebromeerde vlamvertragers, waaronder 2,2',4,4'-tetrabroomdifenylether (BDE-47) en 2,2',4,4',5-pentabroomdifenylether (PDE-99), is aangetoond dat ze accumuleren in dier en mens. Daarbij valt met name de hoge concentratie van BDE-47 op. Alhoewel dit vooral veroorzaakt lijkt door het gebruik van penta-BDE, kan niet worden uitgesloten dat deze stof ook een afbraakproduct is van hoger gebromeerde verbindingen. Inmiddels zijn in vis gehalten aan BDE-47 tot 25 µg/g gerapporteerd. In Zweden zijn bij mensen gehalten van rond 3 ng/g vet in plasmalipiden aangetoond. In Nederland lijkt met name de Westerschelde sterk verontreinigd, resulterend in hoge gehalten van BDE-47 in schol en mossel (De Boer et al., 2000). Alhoewel BDE-209 sterk accumuleert in het milieu lijkt deze stof niet te accumuleren

in biologische organismen. Er is echter weinig bekend omtrent de afbraak van BDE-209 in het milieu; het kan niet worden uitgesloten dat diverse afbraakproducten ontstaan waarvan de toxiciteit niet onderzocht is. Gebromeerde verbindingen, en met name PBDE's, kunnen bij verbranding worden omgezet in broomdioxines, die toxicologisch even schadelijk lijken als de gechloroerde verbindingen. Door de gecompliceerde analyse van deze verbindingen is over het vóórkomen van deze stoffen nog zeer weinig bekend.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de toxiciteit van PBDE's (Darnerud et al., 2001). Er zijn echter aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid van de foetus, onder andere resulterend in gedragsstoornissen die pas op latere leeftijd zichtbaar worden. Evenals bepaalde niet-dioxineachtige PCB's lijken PBDE's de homeostase van schildklierhormonen te kunnen beïnvloeden. Darnerud et al. (2001) schatten de veiligheidsmarge tussen de gemiddelde huidige blootstelling (0,7 ng/kg/dag) en de zogenaamde "Low-Observed-Adverse-Effect-Level" (LOAEL; dat is de laagste dosis bij proefdieren waarbij in het toxiciteitonderzoek een schadelijk effect optreedt) als vrij groot in ( $10^6$ ), maar sluiten niet uit dat er factoren zijn die deze marge aanzienlijk kunnen verkleinen.

#### *Organische contaminanten en biologische landbouw*

Een ander punt van aandacht is het vóórkomen van milieucontaminanten zoals zware metalen en lipofiele stoffen (gehalogeneerde koolwaterstoffen [dioxines, PCB's, vlamvertragers], PAK's, synthetische hormoon ontregelaars) in biologische producten. De accumulatie en aanwezigheid van zware metalen en persistente lipofiele stoffen in landbouwproducten is afhankelijk van de mate waarin deze stoffen in het leefmilieu voorkomen (Clarkson, 1995).

Volgens de algemene principes van de dierlijke biologische productie moet het beginsel van de onderlinge afhankelijkheid tussen grond en dier in acht worden genomen (soortgeen gedrag). Niet-grondgebonden productie is dan ook uitgesloten (EU-Verordening 1804/09). Dit verband met de grond betekent ook dat de dieren over een vrije uitloop beschikken en dat het aantal dieren per hectare beperkt is. Wanneer van gangbare naar biologische landbouw wordt overgeschakeld, wordt rekening gehouden met een omschakelingsperiode van ten minste 2 jaar (vóór het inzaaien) voor jaarlijkse gewassen en 3 jaar (vóór de eerste oogst) voor overblijvende gewassen, behalve weiden (maximaal één jaar) (EU-Verordening 2092/91).

De intensieve uitloop op "oude", nog besmette bodems en het gebruik van organische mest zouden een mogelijk risico kunnen vormen met betrekking tot de aanwezigheid van persistente lipofiele milieucontaminanten in biologische producten. Daarnaast zouden grondstoffen ook besmet kunnen worden door fraude of calamiteiten. Hier is meer survey-onderzoek en controle nodig om te kunnen komen tot een verantwoorde risicobeoordeling.

Vooralsnog zijn er onvoldoende onderzoeksgegevens ten aanzien van grootschalige en statistisch onderbouwde experimenten (inclusief ketenbenadering, zie ook hoofdstuk 5). Een tweetal publicaties laat zien dat er geen verschil was in gehalten zware metalen (cadmium en kwik; Vetter et al., 1983) en PAK's (Vetter et al., 1983; Schüpbach, 1986) tussen biologisch en gangbaar geteeld fruit en groenten. Daarnaast blijkt uit een "gedateerde" publicatie van Jukes (1977) dat in 20-30% van de onderzochte, zowel biologische als gangbaar geproduceerde producten sporen van persistente bestrijdingsmiddelen vóórkomen. Dit betreft onder andere DDT en metabolieten van DDT, en hexachloorcyclohexaan (HCH).

## **2.12 Zware metalen**

### *Huidige situatie*



In Nederland en ook wereldwijd is er al geruime tijd aandacht voor de gevaren van een mogelijk te hoge belasting aan zware metalen en metalloïden. De aandacht gaat daarbij vooral uit naar lood, cadmium, kwik en (in mindere mate) ook arseen. Andere relevante metalen en metalloïden, die echter minder problematisch lijken te zijn in termen van blootstelling van de mens, zijn bijvoorbeeld koper, zink, nikkel, tin en seleen.

Een algemeen aspect van de omgang met contaminaties van zware metalen is dat de perceptie van het risico daarvan bij beleidsmakers de laatste jaren meestal neigt tot het bagatelliseren van de problematiek. Naar verluid zou het dan gaan om een oud risico, terwijl de opgestelde pTWI's zelden of nooit worden overschreden. Wat daarbij vaak wordt vergeten is dat bij de pTWI's voor elementen als lood, cadmium, kwik en arseen vaak niet of nauwelijks sprake is van veiligheidsmarges ten opzichte van reëel optredende effecten bij mensen; dit in tegenstelling tot de situatie bij de meeste andere stoffen, waarbij de opgestelde ADI of TDI meestal veiligheidsfactoren van 100 of meer omvat ten opzichte van de NOAEL in het meest gevoelige proefdier. Andere punten van aandacht zijn het gebrek aan kennis over de speciatie (bindingsvorm) van het betreffende element, wat grote invloed kan hebben op de opname vanuit de voeding en de toxische effecten, en de mogelijkheden van matrixeffecten en vooral ook de invloed van verwante elementen op opname en toxiciteit.

Voor lood is een redelijk succesvol beleid gevoerd om de voornaamste besmettingsbronnen terug te dringen (met name de loodtoevoeging aan benzine en loodhoudende soldeer in conserveblikken). Daardoor lijkt de problematiek in de voeding duidelijk verminderd. In Nederland bestaat al sinds de 80-er jaren normstelling, die echter nauwelijks wordt gecontroleerd (behalve in dierlijke organen). Vanwege het op gang komen van internationale normstelling, die bovendien duidelijk strenger is geworden, mag verwacht worden dat de controle versterkt zal worden en zich zo nu en dan nog problemen zullen voordoen met normoverschrijding, vooral met geïmporteerde producten en in risicoproducten als lever en nier.

Voor cadmium is het beleid minder succesvol. Hoewel ernstige acute problemen niet aanwezig lijken is er toch reden tot zorg over de voortgaande accumulatie van cadmium in het milieu en op landbouwgronden. De toxicologische beoordeling van cadmium is nog in beweging; de "Joint Expert Committee on Food Additives" (JECFA) van de Codex Alimentarius heeft een herevaluatie voorgenomen op basis van nieuw onderzoek. Vanwege de ontwikkeling van strenge normstelling in Codex- en EU-verband neemt het risico op normoverschrijdingen van cadmium in met name nieren toe (zie ook paragraaf 5.5).

De aandacht voor kwik is wat verslapt; het milieubeleid lijkt redelijk succesvol in het terugdringen van contaminaties. De Nederlandse normstelling in plantaardige producten kan als obsoleet worden beschouwd vanwege het verbod op het gebruik van kwik in bestrijdingsmiddelen en de lage gehalten in plantaardige producten. Internationaal is de normstelling beperkt gebleven tot visserijproducten, waar duidelijke accumulatie kan optreden. De mogelijkheid van overschrijding van de relatief hoge normen (1 mg/kg voor roofvissen) is daar overigens wel aanwezig (met name in grote roofvissen zoals tonijn en zwaardvis) vanwege een natuurlijk proces van accumulatie in de aquatische voedselketen. Organisch gebonden kwik, zoals dat vooral in aquatische producten voorkomt, is toxischer dan metallisch kwik; blijvende aandacht is hier gewenst. Liefhebbersconsumptie van bijvoorbeeld tonijn en zwaardvis kan als een risico worden aangemerkt.

Arseen is in het algemeen niet in de normstelling voor voedingsmiddelen meegenomen, maar verdient toch aandacht omdat anorganisch arseen nogal toxisch is. De inname van arseen via

de voeding is gemiddeld onder de pTWI voor anorganisch arseen, maar kan voor individuele consumenten de norm overschrijden. Meestal zal de inname voornamelijk bestaan uit het minder toxische organisch gebonden arseen, maar de speciatie van arseen wordt doorgaans niet onderzocht, hetgeen de evaluatie bemoeilijkt. In veevoeders zijn wel normen van kracht, en die zijn in normale gevallen toereikend, maar als er sprake is van verontreiniging met anorganisch arseen zou de normstelling niet adequaat kunnen zijn. Daar staat tegenover dat organisch gebonden arseen, met name de vorm arsenobetaine die in visserijproducten (vooral in platvis in hoge gehalten) voorkomt, nauwelijks wordt opgenomen via de voeding en niet toxisch is. Speciatie van het arseen in onderzoek is dus gewenst. In de Nederlandse situatie zijn geen problemen ten aanzien van arseen bekend, maar in het buitenland komen gebieden voor met hoge arseengehalten in het drinkwater en plaatselijke nadelige effecten op de gezondheid.

#### *Mogelijke toekomstige ontwikkelingen*

Verwacht mag worden dat de kennis op dit gebied toeneemt en dat zou voor zware metalen en metalloïden kunnen betekenen dat meer kritische producten en situaties worden ontdekt in relatie tot reeds bestaande of in ontwikkeling zijnde normstelling. Verder is het denkbaar dat vanwege de huidige zeer geringe veiligheidsmarges de toxicologische advieswaarden strenger worden. Daardoor kan een vergrote druk op de normstelling voor voedingsmiddelen ontstaan, waardoor deze mogelijk strenger wordt. Er zullen dan meer problemen met normoverschrijdingen optreden, vooral in kritische voedingsmiddelen als dierlijke organen, visserijproducten en bladgroenten.

De contaminatie van landbouwgronden en daardoor ook van voedingsmiddelen zou zich met name voor cadmium in ongunstige zin kunnen ontwikkelen, omdat de cumulatie vanuit doorgaande diffuse verontreiniging en puntbronnen groter is dan de afvoer via landbouwgewassen. Daardoor zullen de problemen om de gehalten in plantaardige producten en in sommige dierlijke producten te beheersen toenemen. Verder is het denkbaar dat onder invloed van het gebruik van talrijke meer zeldzame elementen in industriële toepassingen en in technische producten voor de consument, ook andere elementen en anorganische verbindingen in een situatie komen waarbij aandacht voor de mogelijke contaminatie van voedingsmiddelen gewenst wordt.

## 3 Voedingssupplementen en kruidenpreparaten

### 3.1 Inleiding

Naast de gangbare voedingsmiddelen, die als sinds jaar en dag worden geconsumeerd, zijn er twee categorieën van nieuwe voedingsmiddelen te onderscheiden. Op de eerste plaats zijn dat de functionele voedingsmiddelen en nutraceuticals. Het gaat hier om voedingsmiddelen die één of meer functies in het lichaam op positieve wijze beïnvloeden, boven de adequate nutritionele waarde, op zo'n manier dat dit resulteert in een verbeterde gezondheid en/of een verminderd ziekterisico. De tweede categorie nieuwe voedingsmiddelen betreft voedingsmiddelen die verkregen zijn met moderne biotechnologie. Hier gaat het dus om genetisch gemodificeerde consumptiegewassen. Voor die nieuwe voedingsmiddelen, die in een wettelijk kader zijn ondergebracht, geldt dat de veiligheid in principe gewaarborgd is. Dit geldt voor functionele voedingsmiddelen en genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen. In dit hoofdstuk ligt daarom de nadruk op nieuwe voedingsingrediënten, waarbij dat niet het geval is zoals bij voedingssupplementen en kruidenpreparaten.

### 3.2 Functionele voedingsingrediënten

#### Voedingssupplementen en kruiden

Voedingssupplementen worden verkocht als natuurlijke producten zonder bijwerkingen. Vallend onder de Warenwet mogen er geen geneeskrachtige werkingen worden geclaimd. De producten worden gezien als onschuldig en geschikt voor zelfmedicatie. Voedingssupplementen zijn te koop bij de supermarkt, drogist, speciaalshops, postorderbedrijven en via internet. De samenstelling en het gehalte aan natuurlijke inhoudstoffen worden niet gecontroleerd. Hoewel sommige fabrikanten hun producten standaardiseren op bepaalde indicatorstoffen, is bij veel producten niet bekend welk gehalte werkzame stof aanwezig is. Er wordt niet gecontroleerd op samenstelling, contaminatie, biologische effecten, toxiciteit, doseringsschema en interactie met geneesmiddelen. Gebruik wordt in de regel niet gemeld aan de huisarts en kan leiden tot problemen bij de diagnostiek en de interpretatie van laboratoriumtesten.

Een veel gebruikt kruidenpreparaat is Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*), dat gebruikt wordt ter behandeling van stress en milde depressies. De werkzame stoffen hypericine en hyperforine hebben zeer sterke interacties met sommige geneesmiddelen. Zo kan combinatie met andere antidepressiva leiden tot het zogenaamde serotonine-syndroom, dat gekenmerkt wordt door hoofdpijn, maagdarmproblemen, zweten, trillen, verwardheid en onrust (Ernst, 1999; Fugh-Bergman, 2000), of versterkte hypnotische en sedatieve effecten (Gordon, 1998). Blootstelling aan Sint Janskruid leidt tot enzyminductie in de lever en dientengevolge tot een versnelde afbraak en een reductie in biobeschikbaarheid van bepaalde geneesmiddelen. Zo treedt in combinatie met Sint Janskruid een reductie op van de klinische effectiviteit van sommige anticonceptiva (Yue et al., 2000), immuunsuppressiva (Ruschitzka et al., 2000) en antistollingsmiddelen (Yue et al., 2000).

Kruidenpreparaten kunnen op verschillende manieren aanleiding geven tot gezondheidsproblemen, namelijk door beïnvloeding (meestal remming, soms verbetering) van de opname van geneesmiddelen in het maagdakanaal, versterking van de werking van cardiovasculaire geneesmiddelen (direct of ook indirect door verlaging van het kaliumgehalte), versterking van het effect van tranquilizers, beïnvloeding van het bloedsuikergehalte (van belang voor diabetici) en het effect van antistollingsmiddelen (zowel versterking als remming),

het veroorzaken van effecten op de baarmoederwand en dientengevolge op zwangerschap, beïnvloeding van de schildklierfunctie en vermindering van de rijvaardigheid (Brinker, 1998).

Ook vitaminepreparaten kunnen interfereren met de biobeschikbaarheid van geneesmiddelen en andersom. Zo kunnen geneesmiddelen de biobeschikbaarheid van vitamines verlagen door de absorptie te remmen, het metabolisme te versnellen en/of de uitscheiding te versnellen. Vitamines kunnen de serumspiegels van geneesmiddelen verlagen of verhogen en zo leiden tot verminderde effectiviteit dan wel toxiciteit (Brinker, 1998). Hetzelfde geldt voor mineralensupplementen.

### **Kruiden-voedingsmiddelmixen**

Voedingsmiddelmixen, waarin kruiden zijn verwerkt, zijn vooral te vinden in sport- en afslankpreparaten. Er wordt hier onderscheid gemaakt tussen afslankmiddelen, energiepreparaten, sportdrinks, recoverypreparaten en performanceproducten. Gebruikte kruiden zijn bijvoorbeeld *Tribulus terrestris*, *Coryanthe yohimbe*, *Discoreacea* (Mexicaanse Wild Yam), *Ephedra sinensis* (Ma Huang), *Carcinia cambogia*, *Guarana*, *Kola* noot, *Ciwujia*, *Guarana*, *Salix alba* en *Camelia sinensis*. Verder worden bioflavonoïden, rutines en rozebottelpoeder gebruikt (Body Vitaal, 2001). Ook wordt veel met fytoosterolen (met name uit soja) gewerkt.

(<http://www.nutri-sportsmax.com/sports.htm>). Deze kruiden zouden de natuurlijke hormoonproductie verhogen, de potentie verbeteren, meer energie geven, de vetverbranding stimuleren, veroudering tegengaan en opwekkend werken. Ook worden ze gemengd met hormoonpreparaten ter bevordering van de spiergroei

(<http://www.thehormoneshop.com/promale.htm>). Er worden zelfs hele voedingsschema's met supplementen voor sporters gegeven

(<http://www.nutri-sportsmax.com/sports.htm>). Er zijn ook "superproducten" verkrijgbaar met daarin vitamines, mineralen en plantaardige anti-oxidanten

(<http://www.prolithic.com/hpages/efood/superbld.html>). Men suggereert dat er veel wetenschap aan ten grondslag ligt en er worden spectaculaire werkingen geclaimd

(<http://www.enduroxr4.com/r4-system.asp>). De werking bevindt zich op de grens tussen voeding, anabole steroïden en stemmingsverbeterende middelen. Doseringsschema's bestaan uit dagelijks meerdere pillen, voor de maaltijd, voor de training, na de training en voor het slapen gaan (Body Vitaal, 2001). Hoewel van bijwerkingen en interacties met geneesmiddelen (vermoedelijk door onderrapportage) geen melding wordt gemaakt, zal aan kruiden-voedingsmiddelmixen veel aandacht besteed moeten worden.

### **Onbedoelde effecten**

#### *Inleiding*

Functionele voedingsmiddelen kenmerken zich door een veranderde samenstelling waardoor, in principe, een toegevoegde gezondheidswaarde verkregen wordt (ILSI 1999; Roberfroid, 2000; Ross, 2000; Milner, 2000). De veranderde samenstelling kan ontstaan door andere uitgangproducten te gebruiken (bijvoorbeeld soja-eiwit in plaats van melkeiwit, sojaolie in plaats van zonnebloemolie), door bepaalde componenten weg te nemen (bijvoorbeeld allergene componenten) of, in de meeste gevallen, één of meerdere componenten in een verhoogde concentratie toe te voegen (bijvoorbeeld calcium). Dit kan zowel stoffen betreffen die van nature in het product aanwezig zijn, als ook stoffen die niet van nature in het product vóórkomen.

Er is een toename in functionele voedingsmiddelen te verwachten, met name als gevolg van een toenemende aandacht van de consument voor zijn/haar gezondheid en de verwachting dat juiste voeding een belangrijke bijdrage kan leveren aan deze gezondheid. In een onderzoek onder ruim 14000 Europeanen gaf 9 % aan dat gezond eten de belangrijkste factor is in de

keuze van een voedingsproduct, terwijl 38 % aangaf dat dit meespeelde in de keuze (Institute of Human Food Studies, 1996).

#### *Veranderde grondstoffen*

Alle veranderingen kunnen een potentieel risico zijn voor de gezondheid. Het gebruik van andere grondstoffen kan bijvoorbeeld een probleem opleveren voor mensen die daarvoor allergisch zijn (zie hoofdstuk 3, Allergie). Door adequate samenstellinginformatie kunnen deze problemen in belangrijke mate ondervangen worden. Wel kan opgemerkt worden dat de huidige samenstellinginformatie niet gericht is op stoffen die allergeen zijn. Vaak wordt broodverbeteraar of antiklontermiddel genoemd, maar is niet aangegeven of deze uit eiwit gemaakt zijn. Een aanduiding als bijvoorbeeld "vrij van koemelkeiwit" zou derhalve zeer nuttig zijn voor de betreffende consument. Tevens kan de huidige samenstellinginformatie een verkoopargument zijn ten voordele van de producent. Mensen met allergie maken nu gebruik van merkartikelenlijsten, waarin producten staan die vrij zijn van het allergeen, volgens opgave van de fabrikant. Deze lijsten worden uitgegeven door het Voedingscentrum. De trend in de voedingsmiddelenindustrie om gebruik te maken van wisselende grondstoffen op basis van de prijs (bijvoorbeeld de ene keer eiwit uit soja, de andere keer uit koemelk) maakt echter dat deze lijsten steeds minder bruikbaar zijn.

#### *Verwijdering van stoffen*

Het verwijderen van stoffen kan tot deficiënties leiden, doordat de verwijderde stof van belang is voor een gezonde samenstelling van het product of doordat in het verwijderingproces onbedoeld ook andere belangrijke componenten weggenomen worden. Er zijn echter geen voorbeelden dat dit inderdaad tot problemen leidt.

#### *Toevoeging van stoffen*

Het toevoegen van stoffen aan een product leidt uiteraard tot verhoogde blootstelling aan die stoffen. Dit is met name van belang omdat de meeste functionele voedingsmiddelen deel uitmaken van het dagelijkse voedingsmiddelenpakket en derhalve over een lange tijdsperiode geconsumeerd zullen worden, hetgeen zal leiden tot een chronische verhoogde blootstelling. Van veel stoffen is onvoldoende het effect van chronische blootstelling aan verhoogde (boven normale) concentraties bekend. Er is reeds een groot aantal stoffen waaraan onderzoek gedaan wordt in verband met hun potentiële gezondheidsbevorderende eigenschappen. Voorbeelden zijn foliumzuur, lignanen, beta-caroteen, lycopene, quercetine, resveratrol, curcumine en calcium (Lipkin et al., 1999; Wargovitch et al., 1999; Murakami et al., 1999). Door de start van grootschalige screeningsprogramma's zal dit aantal naar verwachting in de nabije toekomst alleen nog maar verder toenemen. Het gaat in alle gevallen om bioactieve componenten, dat zijn stoffen die het cellulaire metabolisme kunnen beïnvloeden. Het onderzoek aan deze stoffen richt zich primair op het vaststellen van het gezondheidsbevorderende effect. Afhankelijk van de aard van de stof (bijvoorbeeld of het reeds in voeding aanwezig is of niet) kan de veiligheidsbeoordeling verschillen. Vaak is slechts beperkt toxicologisch onderzoek gedaan, en zijn de beschikbare gegevens niet geschikt voor het voorspellen van chronische effecten als gevolg van langdurige blootstelling aan verhoogde concentraties.

Van de meeste potentiële functionele voedingscomponenten zijn meerdere effecten bekend. Zo is genisteine niet alleen een fyto-oestrogeen (zie ook paragraaf 2.8), maar ook een sterke tyrosinekinase-remmer. Quercetine is een antioxidant, maar kan ook DNA-adducten vormen. Lignanen zijn fyto-oestrogenen, maar hebben ook een antioxidant werking. Vrije aminozuren zijn belangrijke energieleveranciers in de stofwisseling, maar bepaalde aminozuren beïnvloeden het metabolisme ook langs andere wegen. Zo speelt glutamine een belangrijke rol bij de instandhouding van de structuur en functionaliteit van het maagdarmkanaal, en worden

arginine en ornithine in verband gebracht met de afgifte van groeihormoon (zie ook hoofdstuk 3, Beoordeling van onbedoelde effecten). Nucleotiden (zie ook hoofdstuk 3, Beoordeling van onbedoelde effecten) zijn niet alleen van belang bij de groei van weefsels (met name darm en lever), maar lijken ook een rol te spelen bij de integriteit van het immuunsysteem (Koletzko et al., 1998). Ook is het bekend dat sommige macronutriënten en andere voedingscomponenten zoals vitamines, glucose en het aminozuur tryptofaan een neurotrope werking hebben en zo bijvoorbeeld de cognitieve waarneming en de stemming kunnen beïnvloeden (Bellisle et al., 1998). De kennis over de pleiotrope werking van dit soort stoffen is echter nog slechts fragmentarisch.

### **Beoordeling van onbedoelde effecten**

#### *Inleiding*

Een goede evaluatie van de verschillende effecten van aan functionele voedingsmiddelen toegevoegde stoffen en de hiermee samenhangende potentiële gezondheidsrisico's is zeer gewenst. Hierbij dient niet alleen aandacht geschonken te worden aan de aangeprezen werking, maar vooral ook aan de veiligheid, waarbij het hele werkingsprofiel van de toegevoegde stoffen betrokken dient te worden om zoveel mogelijk potentiële risico's te kunnen identificeren. Uiteindelijk zal dit moeten resulteren in het vaststellen van een balans tussen werkzaamheid en veiligheid ("risk-benefit" analyse). In deze zin zal de beoordeling van functionele voedingsmiddelen meer gelijkens moeten gaan vertonen met hetgeen bij de beoordeling van geneesmiddelen al veel langer gebruikelijk is. Naast gebruikelijke farmacologische en toxicologische testen, bieden nieuwe, grotendeels nog in ontwikkeling zijnde, *in vitro* systemen waarin blootstelling kan plaats vinden aan verschillende celtypen in combinatie met grootschalige effectmetingen ("DNA chips", "protein chips") de mogelijkheid om inzicht te krijgen in het optreden van onbedoelde effecten.

Om functionele voedingsmiddelen te beoordelen is het noodzakelijk om inzicht te hebben in:

- de biologische beschikbaarheid van functionele voedingsingrediënten en de invloed daarop van voedselbewerking ("processing"),
- de rol van die ingrediënten in het totale dieet,
- de mechanismen achter de beoogde én onbedoelde effecten,
- de verschillen in de respons van verschillende orgaansystemen,
- de interactie tussen verschillende samenstellende componenten, en
- de variabiliteit in respons tussen bevolkingsgroepen en individuen.

Het belang van een goede evaluatie van onbedoelde effecten laat zich illustreren aan de hand van de (vermeende) gezondheidsbevorderende werking van nucleotiden, aminozuren en polyfenolen, de voorgenomen toepassing van bètacaroteen (pro-vitamine A) als antioxidant ter voorkoming van longkanker bij rokers, en de toepassing van onverzadigde vetzuren ter verlaging van het risico op hart- en vaatziekten en het optreden van obesitas.

#### *Nucleotiden en aminozuren*

Sommige voedingsmiddelen die onder meer in het alternatieve circuit verkrijgbaar zijn, zoals gisten en algen (*Spirulina*, *Chlorella*), bevatten hoge gehalten aan DNA en RNA in vergelijking met de conventionele Westerse voedingsmiddelen. Dit kan tevens het geval zijn met nieuwe, eiwitrijke voedingsmiddelen en veevoeders, de zogenaamde "single cell proteins". DNA en RNA wordt in het maagdarmkanaal afgebroken tot hun bouwstenen, de nucleotiden. Na opname in het lichaam wordt een deel van deze nucleotiden omgezet in urinezuur. Hoge inname van DNA en RNA leidt aldus tot hoge serumniveaus van urinezuur, hetgeen aanleiding kan geven tot jicht door de pathologische vorming van calciumraatkristallen in gewrichtsvloeistoffen. Eveneens kan het leiden tot vorming van nierstenen (Harris et al., 1999). Nieuwe voedingsmiddelen, zoals "single cell proteins" kunnen alleen worden

toegelaten na een veiligheidsbeoordeling onder het Warenwetbesluit Nieuwe Voedingsmiddelen. Voor voedingsmiddelen in het alternatieve circuit gaat dit echter niet op, en deze vormen derhalve een potentieel risico. Het verdient derhalve de aanbeveling om toezicht te creëren op dergelijke producten binnen de Warenwet.

De Gezondheidsraad (1999) heeft een advies uitgebracht over de toelaatbare dagelijkse doses aminozuren. Hierbij werd onder andere rekening gehouden met risicogroepen, waaronder zwangeren en fenylketonurie-patiënten. De aanbevelingen van de Gezondheidsraadrapport worden thans omgezet in wetgeving.

### *Polyfenolen*

Polyfenolen staan sterk in de belangstelling als gezondheidsbevorderende componenten die potentieel toegepast kunnen worden in functionele voeding. In een groot aantal dierstudies is de anticarcinogene werking van polyfenolen aangetoond (Yang et al., 2001). De vertaling van deze resultaten naar een effect van polyfenolen op vermindering van kankerrisico bij de mens is echter niet eenvoudig. Onderstaand wordt een aantal redenen gegeven (gebaseerd op de publicatie van Yang et al., 2001) die de dilemma's rond de interpretatie van gezondheidseffecten en de noodzaak van een "risk-benefit" analyse demonstreren:

1. Sommige polyfenolen verminderen de metabole activatie van procarcinogenen tot carcinogenen door remming van cytochroom P450. Generieke remming van dit enzymcomplex is ongewenst omdat dit de normale werking van cytochroom P450 verstoort. Bij specifieke remming is het belangrijk om vast te stellen dat dit ook bij de mens gebeurt.
2. Polyfenolen worden als anticarcinogeen beschouwd, omdat ze fase-II biotransformatie-enzymen induceren en daarmee de eliminatie van carcinogenen versnellen. Sommige fase-II enzymen kunnen echter pro-carcinogenen activeren. Andere fase II-enzymen hebben zelf een pro-oxidantwerking. Hierdoor kunnen met name bij hoge concentraties van een polyfenol toxische effecten optreden.
3. Sommige polyfenolen hebben een fyto-oestrogene werking die gebruikt wordt als verklaring voor hun anticarcinogene eigenschappen. In hoge doseringen kunnen deze stoffen echter, met name in risicogroepen zoals jonge kinderen en vrouwen na de menopauze, negatieve effecten hebben.
4. Polyfenolen zoals curcumine kunnen het arachidonzuurmetabolisme remmen en daarmee de vorming van pro-inflammatoire en mitogene metaboliëten voorkomen. Ook hier geldt weer dat deze stoffen een belangrijke natuurlijke functie hebben. Onderzoek naar de specificiteit van remming en humane validatie is derhalve essentieel.
5. Het modulerende effect van bepaalde polyfenolen op oncogenen, tumorsuppressor-genen en bepaalde signaaltransductieroutes is voorgesteld als de verklaring voor hun anticarcinogene activiteit. Omdat de kennis van deze processen nog onvolledig is, is het van belang de toepassing van deze stoffen te evalueren in geïntegreerde *in vitro* en *in vivo* effectstudies, waarbij ook gekeken zal moeten worden naar dosis-responsrelaties en biobeschikbaarheid.
6. Polyfenolen zijn het meest bekend vanwege hun anti-oxidant werking. Hun kankerremmende effect zou dan ook met name gebaseerd zijn op het wegvangen van reactief zuurstof en stikstofverbindingen. Direct bewijs hiervoor ontbreekt echter. Bovendien is de pro/anti-oxidantbalans altijd afhankelijk van specifieke omstandigheden.

### *Bètacaroteen en longkanker*

Longkanker is de meest voorkomende kanker ter wereld, met roken als belangrijkste risicofactor, maar ook voeding lijkt hier een rol in te spelen. "Case-control" en cohortstudies lieten zien dat mensen met een hoge bètacaroteenconcentratie in het bloed een lager risico op

longkanker hebben in vergelijking met mensen met een laag serum bètacaroteengehalte. Vervolgens is suppletie met bètacaroteen ter voorkoming van longkanker getest in drie grootschalige klinische studies. Het gaat om mannelijke, Finse zware rokers ("Alpha Tocopherol Beta Carotene [ATBC] trial"), mannelijke asbestwerkers en mannelijke en vrouwelijke zware rokers ("Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial [CARET]") en om mannelijke artsen in de Verenigde Staten van Amerika met 11% rokers ("Physician's Health Study") (Albanes, 2000; Pryor et al., 2000). Terwijl alle drie de studies concluderen dat bètacaroteen geen bescherming biedt tegen longkanker, laten de eerste twee studies zelfs zien dat toediening van bètacaroteen het risico verhoogt. Het negatieve effect was eerder niet waargenomen in dierstudies en wordt verklaard door een verschil in metabolisme tussen de gekozen proefdieren en de mens. Er is geen bewijs voor negatieve effecten bij een lage dosis. Dit voorbeeld laat duidelijk zien dat suppletie met hoge doseringen van stoffen, waarvan niet het hele werkingsspectrum is getest, belangrijke gezondheidsrisico's met zich mee kan brengen.

#### *Vetzuren in relatie tot hart- en vaatziekten*

Een hoge inname van verzadigd (dierlijk) vet en cholesterol is geassocieerd met een hoog risico op hart- en vaatziekten. Zachte plantaardige margarines zijn jarenlang als een gezond alternatief beschouwd voor boter. Bij nader onderzoek bleek dit echter genuanceerder te liggen. Door "processing" (hydrogeren) van de plantaardige oliën bij het maken van margarines ontstond een hoog niveau van vetzuren met onverzadigde bindingen in de transconfiguratie. In tegenstelling tot de cisvetzuren, bleken deze transvetzuren ("ongezond") "low density lipoprotein" (LDL) te verhogen en ("gezond") "high density lipoprotein" (HDL) in mensen te verlagen, daarmee het voordelige effect van de onverzadigde vetzuren ten opzichte van de verzadigd vetzuren tenminste tenietdoende (Mensink & Katan, 1999; Katan, 2000). Door andere "processing" technieken zijn de huidige margarines vrijwel transvetzuur-vrij (teruggebracht tot minder dan 1%), maar bakkerijwaren bevatten deze nog steeds wel. Dit voorbeeld laat opnieuw zien dat voorafgaand aan grootschalige dieettoepassing van nieuwe of alternatieve componenten een goed inzicht in het werkingsspectrum vereist is.

Dit geldt zeker voor vetzuren. Er zijn verschillende typen (meervoudig) onverzadigde vetzuren, namelijk met een onverzadigde binding op de n-3, n-6 of n-9 positie, die zich verschillend gedragen. De verschillende vetzuren zijn belangrijke precursors voor interne cellulaire signaalmoleculen (zoals arachidonzuur [n-6] en prostaglandines) en kunnen als ligand fungeren voor differentiatiegerelateerde transcriptiefactoren (onder andere zogenaamde "peroxisome proliferator-activated receptors" of PPAR's). Differentiële effecten zijn in observationele studies, in dierstudies en in verschillende cellulaire systemen gevonden in relatie tot hart- en vaatziekten, darmkanker en het immuunsysteem. Hoewel met name meervoudig onverzadigde n-3 vetzuren positieve gezondheidseffecten laten zien (namelijk een verlaagd risico voor darmkanker en hart- en vaatziekten), zijn de werkingsmechanismen en effectspectra (bijvoorbeeld de effecten op het immuunsysteem) niet volledig bekend en is een gefundeerde "risk-benefit" analyse nog niet mogelijk.

#### **Cumulatieve effecten**

Tot dusver worden nieuwe functionele voedingsmiddelen beoordeeld op een "case-by-case" basis, waarbij voor elk nieuw ingrediënt een inschatting wordt gemaakt van de te verwachten blootstelling, eventueel voor verschillende (extra kwetsbare) bevolkingsgroepen (Gezondheidsraad, 2001). Wanneer vervolgens andere functionele voedingsmiddelen ter beoordeling worden aangeboden met vergelijkbare (functionele) ingrediënten of verrijkt met andersoortige inhoudsstoffen met een vergelijkbare werking, dan doet zich het probleem voor hoe hiermee moet worden omgegaan. Dit speelt met name als er bij de eerste producten al een



inschatting is gemaakt dat de ADI bereikt zou kunnen worden bij een bepaald consumptiepatroon, eventueel in specifieke bevolkingsgroepen. Voorbeelden hiervan (zouden kunnen) zijn:

- met ijzer verrijkte voedingsmiddelen (de behoefte aan extra ijzer in de voeding geldt maar voor bepaalde delen van de bevolking, in het algemeen juist niet voor het volwassen mannelijke deel van de bevolking die door een toename van dit type producten het risico loopt teveel ijzer middels de voeding op te nemen) (Hammink, 2000), en
- cholesterolverlagende producten (er zijn inmiddels enkele producten op de markt toegelaten; het is echter de vraag of het wenselijk is om meer [andersoortige] producten met een vergelijkbare werking op de markt toe te laten).

### **Veranderingen in dieetsamenstelling**

Door een grotere verscheidenheid aan nieuwe, al dan niet verrijkte, voedingsmiddelen op de Europese markt is de kans groter dat de totale inname van voedingsstoffen door de totale bevolking, maar ook met name door specifieke (extra kwetsbare) bevolkingsgroepen, zal gaan verschuiven. De mate waarin dit zal gebeuren hangt samen met regionale verschillen in consumptiepatronen binnen de EU (Gezondheidsraad, 2001). Deze informatie kan betrekking hebben op de afzonderlijke lidstaten, maar mogelijk ook op specifieke regio's binnen lidstaten. Daarnaast is het nodig om meer inzicht te krijgen in consumptiepatronen van mogelijke kwetsbare bevolkingsgroepen, bijvoorbeeld in verschillende leeftijdscategorieën, en ook van bevolkingsgroepen met bijvoorbeeld afwijkende consumptiepatronen (WHO, 2000b). Om meer inzicht te krijgen in wat de kwetsbare bevolkingsgroepen zijn bij de introductie van nieuwe voedingsmiddelen is het noodzakelijk om de bestaande gegevensbestanden verder uit te breiden en zo mogelijk te detailleren.

### **Caffeïne**

Sinds een jaar of tien is een aantal opwekkende frisdranken op de markt, waarbij de marketing zich richt op onder andere sporters en jongeren. Een bekend voorbeeld van een dergelijke pepdrank is "Red Bull," met als ingrediënten onder andere taurine, glucuronolacton en cafeïne. Van deze specifieke ingrediënten is bekend dat zij de gemoedtoestand positief beïnvloeden. Bij een in het Verenigd Koninkrijk uitgevoerde survey was het cafeïnegehalte van deze pepdranken (gemiddeld 240 mg/L) vergelijkbaar met dat van filterkoffie (180 mg/L) en instant koffie (288 mg/L), en hoger dan dat van cola (69 mg/L) (FSA, 1998).

In Nederland is in het Warenwetbesluit Frisdranken vastgelegd dat frisdranken niet meer dan 150 mg cafeïne/L mogen bevatten. Voor pepdranken is echter een uitzondering gemaakt middels de Warenwetregeling Vrijstelling frisdranken met hoog cafeïnegehalte. Hierin worden cafeïnegehalten tot 350 mg/L toegelaten. Tevens moet op het etiket vermeld worden: "bevat 150-350 mg/L cafeïne komt overeen met 2-4 koppen koffie".

"Verslavingen" aan koffie en cola zijn reeds bekend, men denke bijvoorbeeld aan de "cola kids". Een verslaving aan pepdranken is niet ondenkbeeldig, gezien de verslavende werking die aan cafeïne wordt toegeschreven. Voor hoge inname van cafeïne hoeft men echter minder pepdranken dan cola te consumeren, gezien de hogere cafeïnegehalten van de pepdranken. Tot de effecten die bij hoge inname van cafeïne (>250 mg) zijn waargenomen, behoren onder andere rusteloosheid, slapeloosheid, nervositeit en hartkloppingen (APA, 1994; Hughes et al., 1998).

Het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Commissie heeft in 1999 een opinie gepubliceerd over pepdranken. Het comité concludeerde dat deze dranken een risico kunnen vormen voor kinderen (onder andere vanwege rusteloosheid) en zwangere vrouwen (vanwege onvolledige kennis van effect van cafeïne). Bovendien waren nog geen volledige gegevens beschikbaar over de veiligheid van de toevoegingen van taurine en glucuronolacton

(SCF, 1999b). Een ander risico van een hoge inname van cafeïne is een verhoogd risico op botafbraak (osteoporose) indien dit samengaat met een lage calcium inname (Cohen & Roe, 2000). Botafbraak is een algemeen volksgezondheidsprobleem in ouderen, met name vrouwen, en is medebepalend voor het risico van heupfracturen. Om vast te stellen of er daadwerkelijk een reëel verhoogd risico op hoge cafeïne-innamen via pepdranken bestaat, zou de consumptie van deze dranken en de daardoor veroorzaakte veranderingen in cafeïne-inname van risicogroepen (onder andere jongeren) onderzocht dienen te worden. Onlangs zijn in de lekenpers berichten verschenen van sterfgevallen onder jongeren die "Red Bull" consumeerden in combinatie met alcoholgebruik. Een causaal verband staat nog niet vast.

### **Allergie**

Van diverse zijden zoals het "International Life Sciences Institute" (ILSI), de "Food and Drug Administration" (FDA) in de Verenigde Staten, allergologen en epidemiologen wordt gemeld dat voedselallergie, met name in Europa en de Verenigde Staten, blijft toenemen (Pascual et al., 2000). Vermoedelijke oorzaken zijn:

- verandering van eetgewoonten,
- nieuwe voedselverwerkingstechnieken en recepturen, en
- globalisering van maaltijden en een toenemende consumptie van exotische voeding (Rancé, 2000).

Zo is er - analoog aan een toename van voedselallergie onder de voormalige DDR-bevolking na 1989 - de laatste 5-10 jaar onder de zwarte bevolking van Zuid-Afrika duidelijk een toename in het vóórkomen van voedselallergie te zien door verandering van eetgewoonten (persoonlijke mededeling; Dr. Harris Steinman).

De ontwikkeling van nieuwe voedingsmiddelen enerzijds, en de beperkte beschikbaarheid van gevalideerde voorspellende testen voor de allergene eigenschappen van stoffen (inclusief diermodellen) anderzijds, vormt een mogelijk nieuw risico. In het algemeen kan gesteld worden dat de toename in het vóórkomen van voedselallergie niet alleen veroorzaakt wordt door een groeiend aantal atopische (d.w.z. gevoelig geworden) nieuwgeborenen, maar ook door de toename van bepaalde allergieën bij volwassenen (o.a. gluten in Frankrijk). Hoewel vaak nog anekdotisch en niet goed gedocumenteerd worden exotische vruchten (o.a. kiwi, avocado, banaan, litchie), exotische noten (o.a. kokosnoot, cashewnoot, paranoot, pistachenoot, pijnboompit), sesamzaad, mosterdzaad en (zoete) lupine als de nieuwe, vaker opduikende, allergenen genoemd (Rancé, 2000). Daarnaast wordt lupine steeds meer toegepast als vervanging van genetisch gemodificeerd sojameel (<http://www.lifrank.nl/frank/bedrijf.htm>). Recentelijk is de kruisreactiviteit tussen pinda en lupineallergenen beschreven (Moneret-Vautrin et al., 1999), hetgeen een ernstig risico vormt voor individuen met een bestaande allergie voor pinda in het geval van een ontbrekende of gebrekkige etikettering. Ook maken de voedselindustrie en de medische wereld zich in toenemende mate zorgen over de "vervuiling" van het reguliere voedsel met de zogenaamde "verborgen" allergenen (<http://www.zingsolutions.com/food/hidden.htm>; Bahna, 2001). Psyllium-houdende zaadbolsters van *Plantago ovato* bijvoorbeeld worden in de Verenigde Staten aan brooddeegmengsels toegevoegd, omdat deze vezels bijdragen aan een cholesterolverlagend effect (Trautwein et al., 2000). Bahna (2001) rapporteert daarentegen dat klinische gegevens erop duiden dat psyllium in granen een "verborgen" allergeen is met een ernstig risico voor anafylaxie bij volwassenen.

Voorlopig is het vaststellen van drempelwaarden voor voedselallergenen wetenschappelijk niet realistisch (Kroes et al. 2000; FDA, 2001). Tot op heden ontbreekt klinische kennis met betrekking tot de natuurlijke processen, die verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen van

een humane voedselallergie. Bij de mens is de sensibiliserende werking van een voedselallergeen namelijk afhankelijk van een aantal, complexe en deels nog onbekende, factoren zoals leeftijd, erfelijkheid, genetische constitutie, ziekten, eetgewoonten en milieu- en adjuvant-effecten (Businco et al. 1999; Taylor et al. 1989). Ook is een primaire blootstelling via luchtwegen (stuifmeel) en mondholte een niet onbelangrijke factor in het ontstaan van (latere) overgevoeligheidsreacties voor voedselcomponenten (kruisreactiviteiten). In het algemeen wordt verondersteld dat een sensibiliserende werking pas optreedt bij veelvuldige orale blootstellingen aan onbekende hoeveelheden van het allergeen (Eigenmann & Sampson, 1994; Taylor et al. 1989). Als voorbeeld kan de studie van Businco en medewerkers (1999) worden genoemd waar innames van 1,0 ng tot enkele milligrammen beta-lactoglobuline bij de mens sensibiliserend werkten. Daarentegen moeten atopici (gevoelig geworden individuen) ermee rekening houden dat IgE-gemedieerde allergische verschijnselen vervolgens kunnen optreden bij veel lagere innames (provocatiefase). Zo hebben Moneret en medewerkers (1999) bepaald dat 100 µg pinda-eiwit mogelijk de drempelwaarde is voor provocatie bij patiënten met een pinda-allergie (Hourihane et al. 1997). Anderzijds is echter bekend dat de geur van pinda's bij allergische kinderen een acute asthmatische aanval kan oproepen ([www.msnbc.com/news/379513.asp](http://www.msnbc.com/news/379513.asp)). Zo is ook beschreven dat zelfs het aanraken van de mondholte met een (niet gepelde) pindanoot een onmiddellijke locale allergische reactie veroorzaakte (Settipane, 1989). Om meer inzicht te krijgen in wat de risicogroepen zijn bij de introductie van nieuwe allergenen is het noodzakelijk om de kennis over de sensibiliserende werking van een bekend voedselallergeen verder uit te breiden om zo mogelijk voorspellend en preventief te kunnen opereren. Tot dusver zijn de beschikbare diermodellen (o.a. de "Brown Norway" rat; Atkinson et al., 1996; Atkinson & Meredith, 1998) niet gevalideerd als voorspellende testen voor de allergene eigenschappen van stoffen. Om voedselallergiën beter te kunnen detecteren en beheersen is er grote behoefte aan het volgende:

- snellere en verbeterde detectiemethoden en -modellen voor bekende en nieuwe voedselallergenen,
- gegevensbanken met gegevens over productsamenstelling en receptuur, en
- een sluitende, gevalideerde etikettering van producten.

Het onthouden van allergene voedingsmiddelen is de enige preventieve maatregel om de geïdentificeerde nieuwe risico's te beheersen. Etiketteren is dus noodzakelijk.

### **3.3 Genetische gemodificeerde gewassen**

#### **Risicobeoordeling**

##### *Inleiding*

Genetisch gemodificeerde gewassen (GGO's) worden sinds 1996 op steeds grotere schaal in het buitenland geteeld. Het totale areaal aan deze gewassen bedroeg in het jaar 2000 ongeveer 45 miljoen hectare, voornamelijk soja, maïs, koolzaad en katoen. Het grootste deel van dit areaal bevond zich in de Verenigde Staten, Argentinië, Canada en de Volksrepubliek China. Een deel van deze gewassen is bestemd voor voedselproductie. Tegen de achtergrond van deze snelle toename in het geteelde areaal aan GGO-gewassen is de EU daarentegen meer terughoudend en is de commerciële teelt beperkt gebleven. EU-regelgeving voor GGO's is in verschillende wettelijke maatregelen vastgelegd, namelijk voor de teelt, het gebruik als diervoeder en het gebruik als voedingsmiddel. De algemene principes, die gehanteerd worden bij de beoordeling van de veiligheid van GGO's worden hieronder belicht, alsmede de GGO-regelgeving voor teelt, diervoeders, import en voedingsmiddelen.

##### *Wezenlijke gelijkwaardigheid*

De nationale regelgevingen mogen weliswaar op verschillende punten van elkaar verschillen, de achterliggende principes ten aanzien van de beoordeling van de veiligheid van GGO's is hetzelfde, en is mede het resultaat van jarenlange samenwerking en discussies binnen organisaties, waaronder de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OECD) en de FAO/WHO.

Belangrijk bij de veiligheidsbeoordeling is de "wezenlijke gelijkwaardigheid" ("essential similarity"). Hieronder wordt de mate verstaan waarin het GGO vergelijkbaar is met een conventionele tegenhanger, die een geschiedenis van veilig gebruik heeft (OECD, 1993; OECD, 1996). Deze vergelijking kan betrekking hebben op de samenstelling van het GGO, maar ook op de vorm waarin het GGO in het milieu of op de markt zal verschijnen. Doordat de aard van de te beoordelen gewassen sterk kan verschillen, geschiedt de beoordeling op een "case-by-case" basis. Doel van deze vergelijking is niet om absolute veiligheid te garanderen, hetgeen onmogelijk is, maar om een veiligheid van genetisch gemodificeerde producten te bewerkstelligen die minstens gelijk is aan die van conventionele producten.

De wezenlijke gelijkwaardigheid is geen eindpunt van de veiligheidsbeoordeling, zoals vaak wel eens verkeerd begrepen wordt door critici van dit principe. Het is daarentegen een startpunt, en dient als leidraad op grond waarvan de keuze van additionele veiligheidstesten gemaakt wordt. Wanneer bijvoorbeeld slechts enkele specifieke verschillen tussen het GGO-gewas en de tegenhanger geïdentificeerd worden, zal men bij de beoordeling focussen op deze verschillen. Zou er daarentegen geen conventionele tegenhanger zijn die meer of minder vergelijkbaar is met het GGO, dan is een uitgebreide toxicologische evaluatie gewenst.

Een recente "Joint FAO/WHO Expert Consultation" (in opdracht van de "Task Force on Food Derived from Biotechnology" van de FAO/WHO Codex Alimentarius) concludeerde dat er geen goede alternatieve veiligheidsbeoordeling bestond voor de wezenlijke gelijkwaardigheid. Aangezien de technologie van genetische modificatie steeds verder voortschrijdt, concludeerde men eveneens dat een verdere verfijning van sommige stappen in het beoordelingsproces gewenst is (FAO/WHO, 2000).

#### *Veiligheidsparameters*

Bij de beoordeling van de veevoeder- en voedselveiligheid komen de volgende onderwerpen aan bod:

- Genetische modificatie:
  - Insertie van het vreemde DNA in het DNA van het gemodificeerde gewas;
  - Expressie van het vreemde DNA.
- Toxiciteit van het geïntroduceerde eiwit:
  - Vergelijking van de structuur van het nieuwe eiwit, dat het gemodificeerde gewas produceert, met de structuren van bekende toxinen;
  - Dierproeven met het gezuiverde nieuwe eiwit.
- Potentiële allergeniteit van het geïntroduceerde eiwit:
  - Volgens beslisboom (zie figuur 3.1 en de uitleg hieronder).
- Gentransfer:
  - De kans dat nieuwe genen worden overgedragen naar micro-organismen in het maagdarmkanaal en de potentiële gevolgen hiervan.
- Samenstelling:
  - Een vergelijking tussen het genetisch gemodificeerde gewas en de niet-gemodificeerde ouderlijn en/of conventionele tegenhangers met betrekking tot macronutriënten, micronutriënten, antinutriënten en toxinen.
- Onbedoelde effecten:

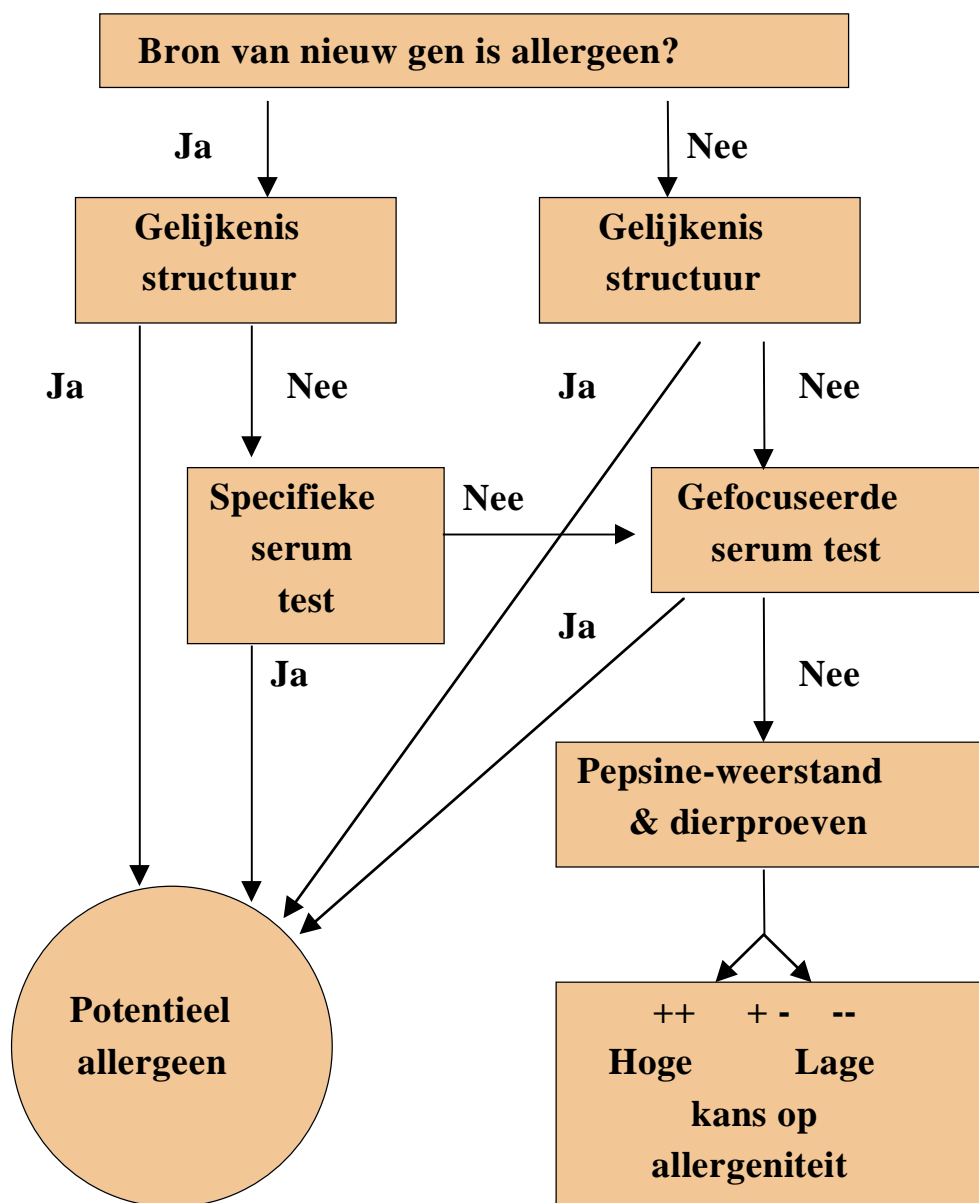
- Bijvoorbeeld: is het nieuwe DNA in het DNA van een bestaand gen opgenomen en verstoort het zo de expressie van dit gen met eventueel onvoorziene gevolgen?
- Voederproeven:
  - Effect van het genetisch gemodificeerde gewas op landbouwhuisdieren, bijvoorbeeld op snelgroeiende mestkuikens.

*Beoordeling van de potentiële allergeniteit*

De introductie van vreemd DNA in GGO's zal vaak leiden tot de vorming van een nieuw eiwit in het GGO, bijvoorbeeld een insectdodend eiwit in GGO-mais. Aangezien alle reeds bekende voedselallergenen eiwitten zijn, vormt de potentiële allergeniteit van nieuwe eiwitten in GGO's één van de belangrijke aandachtspunten bij de veiligheidsbeoordeling (zie ook hoofdstuk 3, Allergie).

In het kader van de voorgenomen internationale harmonisatie van de regelgeving op het gebied van GGO's is door een "Joint FAO/WHO Expert Consultation on Food derived from Biotechnology" in opdracht van de "Task Force on Food Derived from Biotechnology" van de FAO/WHO Codex Alimentarius (FAO/WHO, 2001) een beslisboom opgesteld voor de beoordeling van de potentiële allergeniteit. Deze beslisboom (zie figuur 3.1) is een verfijning van een eerder opgestelde, internationaal erkende beslisboom (Metcalf et al., 1996).

**Figuur 3.1: Beslisboom voor de beoordeling van de potentiële allergeniteit van nieuw geïntroduceerde eiwitten in GGO's (FAO/WHO, 2001)**



In de nieuwe beslisboom (zie figuur 3.1) komen de volgende testen aan bod:

1. Vergelijking van de structuren van het nieuwe eiwit met de structuren van bekende allergenen (ongeacht de bron van het nieuwe gen), met behulp van computerprogramma's.
2. Reactie van het nieuwe eiwit met antisera van patiënten:
  - a) Patiënten die allergisch zijn voor een specifiek allergeen, indien het nieuw geïntroduceerde gen uit dit bekende allergeen stamt;
  - b) Patiënten met allergieën tegen verschillende allergenen, die in redelijke mate verwant zijn aan de bron van het geïntroduceerde gen, wanneer deze bron zelf geen geschiedenis van allergeniteit heeft;
  - c) Vertering van het nieuwe eiwit in gesimuleerd maagsap. Veel voedselallergenen zijn stabiel tegen vertering;
  - d) Dierproeven, bijvoorbeeld in het "Brown Norway" rattenmodel (Atkinson et al., 1996; Atkinson & Meredith, 1998);
  - e) Huidpriktesten en voedingsproeven met medewerking van allergiepatiënten (niet verplicht).

De start van de route, die gaande door de beslisboom gevolgd zal worden, hangt af van hetgeen er bekend is over de allergeniteit van het organisme, waaruit het vreemde, geïntroduceerde DNA afkomstig is. Bij een positieve reactie in één van deze stappen dient het met het nieuwe eiwit gemodificeerde GGO als potentieel allergeen beschouwd te worden.

Potentiële allergeniteit van nieuw geïntroduceerde eiwitten in genetisch gemodificeerde planten is een belangrijk aspect van de risicobeoordeling van deze klasse producten, omdat het risico van overdracht van allergenencomponenten door middel van de moderne biotechnologische methoden toeneemt. Een voorbeeld is het introduceren van 2S albumine uit de paranoot *Bertholetta excelsa* in soya om het methioninegehalte te verhogen. Het transgene eiwit bleek echter reactief te zijn in sera afkomstig van patiënten die allergisch zijn tegen de paranoot (Nordlee et al., 1996). De ontwikkeling van dit type soya is derhalve stopgezet.

Een recent geval van een genetisch gemodificeerde maïsvariëteit, dat een transgene eiwit bevat met mogelijk immunogene eigenschappen, is de zogenaamde "Starlink yellow maize", die in de Verenigde Staten is toegelaten voor diervoedertoepassing. In deze maïsvariëteit is het eiwit Cry9C tot expressie gebracht, dat afkomstig is van *Bacillus thuringiensis* var. *Tolworthi*. Dit eiwit heeft via mutatie een verhoogde resistentie tegen proteases (Lambert et al., 1996). Sporen van dit eiwit zijn onder meer gevonden in taco-omhulsels (CNN, 2000). Gezien de relatieve stabiliteit van het eiwit en het vermogen om in proefdieren een positieve IgE-respons te induceren, kan potentiële allergeniteit niet worden uitgesloten. Na de aankondiging in de media van de mogelijke besmetting van taco's met Starlink maïs, zijn er tientallen meldingen geweest van mensen met klachten over allergische verschijnselen, waarvan er 28 nader onderzocht zijn door de "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) in de Verenigde Staten. Analyse met behulp van een speciaal ontwikkelde test gaf geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van Cry9C-specifieke antilichamen in het serum van deze personen (CDC, 2001). Deze resultaten geven echter geen 100% uitsluitel over de afwezigheid van allergene effecten ten gevolge van blootstelling aan Cry9C. Dit voorbeeld geeft aan dat introductie van nieuwe eiwitten met mogelijk allergene eigenschappen vermeden dient te worden, en dat testsystemen om dit type eiwitten op te sporen verder ontwikkeld moeten worden. Ook laat het incident zien hoe moeilijk het is om een complete scheiding aan te brengen tussen transgene en transgen-vrije voedselproductiestromen. Segregatiesystemen zijn mogelijk, maar kunnen geen nultolerantie garanderen. Het vrijgeven door de US EPA van een GGO-variëteit alleen voor veevoertoepassing is achteraf te betreuren, en onderstreept de noodzaak om te kunnen

beschikken over gegarandeerde segregatiesystemen, bemonsteringsprocedures en matrix-gevoelige detectiemethoden, voordat GMO-producten op de markt worden toegelaten.

#### *Teelt, diervoeder en import*

De veldexperimenten, commerciële teelt en import van GGO's gelden als "introductie in het milieu" van GGO's. Deze introducties worden gereguleerd door EU-Richtlijn 90/220 (EU, 1990). Toegelaten voor commerciële teelt en/of import in de EU onder deze richtlijn zijn inmiddels vier maïslijnen, drie koolzaadlijnen en één sojalin. Voordat goedkeuring kan worden verleend dient onder 90/220 de aanvrager, gewoonlijk de fabrikant van de gewaslijn, een dossier in te dienen. Aan de hand van de dossiergegevens wordt het desbetreffende genetisch gemodificeerde gewas vervolgens beoordeeld op veiligheid voor het milieu, diervoeder en incidentele humane consumptie. Deze beoordeling wordt aanvankelijk uitgevoerd door de lidstaat waarbij het dossier is ingediend en vervolgens wordt het voorgelegd aan de overige lidstaten en een wetenschappelijk comité van de Europese Commissie (zie figuur 3.2).

EU Richtlijn 90/220 is in de Nederlandse wetgeving opgenomen in het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen onder de Wet Milieugevaarlijke stoffen (<http://www.minvrom.nl/minvrom/pagina.html?id=1&goto=1489>). Deze richtlijn zal overigens in 2002 vervangen worden door EU Richtlijn-2001/18 (EU, 2001a). Nieuw aan laatstgenoemde richtlijn is onder meer dat "post market monitoring" verplicht wordt gesteld voor het opsporen van onverwachte langetermijn effecten en dat antibioticaresistentiegenen niet meer worden toegelaten.

Overigens is voor de teelt in de EU van een genetisch gemodificeerd gewas naast toestemming onder EU- Richtlijn 90/220 ook de toelating als variëteit op een "rassenlijst" voor landbouwgewassen noodzakelijk. Een aldus in Nederland toegelaten genetisch gemodificeerd gewas is Chardon LL maïs ("T25 maïs") dat bestendig is tegen het onkruidbestrijdingsmiddel glufosinaat. Het gebruik van dit bestrijdingsmiddel op deze maïs is eveneens toegelaten via een aparte procedure voor bestrijdingsmiddelen.

Toestemming onder EU-richtlijn 90/220 voor de teelt, diervoeder toepassingen en import van GGO-gewassen geldt overigens niet voor voedingsmiddelen. Hiervoor is een aparte toelating nodig (zie hieronder).

#### *Voedingsmiddelen*

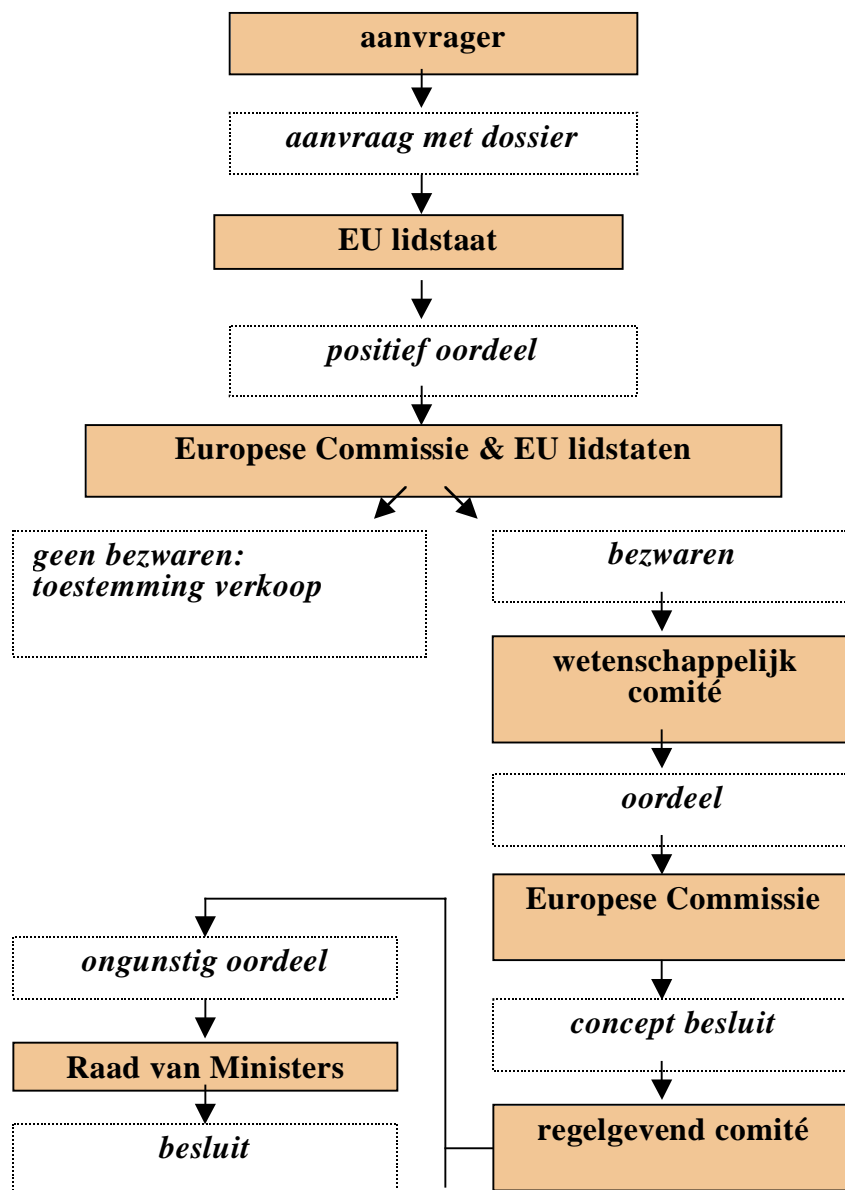
Voor genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen en -ingrediënten bestaat geen specifieke wet. Zij vormen wel een categorie van "nieuwe voedingsmiddelen" die middels EU-verordening 258/97 gereguleerd zijn (EU, 1997). De criteria, waarop de veiligheid van genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen beoordeeld wordt, komen grotendeels overeen met die onder EU-richtlijn 90/220, zij het dat specifiek rekening wordt gehouden met humane consumptie, onder meer de blootstelling aan het gentech-gewas via het dieet. Er zijn twee procedures waarin de aanvraag behandeld kan worden: "notificatie" en "authorisatie" (figuur 3.3). De notificatieprocedure is mogelijk indien de wezenlijke gelijkwaardigheid van het genetisch gemodificeerde product aan een conventioneel product kan worden aangetoond. In andere gevallen zal de "authorisatie"- procedure doorlopen moeten worden. EU-verordening 258/97 is in de Nederlandse Warenwet opgenomen als het Besluit Nieuwe Voedingsmiddelen.

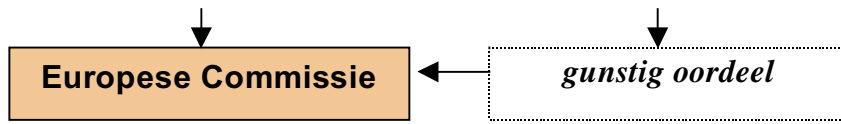


Toegelaten in de EU onder 258/97 zijn tot nu toe maïsproducten en koolzaadolie, beiden via de "notificatie"- procedure. Tevens zijn in Nederland genetisch gemodificeerde sojabonen, maïsproducten en aardappelzetmeel toegelaten, die goedkeuring verkregen voordat de EU-verordening 258/97 in werking trad.

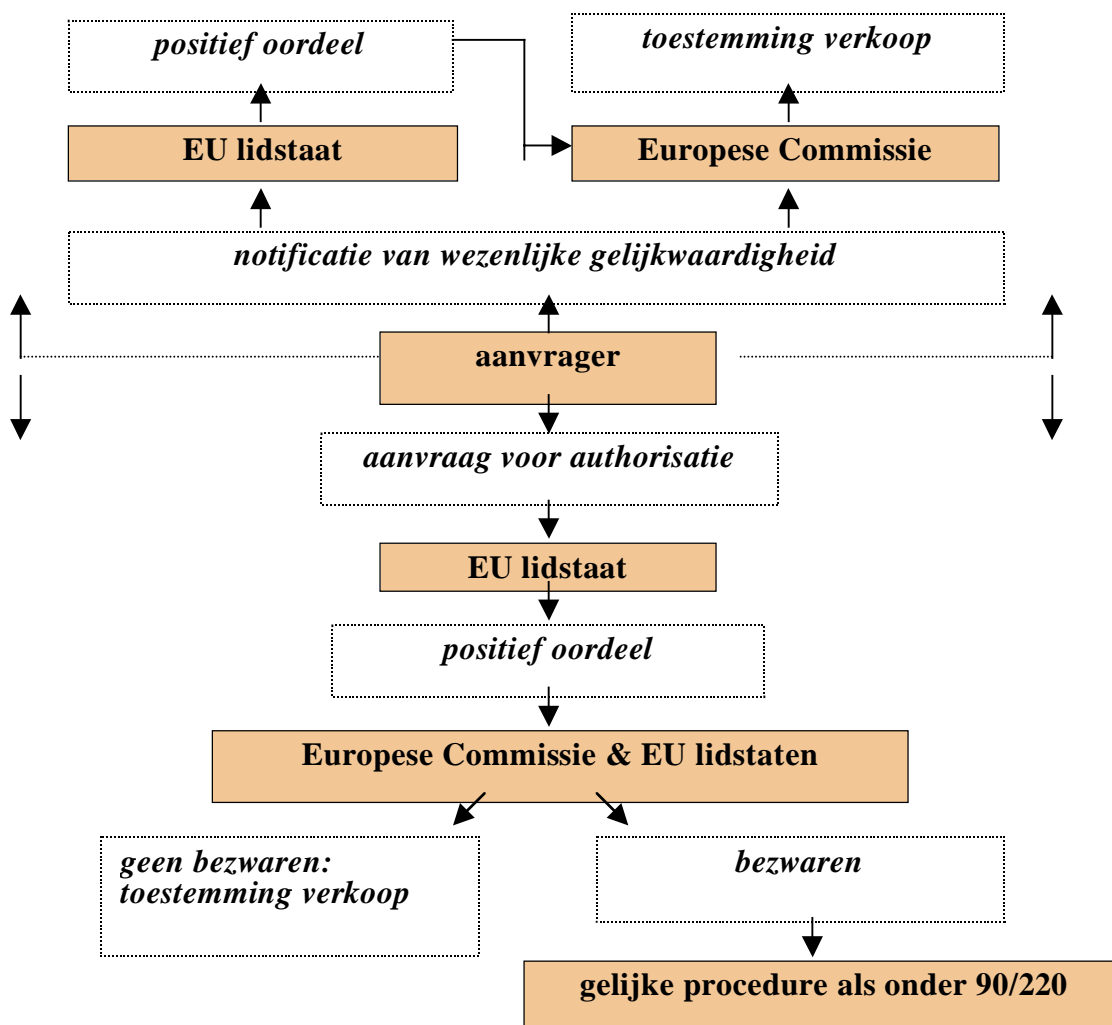
De Europese Commissie heeft onlangs een voorstel gedaan voor een nieuwe verordening die zowel "novel foods" als "novel feeds" bestrijkt. Deze verordening zou de regulering over genetisch gemodificeerd voedsel en veevoer onder 258/97 en 2001/18 vervangen. Nieuw aan het voorstel zijn onder meer de eisen voor "post market surveillance" en opspoorbaarheid van de genetisch gemodificeerde producten. De "notificatie"- procedure zal tevens komen te vervallen.

**Figuur 3.2: Procedure voor de behandeling van een aanvraag voor de teelt, gebruik als diervoeder en import van GGO's onder EU-richtlijn 90/220 (EU, 2001b)**





**Figuur3.3: Procedure voor behandeling van een aanvraag voor toelating van een "Novel Food" onder EU-verordening 258/97 (EU, 2001b)**



### *Ervaringen en vooruitblik*

De gewassen die tot op heden op de markt zijn toegelaten betreffen genetische modificaties, waarbij één of twee nieuwe eiwitten zijn ingebracht. Deze modificaties zijn overwegend van voordeel voor de boer en zaadproducent, zoals respectievelijk een nieuw insectendodend eiwit of mannelijke steriliteit van het gewas. Deze modificaties zijn niet ingrijpend en de niveaus waarin de nieuw geïntroduceerde eiwitten in de plant vóórkomen zijn laag. De hierboven omschreven procedure voor de veiligheidsbeoordeling van de genetisch gemodificeerde organismen is daarom adequaat om de veiligheid van deze producten vast te stellen. Overigens kan absolute veiligheid niet gegarandeerd worden, en zijn deze producten minstens "even veilig als" hun conventionele tegenhangers.

Naar verwachting zullen een aantal toekomstige GGO-gewassen aanzienlijk ingewikkeldere ingrepen hebben ondergaan. Een voorbeeld hiervan is de "gouden rijst", waarbij rijstkorrels dankzij een nieuw geïntroduceerde metabole route in staat zijn om pro-vitamine-A aan te maken dat normaliter niet in rijstkorrels voorkomt. De veiligheidsbeoordeling van dergelijke gewassen zal steunen op dezelfde principes als bij de voorgaande toelatingen. Er zal echter uitgebreider ingegaan worden op details, onder meer met betrekking tot de samenstelling, aangezien de kans op onbedoelde effecten bij complexere genetische ingrepen groter wordt.

### **Niet toegelaten variëteiten**

Voor genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen geldt sinds 1997 de Verordening Nieuwe Voedingsmiddelen en Voedsel ingrediënten. In principe worden er sinds die tijd alleen nieuwe voedselproducten, waaronder producten afkomstig van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's), op de markt gebracht die een veiligheidsbeoordeling hebben gehad en veilig zijn bevonden voor mens en milieu. Voor handhaving van deze regelgeving met betrekking tot GGO's is het noodzakelijk om onderscheid te kunnen maken tussen producten op de winkelschappen die aan deze eis voldoen en producten die ongeautoriseerd op de markt zijn gebracht en dus mogelijk niet (voldoende) veilig zijn voor de consument. De huidige opsporingsmethoden bieden daartoe onvoldoende mogelijkheden. Deze methoden beperken zich tot het aantonen van de aan- of afwezigheid van toegelaten variëteiten en zijn dus niet kwantitatief. De huidige testmethoden zouden uitgebreid dienen te worden met detectiemethoden voor GGO-variëteiten die elders wel zijn toegelaten, maar nog niet in Europa, en met GGO-variëteiten die binnen Europa of elders in ontwikkeling zijn. Dit zal echter lastig te verwezenlijken zijn omdat bedrijven niet snel de benodigde informatie af zullen willen staan, wanneer het product nog in ontwikkeling is of wanneer het product vooralsnog niet op de Europese markt gebracht zal worden. Een andere mogelijkheid is om detectiemethoden te ontwikkelen die niet gericht zijn op de detectie van een enkel transgeen genetisch element of GGO-variëteit, maar een multimethode die meerdere transgene elementen tegelijk kan karakteriseren en zo mogelijk kwantificeren (Kok et al., 2000). Door deze benadering wordt het mogelijk om op basis van de combinatie van gedetecteerde elementen vast te stellen of zich in een bepaald monster uitsluitend toegelaten variëteiten kunnen bevinden of dat er aanwijzingen zijn dat er (tevens) niet-toegelaten GGO-variëteiten in aanwezig zijn (Kok et al., 2000). Het RIKILT werkt op dit moment in opdracht van de Ministeries van VROM, LNV en VWS aan een dergelijke multimethode met behulp van de microarraytechnologie. Om een dergelijke methode zo adequaat mogelijk op te kunnen zetten, blijft het echter zaak om over zoveel mogelijk sequenties van transgene elementen te beschikken, die in genetische constructen gebruikt zijn in genetische modificatie-experimenten wereldwijd. Internationale afspraken en/of gegevensbestanden op dit terrein zullen de voedselveiligheid van nieuwe producten ook in de toekomst (beter) kunnen waarborgen.

### **Onbedoelde effecten**

In planten is men er tot dusver maar in zeer beperkte mate in geslaagd om de plaats van integratie van een genetisch construct in het plantaardig genoom door middel van homologe recombinatie van tevoren te bepalen. In het algemeen vindt integratie "at random" plaats, bij voorkeur in die delen van het genoom waar veel genen gelokaliseerd zijn en waar de transcriptieactiviteit hoog is. Dit maakt de kans op zogenaamde pleiotrope effecten, onbedoelde neveneffecten van de genetische modificatie, relatief groot. Er zijn twee typen pleiotrope effecten te onderscheiden:

- insertionele mutagenese, waarbij er ergens in de bestaande genetische constellatie van genen en regulerende elementen wordt ingebroken, en
- secundaire effecten van het transcriptie- en/of translatieproduct van (de) het ingebrachte gen(en).

In het geval van insertionele mutagenese kan een gen worden onderbroken, waardoor dit gen niet meer tot expressie komt. Dit kan tot ophoping of alternatieve omzettingen elders in de betreffende metabole routes leiden. Een andere mogelijkheid is dat de mutagenese niet rechtstreeks het gen treft maar een genetisch element ("enhancer" of "suppressor") dat de activiteit van een of meerdere genen reguleert. Deze regulerende elementen zijn nog maar in beperkte mate geïdentificeerd. Aanvullend onderzoek op dit terrein is noodzakelijk om aan de hand van karakterisering van de plaats van insertie te kunnen bepalen of het waarschijnlijk is dat er zich onbedoelde neveneffecten van de genetische modificatie zullen voordoen. Een laatste mogelijkheid is dat de insertie plaats heeft in een zogenaamd open leesraam ("open reading frame"), een mogelijk actief gen, en dat de insertie tot gevolg heeft dat er een fusie-eiwit tot expressie komt. Door de snel groeiende kennis van het genoom wordt het in toenemende mate interessant om de plaats van insertie te "sequencen" om dergelijke onbedoelde neveneffecten van de modificatie te detecteren en ook de mogelijke toxicologische consequenties van de mutagenese te kunnen bepalen.

Daarnaast kunnen secundaire effecten van het ingebrachte genetische construct ook leiden tot onvoorziene en onbedoelde veranderingen in het metabolisme (OECD, 1998; WHO, 2000b). Dergelijke effecten kunnen optreden op het niveau van het zogenaamde "messenger RNA" (mRNA), het directe transcriptieproduct van het gen, en op eiwitniveau (Kuiper et al., in druk). Er zijn voorbeelden van RNA dat interfereert met ofwel andere RNA-moleculen ofwel DNA, waarbij voor zover bekend in de meeste gevallen inhibitie optreedt. Hierdoor kunnen opnieuw onvoorziene alternatieve metabole routes ontstaan. Ook het gevormde eiwit kan andere nevenwerkingen bezitten naast de beoogde werking. Dit kan tot op zekere hoogte getoetst worden door bijvoorbeeld de werking van enzymen te onderzoeken aan de hand van verschillende substraten, maar dit zal niet uitputtend zijn en tevens zijn andersoortige werkingen van het eiwit niet uit te sluiten. Door meer inzicht in metabole routes en onderzoek naar structuur-functierelaties zal het op termijn beter mogelijk worden om dergelijke secundaire effecten te kunnen voorzien.

### **"Gene stacking"**

Met "gene stacking" of genstapeling wordt het inbrengen van meerdere transgene elementen in het genoom van bijvoorbeeld een voedingsgewas bedoeld. Met deze term wordt zowel het inbrengen van gencassettes bedoeld als het kruisen van verschillende variëteiten, waarbij nieuwe variëteiten ontstaan die de genetische constructen van beide ouderlijnen bevatten. Gencassettes zijn uitgebreide genetisch constructen met daarin meerdere open leesramen. In het geval van gencassettes biedt de huidige regelgeving voldoende handvatten om daar de veiligheidsbeoordeling op te baseren. Wanneer metabole paden in de plant echter ingrijpend worden gewijzigd door de inbreng van meerdere genen tegelijkertijd, zal de veiligheidsevaluatie van het betrokken gewas meer complex worden in vergelijking tot de merendeels

enkelvoudige modificaties in de gewassen die tot dusver ter beoordeling zijn voorgelegd. De kans dat er pleiotrope effecten op de fysiologie van de plant zullen optreden neemt toe, waardoor het belangrijker wordt om verschillen in het metabolisme van de plant adequaat op te kunnen sporen. Profileringstechnieken bieden hier in de toekomst waarschijnlijk betere mogelijkheden voor dan de huidige enkelvoudige analyses. Deze technieken worden thans op het RIKILT ontwikkeld in het kader van EU-gefinancierd onderzoek. Gevonden verschillen moeten vervolgens worden geëvalueerd met betrekking tot de mogelijke toxicologisch, maar met name ook nutritionele consequenties voor de consument.

Ook wanneer een "gestapelde" variëteit is ontstaan uit een kruising van twee (toegelaten) variëteiten, is de huidige verordening Nieuwe Voedingsmiddelen de basis voor een nieuwe beoordeling van de "gestapelde" variëteit, aangezien het nieuwe kruisingsproduct (vooralsnog) als een nieuwe variëteit wordt beschouwd. Een probleem doet zich echter voor bij de handhaving van deze regelgeving.

De nieuwe generatie GGO-detectiemethoden zal zich richten op de overlapsequentie van het ingebrachte genetische construct met het inherente plantaardige genoom. Wanneer het te onderzoeken monster afkomstig is van een gestapelde variëteit kan de detectiemethode vooralsnog geen onderscheid maken tussen deze variëteit en een monster, waarin de ouderlijnen met de enkelvoudige constructen in min of meer gelijke hoeveelheden gemengd zijn. Voor een goede handhaving van de huidige regelgeving is het nodig dat er in de nabije toekomst wel onderscheid gemaakt kan worden tussen toegelaten, op voedselveiligheid geëvalueerde variëteiten en niet-toegelaten, onbeoordeelde variëteiten (Kleter et al., 2000).

#### **Herbicidenresiduen in genetisch gemodificeerde gewassen**

Een aantal genetisch gemodificeerde gewassen, waaronder het bekende Roundup Ready soja, is door genetische modificatie bestendig gemaakt tegen herbiciden. Deze modificatie vereenvoudigt de onkruidbestrijding, doordat de herbiciden nu over de planten gespoten kunnen worden zonder dat de genetisch gemodificeerde gewassen hiervan hinder zullen ondervinden, terwijl het te bestrijden onkruid hieraan bezwijkt. Verschillende herbicide-resistente, genetisch gemodificeerde gewassen mogen als grondstof voor voeding in de EU gebruikt worden (Tabel 3.1; SANCO, 2000).

Deze gewassen zijn bestendig tegen één van twee herbiciden, te weten glyfosaat (handelsnaam onder andere Roundup) en glufosinaat (handelsnaam onder andere Liberty, Finale). In Nederland is bijvoorbeeld het herbicide glufosinaat (Liberty) toegelaten voor gebruik op genetisch gemodificeerde herbicide-resistente maïs

**Tabel 3.1: In Nederland toegestane voedingsmiddelen afkomstig van herbiciden-resistente GGO-gewassen**

<b>Product</b>	<b>Code</b>	<b>Herbicide</b>	<b>Overige GGO kenmerken</b>	<b>Firma</b>
Koolzaadolie	Topas 19/2	Glufosinaat	Hybride systeem	Aventis
Koolzaadolie	MS1 x RF1	Glufosinaat	Hybride systeem	Aventis
Koolzaadolie	MS1 x RF2	Glufosinaat		Aventis
Koolzaadolie	Falcon GS40/90	Glufosinaat		Aventis
Koolzaadolie	Liberator L62	Glufosinaat		Aventis

Koolzaadolie	GT73	Glyfosaat		Monsanto
Maïsproducten	T25	Glufosinaat		Aventis
Maiproducten	Bt176	Glufosinaat	Insect-resistentie	Novartis
Maïsproducten	Bt11	Glufosinaat	Insectresistentie	Novartis
Soja	GTS40-3-2	Glyfosaat		Monsanto

Door de nieuwe toepassing van deze herbiciden op groeiende gewassen, zou het residupatroon in voedingsmiddelen, die uit deze gewassen bereid worden, zich om de volgende redenen kunnen wijzigen:

- Door direct op de planten te spuiten in plaats van gericht tussen de planten om het onkruid te bestrijden zou een toename van residuen in de plant kunnen optreden;
- Het residupatroon kan zich wijzigen door een veranderd scala aan herbiciden dat toegepast wordt in de landbouw. Het verbruik van glyfosaat is bijvoorbeeld in de sojateelt in de Verenigde Staten, waar glyfosaat-resistente soja op grote schaal wordt geteeld, aanzienlijk gestegen, terwijl het verbruik van andere herbiciden gedaald is;
- Het metabolisme van het herbicide in een genetisch gemodificeerd gewas kan tevens tot een veranderd patroon van residuen in het voedsel leiden. Zo is waargenomen dat het niveau van de residuen van aminomethylfosfonozuur (AMPA), een metaboliet van glyfosaat, toenam in genetisch gemodificeerde glyfosaat-resistente maïs ten opzichte van het niveau van glyfosaat-gevoelige maïs (JMPR, 1997b).

De herbiciden, die ingezet kunnen worden voor onkruidbestrijding in herbicidenresistente gewassen, worden echter ook ingezet op gewassen die gevoelig zijn voor de herbiciden (dus niet de genetisch gemodificeerde gewassen), echter als "loofdoder", "droogmiddel" of "desiccant". Hierbij worden de herbicidegevoelige gewassen vlak voor de oogst bespoten, zodat de plant afsterft en uitdroogt waardoor de oogst vergemakkelijkt wordt. Glufosinaat mag bijvoorbeeld in Nederland worden ingezet als loofdoder voor aardappelen. Glyfosaat mag worden ingezet als droogmiddel op granen, erwten en bonen kort voor hun oogst en als onkruidbestrijdingsmiddel op reeds (afge)dood aardappelloof.

Bij de toelating van bestrijdingsmiddelen, hetgeen in Nederland door het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen wordt behartigd, wordt rekening gehouden met de veiligheid van de residuen, die door de toepassing van de herbiciden in de specifieke gewassen achter blijven.

De huidige inname van glyfosaat en glufosinaat is binnen de veiligheidsgrenzen. De toxicologie en het vóórkomen in voedsel van beide herbiciden, alsmede van de metabolieten die hieruit in planten gevormd worden, is door de "Joint Meeting on Pesticide Residues" (JMPR), een deskundigencomité van de FAO-WHO, geëvalueerd (JMPR, 1994a,b; JMPR, 1997a,b; JMPR, 1998; JMPR, 1999). Tevens is een ADI berekend a) voor glufosinaat en metabolieten à 1,2 mg per dag per persoon (60 kg), en b) voor glyfosaat en metabolieten à 18 mg per dag per persoon (60 kg). De geschatte dagelijkse inname via voedsel ligt beneden deze veiligheidsgrenzen. De inname van glufosinaat is geschat op 0,1426 mg per dag, voornamelijk door het eten van aardappelen (JMPR, 1999). Het exacte getal voor de inname van glyfosaat wordt niet vermeld, maar een recente review noemt een "worst case" inname van 0,1428 mg per dag per persoon (60kg) (Williams et al., 2000).

Deze geschatte innames zijn een overschatting, omdat bijvoorbeeld bij de berekening de residugehalten in het rauwe product worden gebruikt. In werkelijkheid kunnen deze wellicht

aanzienlijk lager blijken te liggen door de verwerking van agrarische grondstoffen tot producten. Zo kon bijvoorbeeld glufosinaat niet meer worden aangetoond in koolzaadolie en suiker bereid uit met glufosinaat bespoten genetisch gemodificeerde koolzaad en suikerbiet (JMPR, 1998). Dit zelfde gold voor glyfosaat in maïsolie en -zetmeel van met glyfosaat bespoten genetisch gemodificeerde maïs (JMPR, 1997b).

Daarnaast dient men herbicidengebruik in breder perspectief te beschouwen. Herbicidenresistentie van landbouwgewassen kan ook via "conventionele" technieken, zoals het opzettelijk veroorzaken van mutaties, verkregen zijn. Voorbeelden hiervan zijn de imidazolinon-resistente "Smart Canola" koolzaad, dat in Canada op grote schaal geteeld wordt, en sulfonylureum-resistente soja. Voor de laatstgenoemde bestaat een "Identity Preservation" programma in de Verenigde Staten, waarin deze als "GGO-vrije" soja via een aparte keten vanaf zaadverhandelaar tot sojaverwerkend bedrijf verhandeld wordt.

Een groot aantal grondstoffen voor voedingsmiddelen wordt van overzee geïmporteerd en kan afkomstig zijn van herbicidenresistente gewassen. Het valt hierbij niet uit te sluiten dat de desbetreffende herbiciden voor gebruik op het specifieke gewas nog niet voor veiligheid zijn beoordeeld in Nederland, de EU, of internationaal verband (Codex alimentarius). Daardoor kan het voorkomen dat evenmin MRL's voor toepassing op specifieke gewassen zijn vastgesteld. De mogelijke gevolgen van de teelt van herbicidenresistente gewassen in exportgebieden voor de residuniveaus en metabolietpatronen van herbiciden in door Nederland of de EU geïmporteerde voedingsmiddelen en grondstoffen verdient daarom aandacht. Wellicht zou men hierin de beoordelingen van de herbiciden door de exporterende landen kunnen betrekken.

### **3.4 Langetermijneffecten van nieuwe voedingsmiddelen**

Het opsporen van mogelijke langetermijneffecten van (nieuwe) voedingsmiddelen is een actueel onderwerp van discussie. De recent gehouden "Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods derived from Biotechnology" (FAO/WHO, 2001) merkt op dat hierover in het algemeen zeer weinig bekend is voor welk voedingsmiddel dan ook, en dat er verder complicerende factoren zijn zoals een grote genetische variatie bij de bevolking, zodat sommige individuen een groter gevoeligheid bezitten dan anderen voor voedselgerelateerde effecten. Monitoring van ziekten die eventueel dieetgerelateerde zijn wordt wel wenselijk geacht, hoewel men zich moet realiseren dat chronische negatieve gezondheidseffecten vaak multifactorieel van origine zijn, en dat niet-gericht epidemiologisch onderzoek waarschijnlijk zulke effecten niet identificeert tegen een algemene achtergrond van negatieve effecten van conventionele voedingsmiddelen. Experimentele studies ("randomised control"), bieden mits goed uitgevoerd de meeste kansen op succes. "Post Marketing Surveillance" (PMS) kan afhankelijk van het type product, de rol ervan in het dieet en de traceerbaarheid/labeling ervan bijdragen aan het opsporen van mogelijke schadelijke effecten van nieuw geïntroduceerde voedingsmiddelen op de markt. PMS kan specifieke vragen beantwoorden over inname en veranderingen in de nutritionele status van de consument en het (niet) optreden van specifieke negatieve effecten, zoals blijkt uit "post-marketing monitoring" van aspartaam en Olestra (Kuiper et al., in druk). Verdere ontwikkeling van meet- en rapporteringssystemen is van groot belang om met name niet voorziene schadelijke effecten of veranderingen in de nutritionele status van de consument op te sporen.



## 4 Nieuwe productie- en conserveringsmethoden

### 4.1 Nieuwe productiemethoden

Gemaksvoeding, waaronder kant-en-klaar maaltijden, heeft een groeiend aandeel in het dieet, onder andere van bevolkingsgroepen die weinig tijd voor etensbereiding hebben en in staat zijn hiervoor extra geld te spenderen. Daarnaast verwacht ook de horeca toenemend van kant-en-klaar maaltijden gebruik te zullen maken vanwege het personeelstekort in deze sector. In haar advies over voedselinfecties kon de Gezondheidsraad (2000a) nog geen conclusies trekken over de effecten van deze trend op de voedselveiligheid.

De fabrikant van kant-en-klaar maaltijden dient middels GMP en HACCP de hygiëne van zijn producten te kunnen waarborgen. Hiervoor is door TNO Voeding de "hygiëncode voor productie, distributie, verkoop van lang houdbare gepasteuriseerde maaltijden" ontwikkeld. Nederlandse kant-en-klaar maaltijden bevatten geen of nauwelijks ziekteverwekkende bacteriën in een onderzoek van de Consumentenbond in 1996, hoewel sommige maaltijden meer van alle bacteriën tezamen bevatten dan de hygiëncode toelaat (Van Egmond & Labrijn, 1996). Deze producten vragen tevens om strikte bewaar- en transport- condities (Gezondheidsraad, 2000a). Sommigen van de door de Consumentenbond onderzochte kant-en-klaar maaltijden (50 %) en door de traiteur bereide, kant-en-klare pastasalades (30 %) werden bij te hoge temperaturen bewaard (Consumentenbond, 1996, 2000).

### 4.2 Nieuwe conserveringsmethoden

#### *Inleiding*

Door een toenemende vraag naar verse en minimaal bewerkte en geconserveerde producten worden door de industrie nieuwe verwerkingsprocessen en conserveringsmethoden toegepast. Deze technisch innovaties leiden vaak tot een verbeterde smaak, textuur en een verlenging van de houdbaarheid, maar kunnen ook nieuwe risico's met zich mee brengen. Het is niet bekend welke invloed deze processen hebben op de samenstelling van de microbiële flora, die in of op het product aanwezig is. Door het niet of gedeeltelijk afdoden van de bacteriepopulatie kan er een selectieve werking uitgaan naar micro-organismen met een verhoogde stressrespons, welke vaak ook virulenter zijn. Recent onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat stressadaptatie bij pathogene micro-organismen samenhangt met een genetisch mechanisme, dat grampositieve en -negatieve bacteriën in staat stelt om zich aan te passen aan een vijandige omgeving (zie ook paragraaf 2.2). Pathogene micro-organismen zoals *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* en *E.coli* kunnen bijvoorbeeld in een lethale pH-omgeving overleven, wanneer eerst een stressadaptatie bij een sublethale pH heeft plaats gevonden. Dit houdt in dat deze geadopteerde pathogenen zowel in een zuur als gefermenteerd product beter kunnen overleven. Deze ontdekking kan belangrijke gevolgen hebben voor de veiligheid van bepaald voedingsmiddelen. Tevens worden door de vernieuwde proces- en bewaarstechnieken secundaire barrières verlaagd, waardoor producten afhankelijker worden van gekoelde opslag en psychotrope pathogene organismen zoals *Listeria*, *Yersinia* en *Aeromonas* mogelijk kunnen uitgroeien (Abee & Wouters, 1999; Gahan & Hill, 1999; Zink 1997). Om het risico op listeriose zoveel mogelijk te beperken adviseert de FDA in de Verenigde Staten sedert kort om gekoelde kant- en klaar maaltijden en andere bederfelijke voorgedroogde voedingsmiddelen niet tot de uiterste houdbaarheidsdatum te bewaren, maar zo snel als mogelijk te gebruiken.

#### *Voedseldoorstraling*

Voedseldoorstraling, mits uitgevoerd onder "Good Manufacturing Practice" (GMP)-condities, kan beschouwd worden als een veilige en effectieve methode voor de conservering van vet- en eiwitarme voedingsmiddelen zonder schadelijke gezondheidseffecten en met minimale effecten op de voedingswaarde en smaak (IFST, 1999). Voedseldoorstraling verlaagt de gehalten van sommige vitamines in het product, maar deze afname is vergelijkbaar met die van ingeblikt voedsel (WHO, 1994). Voedseldoorstraling is in Nederland wettelijk geregeld middels het Warenwetbesluit Doorstraalde Waren. Hierin is onder andere vastgelegd dat doseringen van 1 tot 10 kGy toegestaan zijn, afhankelijk van het type voedingsmiddel. Tevens vermeldt dit besluit de voedingsmiddelen waarvoor doorstraling is toegestaan. Doorstraling kan slechts geschieden in erkende instellingen (ook in het buitenland voor geïmporteerde producten). Doorstraling dient voor één van de volgende doeleinden:

- Eliminatie van ziektekiemen;
- Tegengaan van voedselbederf;
- Voorkomen van uitlopen, rijping, kieming van plantaardig voedsel;
- Vernietiging van gewasschadelijke organismen (o.a. insecten).

Deze wetgeving is conform de EU-richtlijn 1999/2. Voorlopig is het binnen de EU toegestaan dat een lidstaat zelf bepaalt welke voedingsmiddelen doorstraald mogen worden. Binnenkort zal echter een lijst worden ingevoerd in het kader van EU-richtlijn 1999/3, die door de lidstaten zal worden aangehouden. Tot dusver zijn tot deze lijst alleen gedroogde kruiden en specerijen toegelaten, terwijl het "Scientific Committee on Food" van de Europese Commissie verscheidene andere voedingsmiddelen voor opname in deze lijst heeft aanbevolen (SANCO, 2001).

In haar advies betreffende voedselinfecties beveelt de Gezondheidsraad (2000a) tevens aan om doorstraling te stimuleren als extra behandeling voor decontaminatie van rauw vlees.

Het Warenwetbesluit Doorstraalde Waren schrijft voor dat doorstraling van voedsel geen gevaar voor de volksgezondheid mag opleveren. Tevens mag doorstraling alleen worden toegepast om ziekte-, bederf- en gewasschade veroorzakende organismen te elimineren óf om voortijdige rijping, kieming en uitlopen te voorkomen. Mochten er nieuwe risico's met doorstraling van voedsel verbonden zijn, dan zou doorstraling dus niet toegestaan kunnen worden in Nederland.

Om tegemoet te komen aan de vraag naar volkomen steriele voedingsmiddelen voor bepaalde risicogroepen, zoals individuen met een verzwakt immunologisch systeem, heeft de "Joint FAO/IAEA/WHO Study Group on High Dose Irradiation" (WHO, 1998) mogelijke nieuwe risico's van doorstraling met doseringen hoger dan 10 kGy onderzocht. De groep concludeerde dat hoge dosis doorstraling onder GMP en "Good Irradiation Practices" (GIP) gelijkwaardig is ("substantial equivalence") aan conventionele thermische processen voor voedselconservering. Wel verdient de hoge dosis doorstraling van producten met een pre-steriele (plastic) verpakking nader veiligheidsonderzoek, omdat hierbij vluchtige verbindingen vrijkomen die in het product kunnen migreren (Welle et al., 2000).

Ondanks dat er vanuit wetenschappelijk oogpunt veel te zeggen is vóór voedseldoorstraling, zijn de sentimenten bij het publiek ten aanzien van deze techniek over het algemeen minder positief. Hiermee moet bij de toepassing van voedseldoorstraling rekening worden gehouden.

#### *"Pulse Electric Field" conservering*

"Pulse Electric Field" (PEF) en "Electric Magnetic Pulse" (EMP) zijn nieuwe, veelbelovende, niet-thermische verwerkingstechnieken voor de conservering van vloeibare voedingsmiddelen.

Ten opzichte van de klassieke thermische conservering (60-140 °C) voorkomt "koude" conservering (pasteurisatie bij kamertemperatuur) een aantal niet gewenste fysische en chemische veranderingen in het product, zoals behoud van kleur, smaak en voedingswaarde (Barbarosa-Cánovas & Zhang, 2001). De technologie is nog volop in ontwikkeling en de werkingsmechanismen voor zowel de antimicrobiële activiteit als het inactiveren van bepaalde enzymen zijn deels nog onopgehelderd (Yeom & Zhang, 2001; Harrison et al., 2001) en niet vergelijkbaar met de klassieke thermische conservering (Lelieveld et al., 2001). Een voorbeeld hiervan is dat een klassieke pasteurisatie het enzym alkalische fosfatase in melk volledig inactieveert, terwijl met PEF slechts onvolledige enzymremming optreedt. Hierdoor is rauwe melk moeilijk te onderscheiden van PEF-behandelde melk.

De zo noodzakelijke fundamentele kennis die nodig is om deze nieuwe conserveringstechnieken voldoende betrouwbaar te beoordelen, is echter nog maar zeer ten dele aanwezig. Voor een geïntegreerde veiligheidsbeoordeling is het nodig dat onderzoek wordt uitgevoerd met betrekking tot mogelijke nieuwe risico's ten gevolge van:

- onvolledige enzym-inactivering en veranderingen in productsamenstelling;
- electrochemische reacties en veranderingen in de inhoudsstoffen;
- effectiviteit, specificiteit en werkingspectrum ten aanzien van pathogenen (resistentie?);
- horizontale gen (RNA, DNA)-overdracht tussen deels beschadigde micro-organismen;
- veiligheid van vrijkomende microbiële inhoudsstoffen inclusief allergenen, en
- zware metalen door een corroderende elektrode.

Lelieveld en medewerkers (2001) bijvoorbeeld verwijzen naar RIKILT-onderzoek waaruit blijkt dat PEF onder meer proteases in tomatensap niet remt, waardoor significante modificaties optreden in het profiel van inhoudsstoffen (o.a. aminozuren en suikers). Ook dienen matrixeffecten (viscositeit dichtheid, elektrische weerstand) en effectiviteit van de nieuwe conserveringsprocessen (PEF, HHP) nader te worden onderzocht.

#### *Hoge druk pasteurisatie*

Een betrekkelijk jonge techniek van voedselconservering is Hoge Druk Pasteurisatie ("High Hydrostatic Pressure", HHP), waarbij producten in een watergevuuld vat aan duizenden atmosferen (honderden megapascal) druk worden blootgesteld. Door deze hoge druk worden de membranen van micro-organismen, die zich in het product bevinden, lek gemaakt zodat deze geëlimineerd worden. Deze techniek wordt in Japan reeds commercieel toegepast, onder ander voor vruchtenjams. Onlangs is in de EU de hoge druk behandeling van fruit toegestaan (Europese Commissie, 2001).

Het is echter lastig gebleken om bacteriële sporen te elimineren met behulp van deze techniek. De sporen van sommige bacteriën, zoals die van de pathogene bacterie *Clostridium botulinum*, blijken zeer resistent te zijn tegen hoge druk (500-1000 MPa). Aanpassing van de hoge druk behandeling, namelijk hoge druk onder verhitting, hoge druk na toevoeging van specifieke additieven, of alternerend hoge en lage druk, leidde in experimenten tot een hogere eliminatie van sporen (Farkas & Hoover, 2001; FDA, 2000; Krebbers et al., 2001). Echter, de voorgeschiedenis van de sporen, zoals hittebehandeling, kan hun resistentie tegen hoge druk aanzienlijk versterken (Farkas & Hoover, 2001). De effectiviteit van een hoge druk behandeling tegen bacteriële sporen laat zich dus moeilijk voorspellen. In haar advies over voedselinfecties noemt tevens de Gezondheidsraad (2000a) hoge druk pasteurisatie en hoge druk sterilisatie als milde conserveringstechnieken, waarbij potentieel nieuwe microbiologische bedreigingen kunnen ontstaan. De microbiologische veiligheid dient men dus grondig in overweging te nemen bij een eventuele toelating van deze technologie. Tevens lijkt deze technologie door de operationele risico's (zeer hoge drukken) zelfs riskanter dan conventionele conserveringstechnieken, zoals hoge-temperatuur behandeling.

*Minimaal bewerkte levensmiddelen (CO<sub>2</sub>-verpakking en bioconservering)*

In alle EU-lidstaten is er een sterke toename van "Minimaal Bewerkte Levensmiddelen", die gedefinieerd worden als voedingsmiddelen verwerkt bij temperaturen tussen 0 - 100° C met gekoelde opslag en distributie, een wateractiviteit hoger dan 0,85 en met een pH-waarde groter dan 4,5. Mogelijke risico's in voedselketens worden momenteel geïnventariseerd en zijn deels nog onbekend.

Een recente trend in de voedselconservering is de toepassing van milde technieken, zoals natuurlijke antimicrobiële verbindingen en het verpakken onder gewijzigde gascondities (verlaging O<sub>2</sub>/verhoging CO<sub>2</sub>). (Bennik, 1997). Doel is de verlenging van de houdbaarheid van het product en de remming van de uitgroei van de endogene microbiële bederfflora.

Hygiënische omstandigheden tijdens teelt en verwerking zijn onontbeerlijk, evenals het gebruik van bacteriocines en/of bacteriocine-producerende stammen (bioconservering).

Daarnaast meldt Bennik (1997) dat bacteriocines niet geschikt zijn als enige barrière tegen de groei van pathogenen. De kennisvragen en onderzoeksbehoeften ten aanzien van het geïdentificeerde risico zijn als volgt te rubriceren:

- vergroting van de kennis over de groei van psychotrope stammen onder gewijzigde gascondities;
- gebruik en ontwikkeling van veilige bacteriocines met verbeterde antimicrobiële eigenschappen;
- opheldering van de mechanismen van celdood, en
- invloed matrixeffecten (pH, temperatuur).

## 5 Aspecten met betrekking tot de voedselproductieketen

### 5.1 Inleiding

De voedselveiligheid van producten bestemd voor menselijke consumptie wordt door een veelvoud van factoren bepaald. Ook datgene wat aan dieren wordt opgevoerd blijkt van invloed te kunnen zijn op de veiligheid van eetbare producten van dierlijke oorsprong. Echter, van lang niet alle factoren is de invloed precies in te schatten, terwijl het bestaan van andere factoren wellicht nog niet eens bekend is. Factoren als globalisering, ketengedrag van stoffen, voortschrijdend inzicht op voedselveiligheidstechnisch gebied, veranderende productiemethoden in zowel kwaliteit en kwantiteit spelen een rol.

### 5.2 Incidenten in oude en nieuwe productieketens

Veel van de in Nederland geconsumeerde voedingsmiddelen worden aangevoerd uit landen binnen en buiten Europa. Dit geldt met name ook voor diervoedergrondstoffen. Dit zijn vaak restproducten van primaire producten zoals pindaolie, kokosolie, katoenzaad en citrusconcentraten. Veelal blijken deze producten vóór of na de oogst (bijvoorbeeld door slechte opslag) besmet te zijn geraakt met mycotoxinen. Bekende voorbeelden zijn aflatoxinen in pinda's en kopra. Bij kopra valt dit te voorkomen door het tijdig drogen van de kokosnoten, hetgeen ook vereist is voor het verwijderen van het vlees uit de schalen. Het probleem tijdens het drogen is echter dat dit veelal op open vuurtjes gebeurt, waarbij allerlei bestanddelen uit de rook, waaronder carcinogene PAK's, in het kokosvlees worden opgenomen. Anders dan bij aflatoxinen komen de meeste PAK's vervolgens in de kokosolie terecht en vormen daarmee vooral een probleem voor de plaatselijke bevolking. Behandeling met actieve kool kan de gehalten in de olie reduceren. Restanten van de PAK's blijven achter in de kopra die vervolgens via verwerking in veevoer kunnen leiden tot residuen in dierlijke producten. Helaas zijn er weinig gegevens beschikbaar voor landbouwhuisdieren met betrekking tot de afbraak, accumulatie en overdracht van residuen (waaronder mogelijk reactieve metabolieten van PAK's) naar bijvoorbeeld melk. Drogingprocessen zijn mogelijk ook verantwoordelijk voor verhoogde dioxinegehalten in gedroogd gras, zoals ontdekt in 1999.

Het gebruik van verontreinigde kalk voor droging en pH-verhoging van citruspulp leidde in 1998 tot de Braziliaanse citruspulpaffaire. Citruspulp, een restproduct van de citrussapproductie, raakte verontreinigd met zeer hoge gehalten aan dioxines doordat gebruik werd gemaakt van een afvalpartij kalk afkomstig uit de productie van polyvinylchloride (PVC). Het probleem werd in Zuid-Duitsland ontdekt aan de hand van verhoogde melkgehalten (Malisch, 1999).

In 1999 leidde fraude met Indonesische palmolie tot besmetting met dieselolie en daarmee PAK's. Tijdens het transport werd een deel van de palmolie vervangen door dieselolie. Tijdens de destillatie van de olie in Nederland leidde verdere concentrering tot sterk verhoogde gehalten in vetzuren bestemd voor diervoeders.

De grootste crisis in recente jaren was ongetwijfeld de Belgische dioxinecrisis (zie ook paragraaf 2.4). Besmetting van 60-80 ton plantaardig vet met minstens 150 liter PCB's, besmet met zo'n 1 gram dioxines, leidde tot zeer hoge gehalten (> 1000 pg TEQ/g vet) aan dioxines in eieren, kippe- en varkensvlees (Bernard et al., 1999; Larebeke et al., 2001). Recycling (rendering) van slachtafval van geslachte dieren leidde tot een verdere verspreiding van de contaminatie. Alhoewel het voer reeds in januari 1999 zorgde voor een reductie in het

uitkomstpercentage van broedeieren, werd pas eind april 1999 de oorzaak ontdekt. Door de zeer late detectie van het probleem was er sprake van een enorme verspreiding van de contaminatie en bleek het noodzakelijk om alle producten te controleren op dioxines en/of PCB's. De ware bron van deze besmetting is nog steeds niet met zekerheid vastgesteld, maar vermoedelijk was er sprake van besmetting van afvalvetten met PCB-olie. Doordat er geen actief beleid is voor het opruimen van PCB's, speelt de vraag of herhaling absoluut uitgesloten kan worden. Dit geval toont tevens de kwetsbaarheid aan van een keten die gericht is op het grootschalig hergebruik van grondstoffen.

### **5.3 Veranderd consumentengedrag en globalisering**

De consument wil makkelijke en minimaal bewerkte producten met minder conserveermiddelen zoals zout en suiker (Collins, 1997; Zink, 1997). Hierdoor zijn momenteel meer bederfelijke producten op markt. Van de consument vereist dit meer kennis op het gebied van het hygiënisch bewaren en bereiden van voedsel. Het blijven uitoefenen van traditionele eetgewoontes in een nieuwe leefomgeving met een ander "microbieel" klimaat zou mogelijk kunnen leiden tot een verhoogd risico op het uitgroeien van ziektekiemen.

Toerisme en migratie hebben tot gevolg dat ziektekiemen op plaatsen worden geïntroduceerd waar ze van origine niet vóórkomen (WHO, 1997a). Als gevolg van toerisme en migratie kunnen ziektekiemen, die al geruime tijd in een bepaald gebied waren uitgebannen weer opnieuw hun kop opsteken, zoals in het geval van tuberculose.

Voeding wordt steeds vaker op zeer grote schaal geproduceerd en verhandeld over een groot gebied. Sporadische optredende infecties kunnen een enorme omvang aannemen. Vervolgens vinden uitbraken plaats volgens een heel ander scenario. Vroeger waren uitbraken geconcentreerd binnen een beperkt gebied, maar nu zijn uitbraken verspreid en diffuus, waardoor ze minder snel worden gedetecteerd. Het produceren van voedsel op grote schaal heeft tot gevolg dat grote partijen ruwe producten of primair voedsel worden samengevoegd. Door het creëren van dergelijke ecologische niches wordt de kans vergroot tot uitgroei van bepaalde micro-organismen.

### **5.4 Grondstof- en halffabrikaatstromen**

#### *Organisatie van de keten*

Recente ontwikkelingen in de vleessector (zoals BSE) laten duidelijk zien dat door voortschrijdende inzichten in de (medische) wetenschap nieuwe voedselveiligheidsrisico's worden onderkend. Dergelijke nieuwe risico's hebben grote invloed op de organisatie van de keten. In het voorbeeld van de BSE-crisis ontstaat door het (vooralsnog tijdelijke) verbod op het gebruik van diermeel een grote vraag naar onder andere sojaschroot en aardappeleiwitten. In deze sector gaat het al gauw om bulkgoederen in grote volumes. Voor aardappeleiwitten ontstaat nu een nieuwe afzetmarkt waarbij de handelsvolumes van een andere orde zijn dan waarmee men voorheen werd geconfronteerd. Dergelijke veranderingen vragen om aanpassingen van kwaliteitssystemen. Ook in dit verband spelen natuurlijke toxinen (zoals solanidine glycosides in nieuwe aardappelrassen) mogelijk een rol (zie ook paragraaf 2.6).

#### *Transparantie*

Uit gegevens verstrekt door het Productschap Diervoeder blijkt dat de invoer van bepaalde diervoedergrondstoffen steeds afkomstig is uit een selecte groep van landen. Zo blijkt maïsglutenvoer hoofdzakelijk uit de Verenigde Staten te komen en tapioca uit Thailand.

Verder blijken vooral tarwe en maïs belangrijke ingrediënten voor diervoeders, hoofdzakelijk afkomstig te zijn uit Frankrijk en Duitsland. De op de wereldmarkt aangekochte diervoedergrondstoffen worden via enkele havens (met name Rotterdam) de EU ingevoerd. De grondstoffenmarkt binnen de EU kenmerkt zich door het feit dat partijen grondstoffen op verschillende plaatsen en in verschillende mate met elkaar gemengd (kunnen) worden en ook weer (kunnen) worden gesplitst. Er is geen sprake van een centrale locatie zoals een overslaghaven. Ook de wijze van transport is erg heterogeen. Hoewel in zekere mate voldaan wordt aan bepaalde kwaliteitsnormen (bijvoorbeeld gezonde handelskwaliteit) zal niet altijd onweerlegbaar duidelijkheid verschaft kunnen worden omtrent de herkomst en authenticiteit van een bepaalde partij.

#### *Internet*

In de nabije toekomst zullen steeds meer producten besteld kunnen worden via het internet. In eerste instantie zal het gaan om vitamines en andere voedingssupplementen, maar dit kan gemakkelijk evolueren naar andere producten. In ieder geval zal sprake zijn van zeer heterogene ketens (veel verschillende leveranciers en veel verschillende afnemers), waarvan de eerste schakel veelal zal liggen in de Derde Wereld. Het zal daarbij niet gemakkelijk zijn om een inschatting te maken van de lokale productiewijze en productieomstandigheden en de gebruikte grondstoffen.

#### *HACCP*

Risico's voor de volksgezondheid kunnen voor een (belangrijk) deel worden ondervangen wanneer een zogenaamd HACCP-systeem wordt gehanteerd, waarbij HACCP staat voor "Hazard Analysis of Critical Control Points". Door implementatie in de nationale wetgevingen van artikel 5 van EU-richtlijn 93/43 zijn de EU-lidstaten verplicht een (vorm van een) HACCP-systeem verplicht te stellen voor de betreffende bedrijven in de levensmiddelensector (per 1998). In artikel 3 lid 2 wordt omschreven wat daaronder moet worden verstaan:

"Levensmiddelenbedrijven moeten elke aspect van hun werkzaamheden identificeren dat bepalend is voor de voedselveiligheid en ervoor zorgen dat passende veiligheidsprocedures worden vastgesteld, toegepast, gehandhaafd en herzien op basis van de navolgende beginselen, die zijn gehanteerd voor de ontwikkeling van het HACCP systeem:

- analyseren van de potentiële risico's voor levensmiddelen bij een handeling in een levensmiddelenbedrijf;
- nagaan op welke punten tijdens die handelingen zich risico's voor levensmiddelen kunnen voordoen;
- besluiten welke van de geïdentificeerde punten kritisch zijn voor de voedselveiligheid (de kritische punten);
- omschrijven en ten uitvoer leggen van doeltreffende controle- en bewakingsprocedures op die kritische punten, en
- op gezette tijden, en telkens wanneer de handelingen in het levensmiddelenbedrijf worden gewijzigd, opnieuw bezien van de analyse van de risico's voor levensmiddelen, de kritische controle- en bewakingsprocedures.

In een stimulans voor de invoering van HACCP-systemen wordt voorzien door het opzetten van gidsen voor goede hygiënepraktijken. Echter, elke lidstaat is vrij te bepalen aan welke specifieke eisen een dergelijk systeem moet voldoen. Verder bleek bij een onderzoek, dat (n.a.v. artikel 5 van EU-richtlijn 93/99) werd verricht door diensten van de Europese Commissie naar de controle op geïmporteerde levensmiddelen van niet-dierlijke oorsprong, onder andere dat de invoering van HACCP-systemen sterk vertraagd was in de diverse lidstaten en dat vooral het midden- en kleinbedrijf sterk achterliep. Ook was de samenwerking

van de controlerende autoriteiten met de douanediens ten sterk voor verbetering vatbaar (Europese Commissie, 2000d).

Handelaars, importeurs en beheerders van opslagplaatsen zijn niet altijd op de hoogte van de verplichting een HACCP-systeem te moeten voeren. Dit laatste is vooral van belang wanneer een lidstaat zoals Nederland, waar de controle op geïmporteerde levensmiddelen van niet-dierlijke oorsprong voor een deel steunt op de zelfcontrole van de importeurs en verificatie achteraf door de controleautoriteiten.

Landen buiten de EU, die lid zijn van de "World Trade Organisation" (WTO) zijn gehouden aan de zogenaamde "Sanitary and Phytosanitary Measures" (SPS)-overeenkomst. Via de SPS wordt getracht internationaal standaarden te creëren op het gebied van voedselveiligheid. In Thailand worden naar aanleiding daarvan op geringe schaal HACCP-systemen ingevoerd. Ook met een belangrijk land als China lopen samenwerkingsprojecten om ieder geval die voedselproductiebedrijven, die zich toelagen op de export, tot een zeker HACCP-niveau te brengen. Dit laatste sluit ook nauw aan bij één van de conclusies in het hiervoor genoemde onderzoek van de Europese Commissie (2000d), waarin op certificering van bepaalde levensmiddelen wordt aangedrongen evenals beoordeling van officiële controlesystemen van derde wereldlanden.

HACCP-invoering is gemakkelijk als het gaat om technische en infrastructurele verbeteringen. Een veel groter probleem is hoe ervoor te zorgen dat alle medewerkers meer in ketenverband denken en handelen. In sommige landen moeten op dat vlak grote culturomslagen worden gemaakt.

Ook grote retailorganisaties in de EU eisen van leveranciers uit derde landen steeds betere leveringscondities en garantie. Dit onder meer door ze te verplichten zorgsystemen zoals die van de "European Retailers Produce (EUREP) Working Group" of de "British Retail Consortium (BRC) standards" na te leven. Nadeel hiervan is wel dat deze vooralsnog op technologisch gebied minder ver gaan dan een goed HACCP-systeem.

Uit het bovenstaande blijkt dat veel aspecten aangaande grondstof- en halffabrikaatstromen nog niet goed gereguleerd en geïmplementeerd zijn in nationale wetgeving. Door mondialisering nemen de risico's voor de volksgezondheid bij voedselproductieketens toe.

## **5.5 "Early warning en respons systemen"**

"Early warning en respons systemen" is nieuw begrip, waarmee een systeem wordt bedoeld, waarbij in een vroeg stadium geanticipeerd of gereageerd kan worden op een (dreigende) calamiteit. Hierbij is het vroegtijdig signaleren van een verandering belangrijk. Het kan zijn dat bepaalde gehalten van residuen en contaminanten uitzonderlijke hoge waarden vertonen zoals het geval was bij de Belgische dioxinecrisis (zie ook paragrafen 2.4 en 5.2). Ook kan het zijn dat de gehalten niet uitzonderlijk, maar wel systematisch verhoogd zijn ten opzichte van eerdere metingen of de geldende norm. Dergelijke meetresultaten vloeien voort uit monitoring, surveys of gericht onderzoek.

Een belangrijk aspect van een "early warning en respons systeem" is dat de tijd tussen monsternamen, analyse en gegevenspresentatie zo kort mogelijk is. Op basis van de huidige praktijk van bemonsteren, analyseren en rapporteren op basis van een jaarcyclus kunnen geen "early warnings" worden afgegeven. Het versnellen van de cyclus van bemonsteren tot



gegevenspresentatie krijgt veel beleidsmatige aandacht. Daarnaast is het van belang dat uitkomsten van de metingen in een "early warning en respons systeem" beoordeeld worden door deskundigen en getoetst worden aan objectieve criteria. Indien de uitkomsten verontrustend zijn, zal tijdig door de juiste personen (crisismanagers) actie ondernomen moeten worden. Het verdient aanbeveling om vooraf een crisismanager aan te wijzen en relevante procedures ten aanzien van het handelen ten tijde van de crisis vooraf vast te leggen in draaiboeken (LeLoux & Urlings, 2001).

Op een aantal andere risico's kan geanticipeerd worden. Veel potentiële risico's kunnen ontstaan door verandering in normstelling of verandering (of verschil) in toxicologische inzichten. In Verordening EG/466/2001 van 8 maart 2001 worden normen ten aanzien van zware metalen aangescherpt voor diverse diersoorten. Door de aangescherpte normstelling en de huidige cadmiumgehalten in runderen valt nu reeds te verwachten dat er na implementatie van deze regelgeving in de Warenwet problemen gaan ontstaan voor rundvlees. Cadmiumgehalten in dierlijke producten zijn niet altijd direct beïnvloedbaar en als de huidige meetgegevens voor cadmium in runderen gekoppeld worden aan de voorgestelde normen blijkt dat circa 10% van het rundvlees deze norm overschrijdt (zie ook paragraaf 2.12).

De risicobeoordeling van dioxinen in paling laat zien dat in sommige situaties (frequente palingconsumptie in relatie tot bepaalde vangstgebieden) problemen ontstaan indien de dioxineblootstelling door palingconsumptie worden gerelateerd aan de TDI (SCF, 2000c; Van den Berg, 2000b). De TDI is recentelijk verlaagd en vastgesteld door de WHO (TDI= 1-4 pg WHO-TEQ per kg lichaamsgewicht) (zie ook paragraaf 2.11). Enkele jaren geleden was de uitkomst van deze risicobeoordeling geen probleem, uitsluitend vanwege het feit dat de TDI toen 10 pg WHO-TEQ per kg lichaamsgewicht bedroeg.

Naar aanleiding van deze voorbeelden wordt duidelijk dat verandering in toxicologische inzichten, en de daaruit voortvloeiende normstelling, relevante aspecten zijn voor de signalering van nieuwe risico's. Een "early warning en respons systeem" zal in waarde toenemen als de geregistreerde meetresultaten worden gekoppeld aan de normstelling van dit moment, en waar mogelijk aan de normstelling of toxicologische inzichten van morgen.

"Early warning en respons systemen" zijn buitengewoon zinvol, en voor zover bekend ook het meest ontwikkeld, als het gaat om overdraagbare ziekten. In "The progress report on the network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community" (Europese Commissie, 2000d) wordt een epidemiologisch netwerk gekoppeld aan een "early warning en respons systeem." Het systeem functioneert naar behoren voor zover het besmettingen en voorkomen van *Legionella*, *Salmonella* en tuberculose betreft. In het rapport worden aanbevelingen gedaan om het systeem uit te breiden met informatie over uitbraken van andere besmettelijke ziekten. Door het vroegtijdig signaleren van een uitbraak van een ziekte in een bepaald gebied in Europa, en het verschaffen van de relevante informatie via een centrale Europese gegevensbank, kunnen andere lidstaten in een vroegtijdig stadium de gewenste maatregelen treffen. Op deze wijze wordt de verspreiding van bestaande risico beperkt.

## 6 Nieuwe technieken en ontwikkelingen

In het verre verleden baseerde de mensheid zich voor de detectie van toxische stoffen veelal op effecten bij mens of dier. Bij de huidige controles ligt de nadruk met name op chemisch-analytische methodes, al blijkt dit niet in alle gevallen betrouwbaar. Zo is een waterdichte controle op zogenaamde mariene toxinen nog steeds afhankelijk van ratten- en muizentesten (Hungerford, 1995; LeDoux & Hall, 2000). Ook bij antibiotica wordt er in toenemende mate gebruik gemaakt van testen met bacteriën (Nouws et al., 1988, 1998). Van recentere aard is het gebruik van bioassays met zoogdiercellen voor detectie van bijvoorbeeld dioxines (Aarts et al., 1995; Denison et al., 1993; Bovee et al., 1998; Hoogenboom, 2001) en oestrogene stoffen (Andersen et al., 1999). Naar verwachting zal juist het gebruik van dergelijke testen in combinatie met chemisch-analytische bevestigingsmethodes leiden tot de ontdekking van nieuwe stoffen of tot dusver onbekende eigenschappen van stoffen. Zo heeft het gebruik van de zogenaamde E-screen bij toeval geleid tot de ontdekking van de oestrogene eigenschappen van *p*-nonylfenol (Soto et al., 1991). Met name het toenemende gebruik van "genomics" en "proteomics" zal ongetwijfeld leiden tot de ontwikkeling van nieuwe assays.

Door de Europese Commissie (2000b,c) is onlangs een rapport uitgebracht waarin een aantal belangrijke ontwikkelingen in de risicobeoordeling van chemische stoffen wordt geschetst. Voor chemische stoffen in de voeding betreft dit het volgende:

In toenemende mate vindt onder meer via het internet tussen beoordelingsinstanties uitwisseling plaats van elektronische bestanden met toxiciteitgegevens van chemisch stoffen. *In vivo* dierproeven zullen verder worden verfijnd, bijvoorbeeld door een toenemend gebruik van transgene proefdieren (Dayan, 1996) en een reductie van het aantal chronische dierproeven (bijvoorbeeld door het gebruik van transgene diermodellen voor carcinogeniteitsonderzoek (Gulezian et al., 2000).

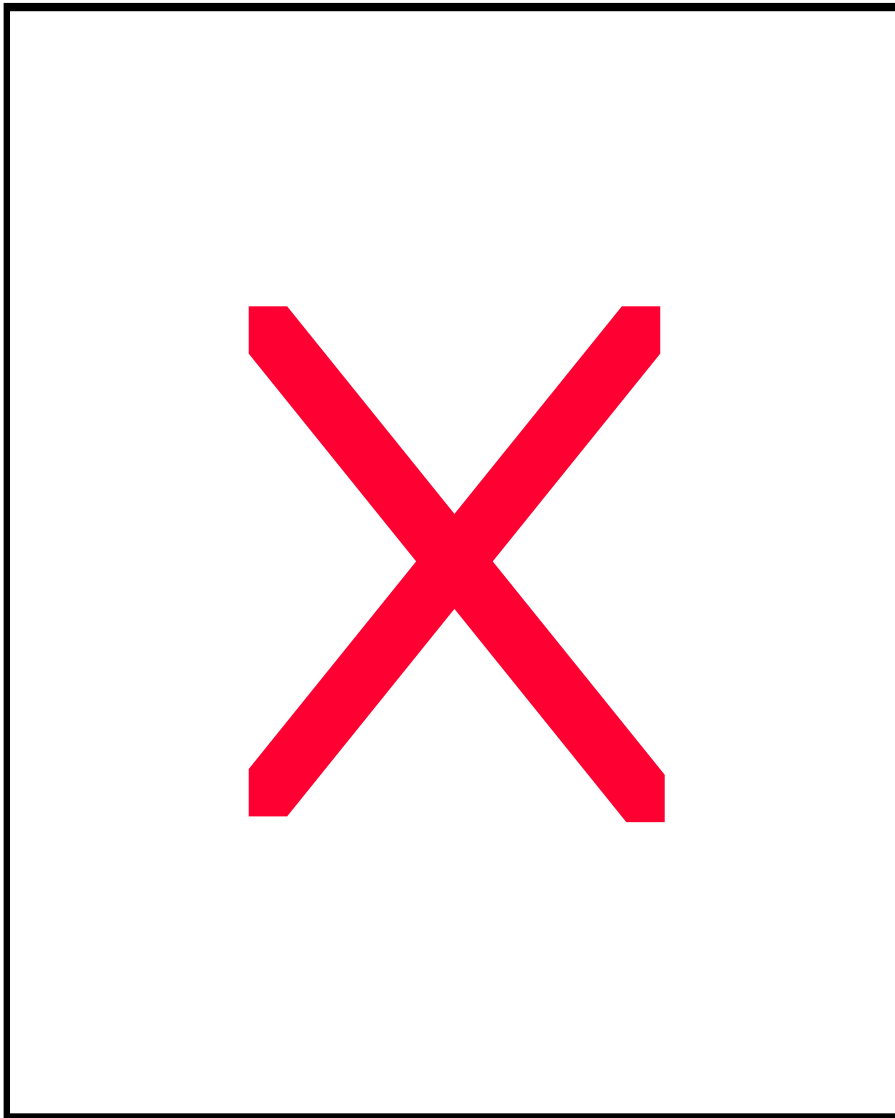
*In vivo* dierproeven zullen verder in aantal afnemen ten gunste van *in vitro* proeven (d.w.z. met geïsoleerde organen, cellen en celfragmenten) en ook *in silico* experimenten (d.w.z. computersimulaties). Voor de klassieke *in vitro* testen geldt echter als nadeel dat ze te veel gericht zijn op één bepaald effect. Mede daarom zijn nieuwe technieken ontwikkeld die mogelijke effecten op een veel gevoeliger niveau kunnen opsporen en door hun "fingerprint" karakter veel beter dan de klassieke testen in staat zijn om tot dusver gemiste effecten op te sporen. Zogenaamde "high throughput screening" testmethoden zijn in de farmaceutische industrie reeds enige tijd gemeengoed (Ohlstein et al., 2000). Deze gerobotiseerde testmethoden zijn gestoeld op nieuwe moleculair toxicologische technologieën zoals "genomics" (d.w.z. identificatie van genexpressiepatronen door middel van DNA- en RNA-analyse), "proteomics" (d.w.z. identificatie van eiwitproducten van genexpressie) en "metabolomics" (d.w.z. identificatie van biotransformatieproducten in lichaamsvloeistoffen en excreta) (Nicholson et al., 1999; Pennie et al., 2000; Steiner & Anderson, 2000). Hierdoor kunnen grote aantallen stoffen zeer snel op hun biologische eigenschappen onderzocht worden. "High throughput screening" zal net als in de farmaceutische industrie ook in het voedingsonderzoek een grote vlucht nemen.

*In vivo*, *in vitro* en *in silico* toxiciteitsgegevens en "high throughput" screeningsresultaten zullen steeds beter geïntegreerd worden. Ook zal er een steeds betere koppeling komen tussen toxiciteitsgegevens en epidemiologische gegevens. Experimenteel opgespoorde effecten kunnen in toenemende mate vertaald worden in zogenaamde biomarkers, die niet alleen in proefdieren maar ook bij mensen indicatief zijn voor daadwerkelijk blootstellinggerelateerde

effecten. Deze biomarkeranalyse van voor de consument relevante parameters is een belangrijk instrument bij de beoordeling van de functionaliteit en veiligheid van voedingscomponenten. Door ontwikkelingen in de analytische chemie wordt het mogelijk om een groeiend aantal stoffen op steeds lagere detectieniveaus in complexe voedingsmatrices aan te tonen. Naast de meer klassieke analytisch-chemische technieken zijn biologische testsystemen (zoals bijvoorbeeld een bioassay voor chloordioxines en dioxineachtige stoffen [Hoogenboom et al., 1999]) sterk in opmars. De kennis van de samenstelling van voedingsmiddelen en chemische verontreinigingen daarin zal daardoor snel toenemen.

Een aantal trefwoorden, die de ontwikkelingen in het onderzoeksveld in de nabije toekomst symboliseren, worden in de onderstaande figuur aangegeven.

**Figuur 6.1: Nieuwe technieken: trefwoorden geïllustreerd tegen de achtergrond van een micro-titerplaat**



Ten gevolge van deze ontwikkelingen zullen voor een snel groeiend aantal stoffen allerlei toxiciteitgegevens beschikbaar komen. Dit zullen niet alleen nieuwe stoffen zijn, maar ook reeds bestaande stoffen waarvan duidelijk zal worden dat ze effecten kunnen geven op subtiel eindpunten die tot op heden niet onderkend werden. Eén van de centrale interpretatieproblemen in de toxicologie, namelijk het onderscheid tussen effecten die daadwerkelijk schadelijk ("adverse") zijn voor de gezondheid en effecten die dat niet zijn (namelijk normale fysiologische adaptaties), is met de opkomst van de moleculaire toxicologie ("genomics", "proteomics" en "metabolomics") en de ontwikkeling van "high throughput screenings"-methodieken nog prangender geworden dan het al was (Farr & Dunn, 1999). Epidemiologisch onderzoek, waarbij niet alleen gezondheidseffecten worden bestudeerd, maar ook de blootstelling aan voedingscomponenten (bijvoorbeeld via biomarker-onderzoek) in

kaart wordt gebracht, zal belangrijk zijn om te komen tot een goede interpretatie van vermeende gezondheidsrisico's.

De geschetste ontwikkelingen zullen de voedingstoxicologie in een stroomversnelling brengen. Juist in de voeding zijn er tal van chemische stoffen (bijvoorbeeld natuurlijke inhoudsstoffen) die op dit moment nog niet of nauwelijks op veiligheidsaspecten onderzocht zijn. Het aantal stoffen dat voor het eerst of opnieuw op gezondheidsrisico's beoordeeld zal moeten worden is zo groot, dat gezocht wordt naar alternatieven voor de klassieke beoordelingsstrategieën. Recent is een nieuw toxicologisch concept tot ontwikkeling gekomen dat mede bepalend zou kunnen zijn voor een meer integrale wijze van risicoschatting. Dit betreft de zogenaamde "threshold of toxicological concern", waarmee een drempeldosis wordt bedoeld die veilig is voor de mens en geldig is voor alle chemische stoffen in de voeding ongeacht de chemische klasse waartoe zij behoren (Kroes et al., 2000). Als deze drempel eenmaal is gedefinieerd, kan de prioriteit voor het testen van stoffen op toxicologische eigenschappen vervolgens worden gelegd bij die stoffen die aanleiding geven tot een mate van blootstelling die de "threshold of toxicological concern" overschrijdt. Dit concept is in de wetenschappelijke wereld op dit moment echter nog lang niet algemeen geaccepteerd. Zo is er veel discussie over de vraag hoe deze "threshold of toxicological concern" moeten worden vastgesteld en onderbouwd.

Het is duidelijk dat de snel groeiende kennis over de eigenschappen van chemische stoffen in de voeding zal leiden tot (hernieuwde) bewustwording van gezondheidsrisico's die al langer bestaan, en daarnaast ook nieuwe risico's aan het licht zal brengen. Een belangrijk aspect is dat het beschikbaar komen van nieuwe moleculair genetische technieken en de huidige kennis van het humane genoom mogelijkheden opent om op grote schaal de individuele gevoeligheid van mensen voor de toxiciteit van chemische stoffen in kaart te brengen in termen van erfelijke aanleg. Zo kunnen bijvoorbeeld genetische polymorfismen in het metabolisme van toxische stoffen worden opgespoord (zogenaamde kinetische polymorfismen), zodat duidelijk wordt of bepaalde personen snelle of langzame "metaboliseerders" zijn (Dybing & Søderlund, 1999; Miller et al., 2001). Voorbeelden van dergelijke polymorfismen zijn genetische verschillen in expressieniveaus van metaboliserende enzymen zoals cytochroom P450-2D6 en glutathion-S-transferase. Ook bestaan er genetische polymorfismen in enzymen die betrokken zijn bij het herstel van DNA-schade veroorzaakt door chemische stoffen (zogenaamde "DNA repair" enzymen). Langzame metaboliseerders zullen een relatief groot gezondheidsrisico hebben als de stof waaraan ze worden blootgesteld wordt gemetaboliseerd via een route die leidt tot detoxificatie van die stof. Als die stof echter wordt omgezet via een route die tot bioactivatie leidt, zal het risico juist minder zijn. Bij snelle metaboliseerders is de situatie uiteraard andersom. Daarnaast lijken er ook genetische polymorfismen te bestaan voor toxicodynamische factoren, met name op het niveau van receptoreiwitten, maar de evidentie hiervoor is nog mager (Dybing & Søderling, 1999). In de farmacotherapie is de toepassing van de kennis omtrent kinetische polymorfismen al niet langer meer uitsluitend toekomstmuziek, maar wordt het al praktijk dat het geneesmiddelgebruik wordt afgestemd op de genetische constitutie (het zogenaamde "genenpaspoort") van individuele patiënten (Gezondheidsraad, 2000b). De ontwikkelingen in de voedingswereld op het terrein van de "nutrigenomics" (functionaliteit van voedingscomponenten) en "toxicogenomics" (schadelijkheid van voedingscomponenten) zullen ook in toenemende mate leiden tot individualisering van de risicobeoordeling. De publieke opinie zal het steeds minder aanvaardbaar gaan vinden dat risicobeoordelingen op een generalistische manier (namelijk gericht op de algemene bevolking en/of specifieke risicogroepen) worden uitgevoerd, maar in plaats daarvan steeds meer gaan verlangen dat chemische stoffen in de voeding ook veilig zijn op het niveau van de individuele consument. Een belangrijk aspect daarbij is het verkrijgen van beter inzicht in de effecten van complexe mengsels waaruit voedingsmiddelen bestaan (zie ook paragraaf 2.4). Zo zouden negatieve effecten van stoffen tenietgedaan kunnen worden door positieve effecten ("risk-

benefit" analyse, zie ook hoofdstuk 3, Beoordeling van onbedoelde effecten), maar er zal nog veel onderzoek gedaan moeten worden om deze benadering kwantitatief te onderbouwen.

## 7 Discussie en conclusies: prioritering van nieuwe risico's

De publieke aandacht voor de veiligheid van ons voedsel is sterk toegenomen gedurende de laatste decennia, en dit heeft alles te maken met recente incidenten zoals BSE, de Belgische dioxine crisis, frequente rapportages over voedsel infecties, illegale toepassing van groeibevorderaars en de huidige discussies over de veiligheid van genetisch gemodificeerd voedsel. Toch moet er geconstateerd worden dat ons voedsel veiliger is dan ooit, hetgeen vooral te maken heeft met een significante vooruitgang in kennis over voedselproductie, -bereiding, -bewaring en -opslag en daaraan gerelateerd het opzetten van een stringent stelsel van kwaliteits- en veiligheidsnormering op nationaal en internationaal niveau.

Prioritering van risico's van vaak zeer verschillende aard en omvang dient plaats te vinden op basis van onder meer:

- de aard van het geconstateerde risico (d.w.z. het reversibele dan wel irreversibele karakter van het schadelijke effect, de aanwezigheid van een drempelwaarde, en het al dan niet onmiddellijk optreden van het effect);
- de geschatte incidentie en omvang van het risico (totale bevolking, specifieke risicogroepen);
- de impact op de humane en diergezondheid;
- de mogelijkheden van preventie/beheersbaarheid (kosten-baten analyse);
- overwegingen zoals dierenwelzijn, risicoperceptie en acceptatie, en
- de sociaal-maatschappelijke consequenties.

In veel gevallen houden de uitgevoerde "risicoanalyses" van voedselveiligheidsproblemen echter niet meer in dan het identificeren van mogelijke risico's ("hazards"; zie ook de Inleiding), waarbij geen uitsluitel gegeven wordt over het daadwerkelijke risico en daarmee geassocieerde impact op de volksgezondheid. In het algemeen kan gesteld worden dat over de potentiële effecten van stoffen, micro-organismen en biologische agentia vaak veel meer bekend is dan over actuele blootstellingsniveaus en -profielen van de "gemiddelde" en individuele consument. Kennis over beide aspecten is cruciaal bij de vaststelling van het uiteindelijke risico. Het is betreurenswaardig dat er een trend te bespeuren is van beleidsmaatregelen die genomen worden op basis van alleen "hazardidentificatie en niet op basis van geïdentificeerde "echte" risico's. Het gebrek aan kennis over de actuele blootstelling is hier vermoedelijk (mede) debet aan. Het verdient echter aanbeveling om dit expliciet te maken.

In deze studie is een aantal risico's geïdentificeerd, dat volgens bovenstaande criteria geprioriteerd kunnen worden:

- microbiële voedselinfecties;
- allergieën;
- natuurlijke toxinen;
- hormoonverstorende stoffen;
- mycotoxinen;
- organische milieucontaminanten;
- functionele voedingsmiddelen/supplementen;
- genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen.

### *Microbiële voedselinfecties*

De beheersing en terugdringing van microbiële voedselinfecties, het grootste voedselveiligheidsrisico gezien de incidenties en vaak dodelijke slachtoffers, blijft

problematisch. Door mondialisering van de handel en intensivering van toerisme, is een verdere verspreiding te verwachten van organismen afkomstig van zeer verschillende geografische locaties met directe en indirecte negatieve consequenties voor de voedselveiligheid. Bovendien zal de toenemende vraag naar verse en minimaal geconserveerde voedingsmiddelen een verhoogd risico met zich mee brengen van verschuiving in de microbiële flora naar nieuwe pathogene organismen. Er zal met name onderzoek gedaan moeten worden naar mechanismen van verspreiding en aanpassing, optreden van multiresistentie en het ontstaan van voedselinfectie-explosies en de mogelijkheden van indamming daarvan. Daarnaast is deugdelijke consumentenvoorlichting gewenst over voordelen en risico's van zogenaamde "verse" producten.

#### *Allergieën*

Voedselallergieën lijken toe te nemen met als mogelijke oorzaken veranderingen in eetgewoonten, nieuwe voedselverwerkingstechnieken, toenemende consumptie van exotische voeding en sensibilisering via kruisreactiviteit. Gezien de vaak ernstige consequenties is het geboden om vroegtijdig nieuwe allergenen op te sporen, maar analytische en biologische testmethoden moeten daarvoor nog verder ontwikkeld worden. Stimulering van structuur-activiteitsonderzoek, op basis waarvan nieuwe methoden ontwikkeld kunnen worden, is van groot belang, mede gezien de te verwachten ontwikkeling van nieuwe producten met behulp van moderne biotechnologie, waarmee het mogelijk is om "soortvreemde" eiwitten tot expressie te brengen in nieuwe voedingsmiddelen.

#### *Natuurlijke toxinen*

Risicoanalysestrategieën voor voedseladditieven, residuen van pesticiden en diergeneesmiddelen en milieucontaminanten zijn conservatief van aard gezien de in het algemeen grote veiligheidsmarges, die worden toegepast bij het vaststellen van doseringen van deze stoffen, die bij langdurige inname niet zullen leiden tot schadelijke effecten bij mens of dier. Dit is een zogenaamde "safety-first" benadering. Jarenlange ervaring met internationaal geaccepteerde en geharmoniseerde beoordelingsstrategieën gebaseerd op het ADI-principe leert, dat er geen calamiteiten hebben plaats gevonden die veroorzaakt zijn door een verkeerde inschatting van de toxiciteit van genoemde categorieën stoffen.

Voor de evaluatie van de aanwezigheid van toxinen die van nature in ons voedsel aanwezig zijn, is bovengenoemde benadering niet toe te passen, gezien de complexiteit van het betreffende voedingsmiddel. Bij een risicobeoordeling van deze stoffen zal rekening gehouden moeten worden met concentraties, werkingsspectra, veiligheidsmarges, mogelijke interacties tussen voedingscomponenten, biologische beschikbaarheid etc. Dit beoordelingssysteem gaat in principe uit van het vaststellen van een "werkelijk veilige" dosis voor deze voedselcomponenten. Deze benadering is tot nu toe slechts toegepast om het vóórkomen van een aantal toxinen te evalueren, waarvan in de praktijk gebleken is dat ze bij overconsumptie aanleiding kunnen geven tot schadelijke effecten (glycoalkaloiden, cyanogene glycosiden, psoralenen), maar heeft nog geen systematische toepassing gevonden. Zoals beschreven zullen de nieuwe moleculaire technieken een grote bijdrage kunnen leveren aan het verder ontrafelen van werkingsmechanismen van natuurlijke toxinen en hun interacties met andere voedingscomponenten, zodat er in de toekomst gericht geselecteerd kan worden op veiligheid en kwaliteit van voedingsmiddelen.

#### *Hormoonverstorende stoffen*

De risicobeoordeling van hormoonverstorende stoffen in de voeding vereist aandacht gezien de tot nu toe beperkt aanwezige informatie, die tot tegengestelde conclusies kan leiden (is het wel of geen probleem?). De (vermeende) hormoonverstoringen door organische



milieucontaminanten wordt eveneens door sommigen bevestigd en door anderen in twijfel getrokken. Voor wat betreft de voeding verdienen fyto-oestrogenen de nodige aandacht gezien hun vóórkomen in producten, hun vermeende (anti)-oestrogene activiteit en mogelijke gezondheidsbevorderende werking.

#### *Mycotoxinen*

Kennis over mycotoxinen is beperkt zowel wat betreft de toxische eigenschappen als ook ten aanzien van de vorming tijdens de voedselproductie, -opslag en -verwerking en het vóórkomen in voedingsmiddelen. Een aantal mycotoxinen vertoont sterke carcinogene en andere toxische eigenschappen, die van zowel acuut als chronisch karakter kunnen zijn. Met name blootstellingroutes (onder andere via veevoer) en de potentie voor residuvorming in eetbare producten moeten verder onderzocht worden. Gezien de omvang van geïmporteerde diervoedergrondstoffen is een integrale ketenbenadering vereist. Ook zal meer aandacht besteed moeten worden aan situaties in de landbouw, waarbij sprake is van een verminderd of geen gebruik van bestrijdingsmiddelen (biologische landbouw) en waarbij mogelijk schimmelinfecties optreden en mycotoxinen gevormd worden. De ontwikkeling van multi-screeningsmethoden en bioassays voor de detectie van mycotoxinen is een basisvoorwaarde voor verder onderzoek.

#### *Organische contaminanten*

Hoewel de blootstelling aan chloordioxinen en PCB's de laatste jaren sterk is afgenomen, is voortdurende aandacht nodig gezien het verlagen van toelaatbare gehalten in voedingsmiddelen op grond van nieuwe inzichten in de immuno--, neuro-, en reproductietoxiciteit van dit type verbindingen. Blootstellingvermindering vereist een actief opsporingsbeleid en brongerichte aanpak. Daarnaast is er sprake van een toenemend gebruik van gebromeerde verbindingen zoals vlamvertragers in plastics, die via accumulatie in het milieu kunnen resulteren in residuen in eetbare producten. Er is slechts beperkte informatie aanwezig over de toxiciteit van dit type verbindingen; blootstelling van foetussen kan leiden tot gedragsstoornissen op later leeftijd, en ook kan de homeostase van de schildklierhormoonhuishouding ontregeld worden. Dit probleem verkeert nog in de "hazard"-identificatiefase en dient verder geëvalueerd te worden voor wat betreft het uiteindelijke risico voor mens, dier en milieu. Ook verdient de overdracht van persistente organische en andere contaminanten vanuit het milieu naar biologisch geteelde producten de nodige aandacht.

#### *Functionele voedingspreparaten*

De markt dreigt overspoeld te raken met voedingscomponenten, -supplementen, kruidenextracten en dergelijke, die bioactieve stoffen bevatten waarvan de wetenschappelijke onderbouwing voor een positieve werking fragiel is of ontbreekt. Mogelijke toxische effecten van een aantal componenten kunnen niet worden uitgesloten bij de aanbevolen doseringen, en daarom is inname van dit soort producten is niet zonder risico's bij onoordeelkundig gebruik. Wetgeving en regulering ontbreekt grotendeels op dit terrein en de overheid zal zich actiever dan tot nu toe met dit segment van de markt moeten gaan bezighouden, en onderzoek naar de veiligheid en functionaliteit van dit soort componenten moeten stimuleren. Ook op dit terrein kan toepassing van de nieuwe moleculaire technieken een belangrijke bijdrage leveren aan het karakteriseren van dit type product.

#### *Genetische gemodificeerde voedingsmiddelen*

De ontwikkeling van genetisch gemodificeerde gewassen (GGO's) heeft de laatste jaren een grote vlucht genomen in met name de Verenigde Staten, Canada en Argentinië. Door genetische modificatie zijn voedingsgewassen resistent gemaakt tegen insectenvraat, virusinfecties of tolerant gemaakt voor bepaalde herbiciden. Deze (eerste) generatie van

agronomisch verbeterde gewassen wordt nu gevolgd door een tweede generatie gewassen met onder meer verhoogde gehalten aan essentiële aminozuren, micronutriënten of andere gezondheidsbevorderende componenten. De veiligheidsbeoordeling van GGO-producten is gebaseerd op het principe van wezenlijke gelijkheid, hetgeen wil zeggen dat de eigenschappen van het nieuwe product worden vergeleken met die van de traditionele tegenhanger. Geconstateerde verschillen worden aan verder toxicologisch en analytisch onderzoek onderworpen. Deze strategie is adequaat, internationaal breed geaccepteerd, en garandeert de veiligheid van het product vergeleken met die van niet-genetisch gemodificeerde producten. Het valt te voorzien dat voor producten, waarvoor geen traditionele tegenhanger aanwezig is, omdat er uitgebreide genetische veranderingen zijn aangebracht (de zogenaamde "tweede generatie" GGO-producten), een "case-by-case" beoordeling nodig is, waarbij gebruik gemaakt wordt van een groot scala van onderzoekstechnieken. Verdere ontwikkeling van deze technieken is hierbij een noodzaak. De introductie van GGO's is gebaseerd op een stringent beoordelingsstelsel, zodat er wetenschappelijk gezien geen sprake is van onacceptabele risico's voor de gezondheid van mens en dier bij consumptie van dit type producten. Wel dienen detectiemethoden voor met name die producten, die niet in Europa maar wel elders zijn toegelaten, verder ontwikkeld te worden, teneinde illegale import van wellicht niet goed onderzochte producten snel te kunnen traceren.

**Tabel 7.1: Prioritering van nieuwe gezondheidsrisico's van voeding**

	<b>Aard Risico</b>	<b>Omvang Risico</b>	<b>Impact op humane/dier gezondheid</b>	<b>Sociaal-economische consequenties</b>	<b>Preventie/beheersbaarheid</b>	<b>Perceptie/acceptatie</b>
<b>Microbiële voedselinfecties</b>	Ernstig, onmiddellijk optredend	Aanzienlijk	Aanzienlijk	Aanzienlijk	HACCP	Negatief
<b>Allergieën</b>	Ernstig, onmiddellijk optredend	2-5% volwassenen, 10-20% kinderen	Aanzienlijk	Aanzienlijk	Detectie/labeling	Negatief
<b>Natuurlijke toxinen</b>	Langetermijn-effecten	Niet bekend	Mogelijk bij chronische inname	-	Plantenveredeling	-
<b>Mycotoxinen</b>	Ernstig	Niet bekend	Aanzienlijk	Aanzienlijk	GAP	Negatief
<b>Organische contaminanten</b>	Langetermijn-effecten	Aanzienlijk?	Mogelijk groot	-	Milieuwetgeving	Negatief
<b>Functionele voedingspreparaten</b>	Mogelijk ernstig	Niet bekend, individuele gevallen	Mogelijk	Aanzienlijk	Onvoldoende wetgeving	Positief
<b>GGO's</b>	1 <sup>e</sup> generatie: vergelijkbaar met conventionele voedingsmiddelen;  nieuwe generatie: onbekend	-	-	Verbetering van producten; garanties voor GGO-vrije producten noodzakelijk	Stringente regelgeving	Negatief

# Bijlagen



## Bijlage 1

### Lijst van afkortingen

ADI	aanvaardbare dagelijkse inname ("Acceptable Daily Intake")
AFB	aflatoxine B
AFM	aflatoxine M
Ah	"aryl hydrocarbon"
ALARA	"As Low As Reasonable Achievable"
ALARAP	"As Low As Reasonable Practicable"
AMPA	"aminomethylphosphonic acid"
APA	"American Psychiatric Association"
ARfD	Acute Referentiedosis ("Acute Reference Dose")
ATBC	"Alpha Tocopherol Beta Carotene"
BDE-209	decabroomdifenylether
BDE-47	2,2',4,4'-tetrabroomdifenylether
BRC	"British Retail Consortium"
BSE	"Bovine Spongiform Encephalopathy"
CARET	"Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial"
CDC	"Centers for Disease Control and Prevention"
CJD	"Creutzfeld-Jacob Disease"
DDT	dichloordifenyiltrichloorethaan
DON	deoxynivalenol
d.w.z.	dat wil zeggen
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EMP	"Electron Magnetic Pulse"
EPA	"Environmental Protection Agency"
EU	Europese Unie
EUREP	"European Retailers Produce"
EWG	"Environmental Working Group"
FAO	"Food and Agriculture Organisation"
FDA	"Food and Drug Administration"
FSA	"Food Standards Agency"
GAP	Goede Agrarische Praktijk ("Good Agricultural Practice")
GGO('s)	genetisch gemodificeerd(e) organisme(n)
GHP	"Good Hygiene Practice"
GIP	"Good Irradiation Practice"
GMP	"Good Manufacturing Practice"
GSS	Gerstmann-Sträussler syndroom
HACCP	"Hazard Analysis of Critical Control Points"
HCH	hexachloorcyclohexaan
HDL	"high density lipoprotein"
HIV	"Human Immunodeficiency Virus"
HHP	"High Hydrostatic Pressure"
HUS	hemolytisch-uremisch syndroom
ILSI	International Institute on Life Sciences
IPCS	International Program on Chemical Safety
JMPR	"Joint Meeting on Pesticide Residues"
KAP	Kwaliteit Agrarische Producten

LDL	"low density lipoprotein"
lg	lichaamsgewicht
LEI	Landbouw Economisch Instituut
LOAEL	"Low-Observed-Adverse-Effect-Level"
MRL	Maximale Residulimiet ("Maximum Residue Limit")
mRNA	"messenger RNA"
MRSA	Meticilline-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NMP	Nationaal Milieu Plan
NOAEL	"No-Observed-Adverse-Effect-Level"
NRC	"National Research Council"
o.a.	onder andere
OECD	"Organisation for Economic Cooperation and Development"
OTA	ochratoxine-A
PAK('s)	poly-aromatische koolwaterstof(fen)
PBB('s)	polybroombifeny(en)
PBDD('s)	polybroomdibenzo- <i>p</i> -dioxine(s)
PBDE('s)	polybroomdifenylether(s)
PBDF('s)	polybroomdibenzofuraan (-furanen)
PCB('s)	polychloorbifeny(en)
PCDD('s)	polychloordibenzo- <i>p</i> -dioxine(s)
PEF	"Pulse Electric Field"
PMS	"Post Marketing Surveillance"
PPAR('s)	"peroxisome proliferator-activated receptor(s)"
PrP	"prion protein"
PTWI	voorlopig toelaatbare wekelijkse inname ("provisional Tolerable Weekly Intake")
PVC	polyvinylchloride
RfD	referentiedosis ("reference dose")
RIKILT	Rijkskwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten
sc	scrapie
SCF	"Scientific Committee on Food"
SCP	"Scientific Committee on Plants"
SPS	"Sanitary and Phytosanitary Measures"
TCDD	2,3,7,8-tetrachloordibenzo- <i>p</i> -dioxine
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname ("Tolerable Daily Intake")
TEF	"Toxic Equivalence Factor"
TEQ	"Toxic Equivalent"
vCJD	"new variant Creutzfeld-Jacob Disease"
VCP	voedselconsumptiepeiling
VRE	Vancomycine Resistente Enterococcen
VTEC	Verocytoxine-producerend <i>Escherichia Coli</i>
WHO	Wereld Gezondheidsorganisatie
WTO	Wereld Handelsorganisatie ("World Trade Organisation")
Yopi	"Young, Old, Pregnant, Immunocompromised"
<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
ZEN	zearalenon

## Bijlage 2

### Literatuur

Aarts, J.M.M.J.G. et al. Species-specific antagonism of Ah receptor action by 2,2',5,5'-tetrachloro- and 2,2',3,3',4,4'-hexachlorobiphenyl. *Eur. J. Pharm. Environ. Tox.*, 293, 1995, p. 463-474.

Aarts, H.J.M. et al. Molecular tools for the characterisation of antibiotic-resistant bacteria. *Vet. Res.*, 32, 2001, in press.

Abee, T. & Wouters, J.A. Microbial stress response in minimal processing. *Int. J. Food Microbiol.*, 50, 1999, p. 65-91, 1999.

Adams, J. et al. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: neurobehavioral work group summary. *Env. Health Perspect.* 108, 2000, suppl. no. 3, p. 535-544.

Ahlborg, U.G. et al. Impact of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls on human and environmental health, with special emphasis on application of the toxic equivalency factor concept. *Eur. J. Pharmacol.*, 228, 1992, p. 1179-1999.

Albanes, D. Beta-carotene and lung cancer: a case study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69, 2000, 1345s-1350s.

Andersen, H.R. et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Env. Health Persp.*, 107, 1999, suppl. no. 1, p. 89-108.

Andersson, C. Glycoalkaloids in tomatoes, eggplants, pepper and two Solanum species growing wild in the Nordic countries. *TemaNord 1999:599*, Nordic Council of ministers, Copenhagen, 1999, p. 1-136.

Anonymous. Consultation on assessment of the health risk of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive summary. *Food Add. Contam.*, 17, 2000, p. 223-240.

APA. Caffeine intoxication. In: *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vierde editie. American Psychiatric Association, Washington DC, USA, 1994; <http://www.behavenet.com/capsules/disorders/caftoxication.htm>

Atkinson, H.A.C. et al. Brown Norway rat model of food allergy: effect of plant components on the development of oral sensitization. *Fd. Chem. Toxicol.*, 1996, 34, p. 27-32.

Atkinson, H.A.C. & Meredith, C. (1998). Assessment of allergenic potential of novel proteins in food crops using the brown norway rat model, in: *Third Karlsruhe nutrition symposium. European research towards safer and better food*. Karlsruhe: Bundesforschungsanstalt für Ernährung, 1998, p. 70-75.

Backes, F. Untersuchungen zur mikrobiologischen und mykotoxikologischen Qualität von *Triticum aestivum* (Winterweizen) aus Organischem Landbau als Rohstoff für Lebensmittel unter besonderer Berücksichtigung von Deoxynivalenol. Proefschrift. Hohe



Landwirtschaftliche  
Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Duitsland, 1998.

Bahna S.L. (2001). Unusual presentations of food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 86, 2001, no. 4, p. 414-420.

Barbosa-Cánovas, Q.H. & Zhang, Q.H., eds. Pulsed Electric Fields in Food Processing: Fundamental Aspects and Applications. Food Preservation Technology Series, Technomic Publ. Comp., Lancaster PA, USA, 2001.

Barlow, R.M. & Middleton, D.J. Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, 126, 1990, p. 111-112.

Barraj, L.M. et al. Report on cumulative dietary risk assessment of organophosphorus insecticides is flawed. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 28, 1998, p. 67-68.

Bennik, M.H.J. Biopreservation in modified atmosphere packaged vegetables. Dissertatie Wageningen, ISBN 90-5485-808-7, 1997; <http://www.agralin.nl/wda>.

Berg, T. et al. Mycotoxins in Danish food. National Food Agency of Health, 1995.

Berg, van den, M. et al. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Env. Health Persp.*, 106, 1998, p. 775-792.

Berg, van den, M. et al. Human risk assessment and TEFs. *Food Add. Contam.*, 17, 2000a, p. 347-358.

Berg, van den, M. et al. Consultation on assessment of the health risk of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive summary. *Fd Add. Contam.*, 17, 2000b, 223-240.

Bergman, A. Brominated flame retardants-a burning issue. *Organohalogen. Comp.*, 47, 2000, p. 36-40.

Bernard, A. et al. Food contamination by PCBs and dioxins. *Nature*, 401, 1999, p. 231-232.

Body Vitaal (2001). Brochure Ultimate Nutrition. Action Sports B.V., Eindhoven.

Boer, de, J. et al. PBDEs and PBBs in suspended particulate matter, sediments, sewage treatment plant in- and effluents and biota from the Netherlands. *Organohalogen. Comp.*, 47, 2000, p. 85-88.

Boer, de, J. et al. Polybrominated biphenyls and diphenylethers. In: *The Handbook of Environmental Chemistry, Vol. 3, Part K. New Types of Persistent Halogenated Compounds* (J. Paasivirta, ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.

Borgstede, F.H.M & Jongbloed, A.W. Biologische varkenshouderij: hoe staat het met de parasitaire infecties? *Tijdschrift Diergeneesk.*, 126, 2001, p. 39-42.

Bovee, T.F.H. et al. Validation and use of the CALUX-bioassay for the detection of dioxins and coplanar PCBs in bovine milk. *Food Add. Contam.*, 15, 1998, p. 863-875.

Brinker, F. Herb contraindication and drug interactions. EMP, Oregon, 1998.

Bruce, M.E. et al. Transmissions to mice indicate the "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389, 1997, p. 498-501.

Bruckner, J.V. & Weil, W.B. Biological factors which may influence an older child's or adolescent responses to toxic chemicals. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 29, 1999, p. 158-164.

Businco, L. et al. Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr. Suppl.* 88, 1999, no. 430, p. 104-109.

Calabrese, E.J. & Baldwin, L.A. A general classification of U-shaped dose-response relationships in toxicology and their mechanistic foundations. *Hum. Exp. Toxicol.*, 17, 1998, p. 353-364.

Carlsen, E. et al. Evidence for the decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br. Med. J.*, 305, 1992, p. 609-612.

CDC. FDA evaluation of consumer complaints linked to food allegedly containing StarLink corn. June 13, 2001. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; <http://www.cdc.gov/nceh/ehhe/Cry9Creport>.

Clarke, D.O. Pharmacokinetic and structure-activity considerations. In: *Comprehensive Toxicology*, vol. 10, Reproductive and Endocrine Toxicology. Bokelheide, K. et al., eds. New York: Elsevier Science, 1997, p. 499-527.

Clarkson, T.W. Environmental contaminants in the food chain. *Am. J. Clin. Nutr.*, 61, 1995, suppl, p. 682s-826s.

CNN. Taco Bell taco shells sold in grocery stores contained banned corn (Reuters, 18 september 2000). Atlanta: Cable Network News; <http://europe.cnn.com/2000/FOOD/new/09/18/food.corn.reut/>

Cohen, A.J. & Roe, F.J.C. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Fd Chem. Toxicol.*, 38, 2000, p. 237-253.

Collinge, J. et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 383, 1996, p. 685-690.

Collinge, J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Ann. Rev. Neurosci.*, 24, 2001, p. 519-550.

Collins, J.E. Impact of changing consumer lifestyles on the emergence/Reemergence of foodborne pathogens. *Emerging Inf. Dis.*, 3, 1997, p. 471-479.

Consumentenbond. Kant-en-klaar maaltijd blijft duur en karig. *Consumentengids*, 44, no. 2, 1996, p. 76-79.

Consumentenbond. Hoe hygiënisch werken traiteurs? *Consumentengids*, 48, no. 10, 2000, p. 45.

- Daniel, O. et al. Selected phenolic compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications and modulation by pesticides. *Env. Health Persp.*, 107, 1999, p. 109-114.
- Darnerud, P.O. et al. Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Env. Health Perspect.*, 109, 2001, suppl. no. 1, p. 49-68.
- Davis, J.M. & Svendsgaard, D.J. U-shaped dose-response curves: their occurrence and implications for risk assessment. *J. Toxicol. Env. Health.*, 39, 1990, p. 71-83.
- Dayan, A.D.. Transgenic rodents in toxicology. *Int. J. Exp. Pathol.*, 77, 1996, p. 251-256.
- Denison, M.S. et al. Production of novel recombinant cell-line bioassay systems for detection of 2,3,7,8-tetra-chloro-p-dioxin-like chemicals. *Organohalogen. Comp.*, 1993, p. 365-368.
- Dewhurst, I.C. Toxicological assessment of biological pesticides. *Toxicol. Letters*, 120, 2001, p. 67-72.
- Dormann, H. et al. Adverse drug reactions in patients with gastrointestinal diseases: does age increase the risk? *Alimen. Pharmacol. Ther.*, 15, 2001, no. 2, p. 171-180.
- Dybing, E. & S oderlund, E.J. Situations with enhanced chemical risks due to toxicokinetic and toxicodynamic factors. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 1999, no. 2, part no. 2, suppl., p. S27-S30.
- Egmond, H.J. van & Labriijn, J.F. Onderzoek naar de kwaliteit van koelverse en diepvriesmaaltijden. RIKILT rapport 96.07. RIKILT, Wageningen, 1996.
- Eigenmann, P.A. & Sampson, H.A. An update on food hypersensitivity. *Fund. Clin. Immunol.*, 2, 1994, p. 121-133.
- El Hadi Omer, R. Peanut butter consumption and hepatocellular carcinoma in Sudan. A case-control study.
- Dissertatie Wageningen, ISBN 9058083667, 2001; <http://www.agralin.nl/wda>
- Endtz, H.P. et al. Vancomycin resistance: status quo and quo vadis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 18, 1999, p. 683-690.
- Ernst, E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*, 354, 1999, p. 2014-2016.
- Essers, A.J. et al. Food plant toxicants and safety: risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. *Env. Toxicol. Pharmacol.* 1998, 5, 1998, p. 156-172.
- EU. Richtlijn 90/220/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen, L 1-17 (8 mei 1990), blz. 15-27; [http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/1990/nl\\_390L0220.html](http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/1990/nl_390L0220.html)
- EU. Verordening (EG) Nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten. Publikatieblad van de

Europese Gemeenschappen, L43 (14 februari 1997), blz. 1-7; [http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/1997/nl\\_397R0258.html](http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/1997/nl_397R0258.html)

EU. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad. Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen, L 106 (17 april 2001a), blz. 1-39; [http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/2001/nl\\_301L0018.html](http://europa.eu.int/eur-lex/nl/lif/dat/2001/nl_301L0018.html)

EU. Questions and answers on the regulation of GMOs in the EU. Memo/00/277. Europese Commissie, Directoraat Generaal voor Volksgezondheid en Consumentenaangelegenheden, Brussel, 2001b. [http://europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/library/press/press171\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/press/press171_en.pdf)

Europese Commissie. Verslag van de Commissie inzake de tweede fase van de bezoeken van de diensten van de Commissie in de lidstaten in het kader van de uitvoering van artikel 5 van Richtlijn 93/99/EEG van de Raad ter beoordeling van de nationale methodes voor de officiële controle op levensmiddelen. COM(1999) 751, 2000d. Brussel, 12 januari 2000.

Europese Commissie. Strategies for dealing with emerging and re-emerging scientific issues that have the potential to impact human health, directly or mediated through the environment. Health & Consumer Protection Directorate General. Opinion adopted by the Scientific Steering Committee (2000a; [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out147\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out147_en.pdf))

Europese Commissie. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Part I: The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health, 26-27 October 2000b; [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out83\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out83_en.pdf)

Europese Commissie. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Part 2: Appendices, 26-27 October 2000c; [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out84\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out84_en.pdf)

Europese Commissie. Progress report on the network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the community; September 2000d; [http://europa.eu.int/eur-lex/en/rpt/2000/com2000\\_0471\\_en01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/en/rpt/2000/com2000_0471_en01.pdf)

Europese Commissie. Beschikking van de Commissie van 23 mei 2001 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van onder hoge druk gepasteuriseerde vruchtenbereidingen krachtens Verordening (EG) nr.258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen, L151, 7 juni 2001, p. 42-43

EU-RTD project F-FE 248/97. Safety criteria for minimally processed foods; <http://www.harmony.alma.be>

Ewald, P.W. Guarding against the most dangerous emerging pathogens: Insights from evolutionary Biology. Emerging Infect. Dis. 2, 1996, p. 245-257.

EWG. Overexposed: Organophosphate insecticides in children's food. Environmental Working Group, Washington DC, 1998.

FAO/WHO. Food consumption and exposure assessment of chemicals. FAO/WHO, Geneva, 1997.

FAO/WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology, Geneva, 29 May - 2 June 2000. Genève: Wereldgezondheidsorganisatie; <http://www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm>

FAO/WHO. Allergenicity of genetically modified foods. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods derived from Biotechnology, Rome, 22-25 January 2001; <http://www.fao.org/es/esn/gm/biotech-e.thm>.

Farkas, D.F. & Hoover, D.G. High pressure processing. J. Food Sci. (Special Supplement: Kinetics of Microbial Inactivation for Alternative Food Processing Technologies), 2001, p. 47-64

Farr, S. & Dunn, R.T. Concise review: gene expression applied to toxicology. Toxicol. Sci. 50, 1999, p. 1-9.

FDA. Kinetics of Microbial Inactivation for Alternative Food Processing Technologies. High Pressure Processing. U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. 2000; <http://www.cfsan.fda.gov/~comm/ift-hpp.html>

FDA (2001). Food allergen awareness: an FDA priority. New initiatives focus on allergens in 2001. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/algawar.html>

Freijer, J.I. et al. Dioxins and dioxin-like PCBs in foodstuffs: levels and dietary intake in The Netherlands at the end of the 20<sup>th</sup> century. RIVM-report 639102022, 2001.

FSA. MAFF-UK Survey of caffeine and other methylxanthines in energy drinks and other caffeine-containing products (updated). Food Standards Agency, Londen, Verenigd Koninkrijk, 1998. <http://www.foodstandards.gov.uk/maff/archive/food/infsheet/1998/no144/144caff.htm>

Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions. Lancet, 355, 2000, p. 134-138.

Gagnon, H. & Ibrahim, R.K. Effects of various elicitors in the accumulation and secretion of isoflavonoids in white lupin. Phytochemistry, 44, 1997, p. 1463-67.

Gahan, C.G.M. & Hill, C. The relationship between acid stress responses and virulence in *Salmonella typhimurium* and *Listeria monocytogenes*. Int. J. Food Microbiol., 50, 1999, p. 93-100.

Gezondheidsraad. Commissie Lood in drinkwater. Lood in drinkwater. Rapport no. 1997/07, Gezondheidsraad, Rijswijk, 1997.

Gezondheidsraad. Commissie Toevoeging van aminozuren aan voedingsmiddelen. Veiligheid van aminozuursuppletie. Rapport no. 1999/6, Gezondheidsraad, Den Haag, 1999.

Gezondheidsraad. Voedselinfecties. Rapport no. 2000/9, Gezondheidsraad, Den Haag, 2000a.

Gezondheidsraad. Farmacogenetica. Rapport no. 2000/19, Gezondheidsraad, Den Haag, 2000b.

Gezondheidsraad. Fytosterolen. Gezondheidsraad Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen. Rapport no. 2001/01VNV, Den Haag, 15 mei 2001.

Gibson, J.E. et al. How to determine if an additional factor 10x safety factor is needed for chemicals: a case study with chlorpyrifos. *Toxicol. Sci.*, 148, 1999, p. 117-122.

Gulezian, D. et al. Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment. *Toxicol. Pathol.* 28, 2000, no. 3, p. 482-499.

Gordon J.B. SSRIs and St. John's wort: possible toxicity? *Am. Fam. Phys.*, 57, 1998, no. 5, p. 950-951.

Gow, P.J. et al. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacol. Toxicol.*, 88, 2001, p. 23-15.

Gry, J. & Andersson, C. Nordic seminar on phenylhydrazines in the cultivated mushroom (*Agaricus bisporus*). TemaNord 1998:539, Nordic Council of ministers, Copenhagen, 1998, p. 1-47.

Gry, J. et al. Report of the NETTOX Graz seminar on inherent food plant toxicants - A resource generated by the EU-AIR-NETTOX project. Danish Veterinary and Food Administration, Soeborg, Denmark, 2000, p. 1-96.

Gulezian, D. et al. Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment. *Toxicol. Pathol.* 28, 2000, no. 3, p. 482-499.

Hammink, J. *IJzer. Voeding Nu*, 10, 2001, p. 15-18.

Harris, M.D., et al. Gout and hyperuricaemia. *American Family Physician*, 15 februari 1999. <http://www.aafp.org/afp/990215ap/925.html>

Harrison, S.L. et al. Pulsed electric field and high hydrostatic pressure induced leakage of cellular material from *Saccharomyces cerevisiae* In: *In: Pulsed Electric Fields in Food Processing: Fundamental Aspects and Applications* (Barbosa-Cánovas, G.V. & Zhang, Q.H., eds.) Food Preservation Technology Series (2001) Technomic Publ Comp, Lancaster PA, USA, 2001, p. 183-191.

Hasler C.M., & Blumberg J.B. Introduction. Symposium on Phytochemicals: Biochemistry and Physiology. *J. Nutr.*, 129, 1999, suppl., p. 756-757.

Heinemann, A. How antibiotics cause antibiotic resistance. *Drug Discov. Today*, 4, 1999, p. 72-79.

Herrman, J.L. & Younes, M. Background to the ADI/TDI/PTWI. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 1999, suppl. p.. 109-113.

Hill, A.F. et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 389, 1997, p. 448-450.

Hill & Knowlton. Study on nutritional, health, and ethical claims in the European Union. Hill and Knowlton International, Brussel, 2000.  
[http://europa.eu.int/comm/consumers/policy/developments/envi\\_clai/envi\\_clai02\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/consumers/policy/developments/envi_clai/envi_clai02_en.html)

Holladay, S.D. & Smialowicz, R.J. Development of the murine and human immune system: differential effects of immunotoxicants depend on time of exposure. *Env. Health Perspect.*, 108, 2000, suppl. no. 3, p. 463-473.

Holm, S. et al. NETTOX list of food plants prioritised for inclusion in a future European Database - A resource generated by the EU-AIR-NETTOX project (1995-1997). Danish Veterinary and Food Administration, Soeborg, Denmark, 1998, p.1-32.

Hoogenboom, L.A.P. et al. Bioassays for the detection of growth-promoting agents, veterinary drugs and environmental contaminants in food. *Analyst*, 124, 1999, p. 79-85.

Hoogenboom, L.A.P. Bioassays in contaminant analysis. In: *Food Chemical Safety; contaminants*. Vol. no. 1 (Watson, D.H., ed.). Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, 2001, p. 91-106.

Hourihane, J.O. et al. An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 1997, p. 596-600.

Hughes, J.R., et al. Endorsement of DSM-IV dependence criteria among caffeine users. *Drug Alcohol Depend.*, 52, 1998, p. 99-107

Hungerford, J. M. AOAC Official Method 959.08. Paralytic shellfish poison. *Official Methods of Analysis*, 16<sup>th</sup> edition, 1995 (Arlington, VA: AOAC International), chapter no. 35.1.37.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Suppl. no. 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs vol. 1 to 42. Lyon, 1987, p. 135-136.

Ibarreta, D. et al. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *APMIS*, 109, 2001, p. 161-184.

IFST. The use of irradiation for food quality and safety. *Food Sc. Technol. Today*, 13, 1999, p. 177-1797.

ILSI. Scientific concepts of functional foods in Europe consensus document. *Br. J. Nutr.*, 81, 1999, p. S1-S27.

Institute of Human Food Studies. A pan European survey of consumer attitudes to food nutrition and health. Dublin, Institute of European Food Studies, 1996.

IPCS and ILSI Europe. Final report of the steering group on naturally occurring toxins of plant origin, Carshalton, UK, 20-22 May 1992. IPCS, WHO/PCS/92.69,1992.

Ito, N. et al. Lack of carcinogenicity of quercetin in F344/DuCrj rats. *Japan J. Can. Res.*, 80, 1989, p. 317-325.

JMPR (1994a). Glufosinate ammonium. In: Pesticide Residues in Food - 1994. FAO Plant Production Paper no. 127, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1994a, pp. 109-115.

JMPR (1994b). Glyphosate. In: Pesticide Residues in Food - 1994. FAO Plant Production Paper no. 127, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1994b, pp. 115-116.

JMPR. Glyphosate. In: Pesticide Residues in Food - 1997. FAO Plant Production Paper, no. 145, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1997a, pp. 125-134.

JMPR. Glyphosate. In: Pesticide Residues in Food - 1997. FAO Plant Production Paper, no. 146, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1997b, pp. 509-534.

JMPR . Glufosinate ammonium. In: Pesticide Residues in Food - 1998. FAO Plant Production Paper no. 152/2, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1998, pp. 693-790.

JMPR. Glufosinate ammonium. In: Pesticide Residues in Food - 1999. FAO Plant Production Paper no. 157, Joint Meeting on Pesticide Residues, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1999, pp. 121-129, 217-218, 224, 258-259.

Joergensen, K. et al. Ochratoxin A in Danish cereals 1986-1992 and daily intake by the Danish population Food Add. Contam. 13, 1996, p. 95-104.

Jonker, M.A. et al. Mycotoxins in food of animal origin. CRL document 389002 095, 1999, CRL/RIVM, Bilthoven.

Jukes, T.H. Organic Food. CRC Crit. Rev. Food Sc. Nutr., November 1977, p. 395-418.

Käferstein, F. & Abdussalam, M. Food safety in the 21st century. WHO Bulletin, 77, 1999, p. 347-351.

WHO. Fact Sheet no 97. Emerging and re-emerging infectious Diseases, 1998.

Karanis, P. Parasitic zoonotic diseases-agents in drinking water. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 107, 2000, no. 8, p. 311-315.

Katan, M.B. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. Nutr. Rev., 58, 2000, p. 188-91.

Kasteren, J. van. Expertvisie, bestrijdingsmiddelen, tussen voedselvoorziening en milieu, beweringen bewogen. Stichting C3 Communicatie Centrum Chemie. November 2000.

Klaveren, J. van, et al. The process of exposure assessment. In: Risk assessment in the food chain of children. Aggett, P.J. & Kuiper, H.A., eds. Nestle Nutrition Services, Vevey, 1999.

Kleter, G.A. et al. New developments in crop plant biotechnology and their possible implications for food products safety. RIKILT Rapport 2000.004. RIKILT, Wageningen, 2000.



Kleter, G.A. Verslag workshop "Kwaliteit en veiligheid van biologisch voedsel" (11 april 2001). RIKILT rapport 2001.015. Innovatiecentrum Biologische Landbouw, Louis Bolk Instituut & RIKILT, Wageningen & Driebergen, 2001.

Kok, E.J. et al. Detection of genetically modified DNA in food. *Food Info.*, June 2000, p. 2-3.

Koletzko, B. et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br. J. Nutr.*, 80, 1998, suppl. no. 1, S5-S45.

Krebbers, B. et al. Hogedruktechnologie maakt versheid houdbaar. *Voedingsmiddelentechnologie*, 11, 2001, p. 11-14

Kroes, R. et al. Treshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Fd. Chem. Toxicol.*, 38, 2000, p. 255-312.

Kuiper, H.A. et al. Foods/food safety issues. *Plant J.*, in press.

Lambert, B. et al. A *Bacillus thuringiensis* insecticidal crystal protein with a high activity against members of the family noctuidae. *Appl. Env. Microbiol.*, 62, 1996, no 1, p. 80-86.

Larebeke, N. van, et al. The Belgian PCB and dioxin incident in January-June 1999: exposure data and potential impact on health. *Env. Health Persp.*, 109, 2001, p. 265-273.

Lawrie, C.A. Different dietary patterns in relation to age and the consequences for intake of food chemicals. *Food Add. Contam.*, 15, 1998, suppl., p. 75-81.

LeDoux, M. & Hall, S. Proficiency testing of eight french laboratories in using the AOAC mouse bioassay for paralytic shellfish poisoning: Interlaboratory collaborative study. *J. AOAC Int.*, 83, 2000, p. 305-310.

Lelieveld, H.L.M. et al. Pulsed electric field treatment of food and product safety assurance. In: *Pulsed Electric Fields in Food Processing: Fundamental Aspects and Applications* (Barbosa-Cánovas, G.V. & Zhang, Q.H., eds.) *Food Preservation Technology Series*, Technomic Publ Comp, Lancaster PA, USA, 2001, p. 259-264.

Leonards, P.E.G. et al. Actuele situatie van gechloreerde dioxines, furanen en polychloorbifenylen in visserij-producten: quick and full-scan. RIVO-rapport C0034/00, 2000.

Lipkin, M. et al. Reviews dietary factors in human colorectal cancer. *Ann. Rev. Nutr.*, 19, 1999, p. 545-586.

Louve, J.L. Reducing the microbiological food safety risk: a major challenge for the 21th century. WHO Strategic Planning Meeting, Geneva, 20-21 Februari 2001. WHO. Fact Sheet no. 237. *Food Safety and Foodborne Illness*, 2000.

Lutz, K.W. & Kopp-Schneider, A. (1999). Threshold dose response for tumor induction by genotoxic carcinogens modeled via cell-cycle delay. *Toxicol. Sci.*, 49, 1990, p. 110-115.

- Malisch, R. et al. Increase of the PCDD/F-contamination of milk, butter and meat samples by use of contaminated citrus pulp. *Organohalogen. Comp.*, 38, 1998, p. 65-70.
- Malisch, R. et al. Lime as source for PCDD/F-contamination of Brazilian citrus pulp pellets (CPPs). *Organohalogen. Comp.*, 41, 1999, p. 51-53.
- Mattson. Pesticides reduce our total exposure to food borne toxicants? *Neurotoxicology*, 21, no. 1-2, p. 195-202.
- LeLoux, M. & Urlings, M. Voedselveiligheid vraagt om snelle alarmsystemen. *VMT*, maart 2001, p. 33-35.
- Menke, F.L.H. et al. Involvement of the octodecanoid pathway and protein phosphorylation in fungal elicitor-induced expression of terpenoid indole alkaloid biosynthesis genes in *Catharanthus roseus*. *Plant Physiol.*, 119, 1999, p. 1289-96.
- Mensink, R.P. & Katan, M.B. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N. Engl. J. Med.*, 16, 1999, p. 439-45.
- Metcalf, D.D. et al. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 36, 1996, S165-S186.
- Miles, B.E. et al. Common mechanism of toxicity: a case study of organophosphorus pesticides. *Toxicol. Sci.*, 41, 1998, p. 8-20.
- Miller M.C. et al. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Letters*, 120, 2001, p. 269-280.
- Milner, J.A. Functional foods: the US perspective. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71, 2000, p. 1654s-1659s.
- Moneret-Vautrin, D.A. et al. Food allergy to peanuts in France - evaluation of 142 observations. *Clin. Exp. Allergy*, 28, 1998, no. 9, p. 1113-1119.
- Moneret-Vautrin, D-A. et al. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 1999, no. 4, p. 883-888.
- Murakami, A. et al. Chemoprevention insights into biological mechanisms and promising food factors. *Food Rev. Int.*, 15, 1999, p. 335-395.
- Nicholson, J.K. et al. "Metabonomics": understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 29, 1999, no. 11, p. 1181-1189.
- Nilsson, R. Endocrine modulators in the food chain and environment. *Toxicol. Pathol.*, 28, 2000, no. 3, p. 420-431.
- Nordlee, J.A. et al. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *New Engl. J. Med.*, 334, 1996, no 11, 668-692.

Nouws, J.F.M. et al. Testing of raw milk for tetracycline residues. *J. Dairy Sci.*, 81, 1998, p. 2341-2345.

Nouws, J.F.M. et al. The new Dutch kidney test'. *Arch. Lebensmittelhyg.*, 39, 1988, p. 135-138.

Novak, W.K. & Haslberger, A.G. Substantial equivalence of antinutrients and inherent plant toxins in genetically modified novel foods. *Food Chem. Toxicol.*, 38, 2000, p.473-483.

NRC. National Research Council. Pesticides in the diets of infants and children. National Academy Press, Washington, 1993.

NTP. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of quercetin (Cas no. 117-39-5) in F344/N rats (feed studies). Technical Report Series no. 409, 1992.

NTP. National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review, 2001. <http://www.ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDoseWebPage.html>.

OECD. Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods, Aussois,

France, 5-8 March, 1997. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 1998.

OECD. Safety Evaluation of Foods Derived by Modern Biotechnology. Parijs: Organisation for Economic Cooperation and Development, 1993;  
[http://www.oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/prod/modern.htm](http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/prod/modern.htm)

OECD. Food Safety Evaluation. Parijs: Organisation for Economic Cooperation and Development, 1996.

Ohlstein, E.H. et al. Drug discovery in the next millennium. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 40, 2000, p. 177-191.

Østergaard, G. & Knudsen, I. The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants and children. *Food Add. Contam.*, 15, 1998, suppl., p. 63-74.

Paiba, G.A. Prevalence of verocytotoxicigenic *E. coli* O157 in cattle, sheep and pigs slaughtered in Great Britain and in cattle on farms in England and Wales. Proceedings of a meeting in Edinburgh. Wednesday 28th June 2000. Royal College of Physicians of Edinburgh.

Pascual, C.Y. et al. Food allergy and intolerance in children and adolescents, an update. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 54, 2000, suppl. no. 1, p. S75-78.

Pennie, W.D. et al. The principles and practice of toxicogenomics: applications and opportunities. *Toxicol. Sci.*, 54, 2000, p. 277-283.

Perna, N.T. et al. Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature*, 409, 2001, p. 529-533.

Pfaller, M.A. Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases: practicality and costs. *Emerging Inf. Dis.* 7, 2001, p. 312-318.

Pieters, M.N. et al. Deoxynivalenol. Derivation of concentration limits in wheat and wheat containing food products. RIVM rapport no. 388802 008, 1999.

Pope, C.N. Organophosphate pesticiden: do they all have the same mechanism of toxicity? J. Toxicol. Env. Health, Part B, 2, 1999, p. 161-181.

Price, P.S. et al. Assessing aggregate and cumulative pesticide risks using a probabilistic model. Ann. Occup. Hygiene, 45, 2001, p. S131-S142.

Pryor, W.A. et al. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. Nutr. Rev., 58, 2000, p. 39-53.

Raamsdonk, L.W.D. van. Mycotoxine gehaltes in grondstoffen voor diervoeders. Rapport no. 2001.020. RIKILT, Wageningen, 2001.

Rancé, F. Food allergies nowadays of the child. Allerg. Immunol., 32, 2001, no. 10, p. 366-376.

Reeves, W.R. et al. Evaluation of methods for predicting the toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures. Env. Sci. Technol., 35, 2001, no. 8, p. 1630-1636.

Renwick, A.G. & Lazarus, N.R. Human variability and noncancer risk assessment – an analysis of the default uncertainty factor. Reg. Toxicol. Pharmacol., 27, 1998, p. 3-20.

Renwick, A.G. Duration of intake above the ADI/TDI in relation to toxicodynamics and toxicokinetics. Reg. Toxicol. Pharmacol. 30, 1999a, suppl., p. 69-78.

Renwick, A.G. Incidence and severity in relation to magnitude of intake above the ADI or TDI: use of critical effect data. Reg. Toxicol. Pharmacol., 30, 1999b, suppl., p.79-86.

Renwick, A.G. et al. An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children. Reg. Toxicol. Pharmacol., 31, 2000, p. 286-296.

Review of Risk Procedures used by the Government's Advisory Committees dealing with Food Safety. (2000); <http://dtiinfo1.dti.gov.uk/ost/ostbusiness/report.htm>

Rhodes, M.J.C. Physiologically active compounds in plant foods: an overview. Proc. Nutr. Soc. 55, 1996, p. 371-384.

Rice, D. & Barone, S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. Env. Health Perspect., 108, suppl. no. 3, p. 511-533.

Roberfroid, M.B. Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. Am. J. Clin. Nutr. 71, 2000, p. 1660s-1664s.

Ross, S. Functional foods: the Food and Drug Administration perspective. Am. J. Clin. Nutr., 71, 2000, 1735s-1738s.

Rudel, R. Predicting health effects of exposures to compounds with estrogenic activity: methodological issues. Env. Health Perspect., 105, 1997, suppl. no. 3, p. 655-663.

Ruschitzka, F. et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet, 355, 2000, p. 548-549.

Safe, S.H. Endocrine disruptors and human health - is there a problem? An update. *Env. Health Persp.*, 108, 2000, p. 487-493.

SANCO. Facts on GMOs in the EU. Europese Commissie, Directoraat Generaal voor Gezondheid en Consumentenaangelegenheden, Brussel, 2000.

[http://europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/library/press/press63\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/press/press63_en.pdf)

SANCO. Food Irradiation. Europese Commissie, Directoraat-Generaal voor Gezondheid en Consumentenaangelegenheden, Brussel, 2001;

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/fi\\_index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/fi_index_en.html)

SCF. Fusarium toxins part 1: Deoxynivalenol (DON). Opinion of the Scientific Committee on Food. 2 December 1999a.

SCF. Opinion on caffeine, taurine and D-glucurono- $\gamma$ -lactone as constituents of so-called "energy" drinks. Opinion of the Scientific Committee on Food. 1999b.

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out22\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out22_en.html)

SCF. Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 28 November 2000a;

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html)

SCF. Fusarium toxins part 2: Zearalenone (ZEA). Opinion of the Scientific committee on Food. 22 June 2000b.

SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Scientific Committee on Food, November 22, 2000c;

[http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out78\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out78_en.pdf)

SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22<sup>nd</sup> November 2000. Scientific Committee on Food, May 30, 2001; [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out90\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out90_en.pdf)

Schardein, J.L. & Scialli, A.R. The legislation of toxicological safety factors: the Food Quality Protection Act with chlorpyrifos as a test case. *Reprod. Toxicol.*, 13, 1999, no. 1, p. 1-14.

Scheuplein, R.J. Pesticides and infant risk: is there a need for an additional safety margin? *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 31, 2000, p. 267-279.

Schollenberger, M. et al. A survey of Fusarium toxins in cereal-based foods marketed in an area of southwest Germany. *Mycopathologia*, 147, 1999, no. 1, p. 49-57.

SCP. Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the inclusion of Aldicarb in Annex I to Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market (SCP/ALDIC/041-final), 1998; [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out27\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out27_en.html)

Schüpbach, M.R. Spritzmittelrückstände in Obst und Gemüse. *Deutsch. Lebensm. Rundsch.*, 82, 1986, p. 76-80.

Schwarz, S. & Noble, W.C. Aspects of bacterial resistance to antimicrobials used in veterinary dermatological practice. *Vet. Derm.*, 10, 1996, p.163-176.

Setchell, K.D.R. & Cassidy, A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to humans health. *J. Nutr.*, 209, 1999, p. 758S-767S.

Settipane, G.A. (1989). Anaphylactic deaths in asthmatic patients. *Allergy Proc.* 10, 1989, no. 4, p. 271-274.

Sheets, L.P. A. Consideration of age-dependent differences in susceptibility to organophosphorus and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology*, 21, 2000, no. 1-2, p. 57-63.

Sicker, D., et al. Role of natural benzoxazinones in the survival strategy of plants. *Int. Rev. Cytol.*, 198, 2000, p. 319-346.

Skakkebaek, N.E. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod.*, 16, 2001, p. 972-978.

Slob, W. Thresholds in toxicology and risk assessment. *Int. J. Toxicol.*, 18, 1999, p. 259-268.  
Soeborg, I. et al. Furocoumarins in plant foods: exposure, biological properties, risk assessment and recommendations. *TemaNord 1996:600*, Nordic Council of ministers, Copenhagen, 1996, p. 1-155.

Sokolova, T.V. & Lange, A.B. Host-parasite soecificity of the itch mites *Sarcoptes scabiei* (Acariformes: Sarcoptidae) of man and animals. *Parazitologiya*, 26, 1992, p. 97-104.  
Soto, A.M. et al. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polysterene. *Env. Health Perp.*, 92, 1991, p.167-173.

Speijers, G.J.A. Opinion on the relationship between the use of plant protection products on food plants and the occurrence of mycotoxins in foods. Scientific Committee on Plants, 29 September 1999, SCP/RESI/063-Rev.12.

Steiner, S. & Anderson, N.L. Expression profiling in toxicology - potentials and limitations. *Toxicol. Letters*, 112-113, 2000, 467-471.

Sumaryono, W. et al. Induction of rosmarinic acid accumulation in cell suspension cultures of *Orthosiphon aristatus* after treatment with yeast extract. *Phytochemistry*, 30, 1991, p. 3367-3371.

Task force on *E. coli* O157. Final report, June 2001; <http://www.lnvweb.nl>

Tatu, C.A. et al. The etiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers. *Env. Health Perspect.*, 106, 1998, no. 11, p. 689-700.

Taylor, S. L. et al. Food allergies and sensitivities. In: *Food Toxicology - A Perspective on the Relative Risks*. Marcel Dekker, New York, USA, 1989, p. 255-295.

Trautwein, E.A. et al. Entwicklung von Brotsorten mit Psulliumzinsatz als Beitrag zu einer cholesterolbewussten Ernahrungweise *Deutsche Lebensmittel Rundschau* 96, 2000, no. 2, p. 58-64

- Veckenstedt, A. et al. Antiviral, immunologic and toxicologic study with quercetin in mice. *Stud. Org. Chem.* 23, 1986, p. 339-349.
- Veehof, L.J.G. et al. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 55, no. 7, 1999, p. 533-536.
- Vennema, H. et al. Overzicht van onderzoek van virale gastro-enteritis in het jaar 2000 in Nederland. *Infectieziekten Bulletin*, 12, 2001, no. 2, p. 1-7;  
[http://www.isis.rivm.nl/inf\\_bul/bul122/overzicht\\_2000.html](http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/bul122/overzicht_2000.html)
- Verger, Ph. et al. Identification of risk groups for intake of food chemicals. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 1999, S103-S108.
- Vermeire, Th. et al. (1999). Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit. Rev. Toxicol.*, 29, 1999, no. 5, p. 439-490.
- Vetter, H. et al. Qualität pflanzlicher Nahrungsmittel. Ergebnisse dreijähriger Vergleichsuntersuchungen an Gemüse, Obst und Brot des modernen und alternativen Warenangebotes. *Schriftreihe des Verbandes Deutscher Landwirtschaftlicher Untersuchungs- und Forschungsanstalten* 7, 1983, p. 1-147.
- Vliet, C.M.E. van. Is biologische voeding gezonder dan gangbare? Een literatuurstudie. Publicatienummer 130. Wetenschapswinkel, Wageningen Universiteit, Wageningen, 1998. *Voeding Nu*, oktober 2000 (10): 15-18.
- Vroom Cramer, B.M. Productinformatie over levensmiddelen. Etiketteringsvraagstukken naar Europees en Nederlands recht. Koninklijke Vermande, Lelystad, 1998.
- Walter, P. Towards ensuring the safety of vitamins and minerals. *Toxicol. Letters*, 120, 2001, p. 83-87.
- Wargovich, M.J. et al. Nutrition and Cancer: the herbal revolution. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 215, 1999, p. 177-180.
- Welle, F. et al. Investigation into migrational and sensorial changes of packaging plastics caused by ionising irradiation. *Deutsche Lebensmittel Rundschau*, 96, 2000, no. 11, p. 423-426.
- Wells, G.A.H. et al. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Vet. Rec.*, 142, 1998, p. 103-106.
- WHO. Safety and nutritional adequacy of irradiated food. World Health Organisation. Geneve, 1994.
- WHO. Food safety and globalization of trade in food. WHO/FSF/FOS/97.8. Rev.1, 1997a.
- WHO. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). Geneve, 1997b.
- WHO. Joint FAO/AIEA/WHO Study Group on High Dose Irradiation. *Weekly Epidem. Rec.*, jan. 16/98, 1998.

WHO. Consultation on assessment of the health risks of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive summary. *Food Add. Contam.*, 17, 2000a, no. 4, p. 223-240.

WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods derived from Biotechnology, WHO Geneva, Switzerland, 29 May-2 June 2000b.

WHO. Chemical hazards and food safety (final draft). Working paper 3 for the Strategic Planning Meeting on Food Safety, World Health Organisation, Geneva, 20-22 February 2001.

Wilkinson, C.F. et al. Assessing the risk of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate? *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 31, 2000, p. 30-43.

Will, R.G. et al. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet*, 347, 1996, p. 608-621.

Williams, G.M. et al. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 31, 2000, p. 117-165.

Wink, M. & Lehman, P. Wounding- and elicitor-induced formation of coloured chalcones and flavans (as phyto-alexins) in *hippeastrum x hortorum*. *Bor. Acta* 109, 1996, p. 412-421.

Wit, M.A.S. de, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *Emerging Inf. Dis.*, 7, 2001, no. 1, p. 82-91.

Wojtaszek, P. & Stobiecki, M. Differential secretion and accumulation of isoflavonoids in *Lupinus albus* in response to fungal elicitor and CuCl<sub>2</sub>. *Plant Physiol. Biochem.*, 35, 1997, p. 129-135.

Wolfswinkel, M. van et al. Voedselveiligheid van producten uit de biologische landbouw. Expertisecentrum LNV, Ede, 2001.

Yang, C.H. et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann. Rev. Nutr.*, 21, 2001, p. 381-406.

Yeom H.W. & Zhang, Q.H. Enzymatic inactivation by pulse electric fields: a review. In: *Pulsed Electric Fields in Food Processing: Fundamental Aspects and Applications* (Barbosa-Cánovas, G.V. & Zhang, Q.H., eds.) Food Preservation Technology Series (2001) Technomic Publ Comp, Lancaster PA, USA, 2001, p. 57-63.

Yue, Q.Y. et al. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*, 355, 2000, p. 576-577.

Zink, D.L. The impact of consumer demands and trends in food processing. *Emerging Infect. Dis.*, 3, 1997, p. 467-469.



## Bijlage 3

### Overzicht publicaties RVZ

De publicaties zijn te bestellen door overmaking van het verschuldigde bedrag op bankrekeningnummer 160170400 t.n.v. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg te Zoetermeer, o.v.v. het desbetreffende publicatienummer.

#### Adviezen en achtergrondstudies

01/09	Nieuwe gezondheidsrisico's bij voeding (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	30,00	EUR 13,61
01/08	Verzekerbare van nieuwe gezondheidsrisico's (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	30,00	EUR 13,61
01/07	Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren	30,00	EUR 13,61
01/05	Technologische innovatie in zorgsector (verkennende studie)	25,00	EUR 11,34
01/04 <sup>E</sup>	Healthy without care	20,00	EUR 9,08
00/06	Medisch specialistische zorg in de toekomst (advies en dossier)	42,50	EUR 19,29
00/05	Himmelhoch jauchzend, zum Tode betrübt (essay)	15,00	EUR 6,81
00/04	De rollen verdeeld: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij De rollen verdeeld)	30,00	EUR 13,61
00/03	De rollen verdeeld	30,00	EUR 13,61
99/26	Care en cure	25,00	EUR 11,34
99/25	Over Schotten in care en cure: opvattingen en werkwijzen (achtergrondstudie bij Care en cure)	25,00	EUR 11,34
99/23	Gezond zonder zorg: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	20,00	EUR 9,08
99/22	Allochtone cliënten en geestelijke gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Interculturalisatie van de gezondheidszorg)	20,00	EUR 9,08
99/21	Interculturalisatie van de gezondheidszorg	25,00	EUR 11,34
99/20	Gezondheid in al haar facetten (TNO achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	20,00	EUR 9,08
99/19	Gezond zonder zorg	20,00	EUR 9,08
99/18	Over e-health en cybermedicine (achtergrondstudie bij Patiënt en Internet)	35,00	EUR 15,88
99/17 <sup>E</sup>	The Patiënt and the Internet	25,00	EUR 11,34
99/17	Patiënt en Internet	20,00	EUR 9,08
99/16	Gender en professionals in de gezondheidszorg: resultaten van een expertmeeting (achtergrondstudie bij Professionals in de gezondheidszorg)	20,00	EUR 9,08
99/15	Professionals in de gezondheidszorg	40,00	EUR 18,15
99/14	De Nederlandse zorgverzekering in het licht van het recht van de EG (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	25,00	EUR 11,34

99/13	Het Nederlandse gezondheidszorgstelsel in Europa: een economische verkenning (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	25,00	EUR 11,34
99/12	The role of the European Union in Healthcare (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	25,00	EUR 11,34
99/11	Een nieuw drugsbeleid? Voor- en nadelen van de legalisering van drugs	30,00	EUR 13,61
99/10	Europa en de gezondheidszorg	25,00	EUR 11,34
99/10 <sup>E</sup>	Europe and health care	30,00	EUR 13,61
99/09	Ethiek met beleid	25,00	EUR 11,34
99/06	Technologische, juridische en ethische aspecten van biotechnologie (achtergrondnota bij Octrooiering biotechnologie)	25,00	EUR 11,34
99/05	Octrooiering biotechnologie	30,00	EUR 13,61
99/04	Koppelings- en sturingsmechanisme: vergelijkende sectorstudie (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	25,00	EUR 11,34
99/03	Dossier verslaving en verslavingszorg (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	25,00	EUR 11,34
99/02	Verslavingszorg herijkt	25,00	EUR 11,34
98/10	Lokale zorgnetwerken in de openbare gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Samenwerken aan openbare gezondheidszorg)	25,00	EUR 11,34
98/09	Samenwerken aan openbare gezondheidszorg	25,00	EUR 11,34
98/08	Zelftests	25,00	EUR 11,34
98/07	Maatschappelijk ondernemen in de zorg (achtergrondnota bij Tussen markt en overheid)	25,00	EUR 11,34
98/06	Tussen markt en overheid	20,00	EUR 9,08
98/05	Transmurale zorg: redesign van het zorgproces (achtergrondstudie bij Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief)	20,00	EUR 9,08
98/04	Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief	25,00	EUR 11,34
98/01	Naar een meer vraaggerichte zorg	30,00	EUR 13,61
97/20	Besturen in overleg	30,00	EUR 13,61
97/19	Verzekeraars op de zorgmarkt	20,00	EUR 9,08
97/18	Stimulering doelmatig gedrag (achtergrondnota bij Prikkels tot doelmatigheid)	20,00	EUR 9,08
97/17	Prikkels tot doelmatigheid	20,00	EUR 9,08
97/16	De ggz als vuilharmonisch orkest (essay)	10,00	EUR 4,54
97/15	Betaalbare kwaliteit in de geneesmiddelenvoorziening (achtergrondstudie bij Farmaceutische zorg)	25,00	EUR 11,34
97/14	Farmaceutische zorg (door arts en apotheker)	25,00	EUR 11,34
97/13	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw (achtergrondstudies)	40,00	EUR 18,15
97/12	Met zorg wonen, deel 2: Naar een nieuwe samenhang tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	40,00	EUR 18,15
97/11	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw	20,00	EUR 9,08
97/10	Medische hulpmiddelen	30,00	EUR 13,61
97/09	De toekomst van de AWBZ	30,00	EUR 13,61
97/07	Beter (z)onder dwang (achtergrondstudie)	20,00	EUR 9,08

97/06	Beter (z)onder dwang	25,00	EUR 11,34
97/05	Met zorg wonen, deel 1: De relatie tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	25,00	EUR 11,34
97/04	Internationale dimensie volksgezondheidsbeleid	25,00	EUR 11,34
97/03	Waardebepaling geneesmiddelen als beleidsinstrument	25,00	EUR 11,34
96/13	Thuis in de ggz (achtergrondstudie)	25,00	EUR 11,34
96/12	Thuis in de ggz	30,00	EUR 13,61
96/11	Het ziekenhuis als maatschappelijke onderneming	25,00	EUR 11,34
96/10	Strategische beleidsvragen zorgsector	15,00	EUR 6,81
96/09	Informatietechnologie in de zorg	30,00	EUR 13,61
96/08	Stand van zaken: preventie en ouderen (achtergrondstudie)	25,00	EUR 11,34
96/07	Preventie en ouderen	25,00	EUR 11,34
96/06	Fysiotherapie en oefentherapie	20,00	EUR 9,08
96/05	Herverdeling onbetaalde zorgarbeid	15,00	EUR 6,81
96/04	Sociale zekerheid en zorg	20,00	EUR 9,08
96/03	Persoonlijke levenssfeer: privacy in verpleeghuizen	20,00	EUR 9,08
96/02	Planning en bouw in België en Duitsland	15,00	EUR 6,81
96/01	Programmatistische jeugdzorg	20,00	EUR 9,08

#### **Bijzondere publicaties**

01M/01 <sup>E</sup>	E-health in the United States	25,00	EUR 11,34
01M/01	E-health in de Verenigde Staten	20,00	EUR 9,08
01/03	Publieksversie Verzekerd van zorg	15,00	EUR 6,81
01/02	De RVZ over het zorgstelsel	20,00	EUR 9,08
01/01	Management van beleidsadvies	25,00	EUR 11,34
99/24	Evaluatie en actie	gratis	gratis
99/08	De trend, de traditie en de turbulentie	gratis	gratis
99M/01	Van Biotech Bay en Biotech Beach tot Genetown	30,00	EUR 13,61
95/WZV	Een nieuw accommodatiebeleid voor de zorgsector: advies over de herziening van de Wet ziekenhuisvoorzieningen	15,00	EUR 6,81
- -	Volksgezondheid met beleid	gratis	gratis

Advies Zorgarbeid in de toekomst

(ISBN 90-399-1535-0) 39,50 EUR 17,92

Achtergrondstudie Zorgarbeid in de toekomst

(ISBN 90-399-1536-9) 39,50 EUR 17,92

De publicaties Zorgarbeid in de toekomst zijn te bestellen bij:

SDU-uitgevers, Servicecentrum/Verkoop

Postbus 200014, 2500 EA Den Haag

Telefoonnummer: 070 378 98 80, fax: 070 378 97 83

#### **Werkprogramma's**

00/02	Werkprogramma RVZ 2001 – 2002	gratis	gratis
99/07	Werkprogramma RVZ 2000	gratis	gratis
98/03	Werkprogramma RVZ 1999	gratis	gratis
97/08	Adviesprogramma RVZ 1998	gratis	gratis
97/01	Adviesprogramma RVZ 1997	gratis	gratis

#### **Jaarverslagen**

01/06	Jaarverslag 2000 RVZ	gratis	gratis
00/01	Jaarverslag 1999 RVZ	gratis	gratis

99/01	Jaarverslag 1998 RVZ	gratis	gratis
98/02	Jaarverslag 1997 RVZ	gratis	gratis
97/02	Jaarverslag 1996 RVZ	gratis	gratis

**Magazines**

98M/01	Magazine bij het advies Met Zorg wonen, deel 2	3,50	EUR 1,59
98M/02	Magazine bij het advies Geestelijke Gezondheidszorg	3,50	EUR 1,59