



RIVMRIKILT FRONT OFFICE VOEDSELVEILIGHEID

Aangevraagd door: NVWA, Buro Risicobeoorde
ling,
Opgesteld door: RIVM en RIKILT
Datum aanvraag: 26082011
Datum oplevering: 23122011 (eindversie)
Coördinator:
Opsteller(s):

Toetsers(s):

Projectnummers: V/320110/11/FA en V/320800/11/AA
Opname en weefselconcentraties zijn lineair afhankelijk van de inname (c.a. dosis)

INVENTARISATIE VOOR RISICOBEOORDELING INZAKE AANWEZIGHEID VAN VERSLEEPTE ONTWORMINGSMIDDELEN IN DIERVOEDER

Onderwerp

Ontwormingsmiddelen kunnen worden gegeven aan dieren via gemedicineerd voer, dat wordt bereid door inmenging van een premix met daarin een relatief hoge concentratie actieve stof in een charge ongemedicineerd voer. Versleping treedt op als na het maken van een gemedicineerd voer een vervolcharge ongemedicineerd voer of gemedicineerd voer met een andere actieve stof wordt gemaakt in dezelfde productielijn, ondanks dat tussen productie van gemedicineerd voer en ongemedicineerd voer zogenaamde spoelcharges worden gebruikt. Problemen zijn 1) dat een veehouder niet weet dat hij voer verstrekt met (een onbekend gehalte aan) een actieve stof, en 2) dat "verslepingvoer" kan worden gegeven aan dieren waarvoor het gebruik van de betreffende actieve stof niet is toegestaan en waarvoor geen residulimieten zijn afgeleid.

Op dit moment hanteert de NVWA een verslepingstolerantie van 2,5 % van de therapeutische dosis. Deze tolerantie is gebaseerd op mogelijke afwezigheid van ontwikkeling van bacteriële resistentie bij antibiotica en niet op een risicobeoordeling van de effecten van dergelijke lage concentraties van ontwormingsmiddelen (resistentie / residuproblematiek). De NVWA wil graag de beschikbare wetenschappelijk informatie gebruiken om tot een beoordeling van het eventuele risico verbonden aan versleping van ontwormingsmiddelen te komen. Om de mogelijkheden voor het beantwoorden van deze omvangrijke vraag te beoordelen, is in het kader van het FrontOffice deze inventarisatie gemaakt van beschikbare informatie. Op basis van deze informatie kan worden besloten op welke wijze de uiteindelijke risicobeoordeling zal worden vormgegeven.

Deze inventarisatie richt zich op ivermectine en flubendazol, omdat in Nederland alleen deze ontwormingsmiddelen verwerkt worden in premixen en via gemedicineerd voer mogen worden

toegediend. Een overzicht van premixen en gerelateerde wachttermijnen is gegeven in Annex 1.

De vraag van de NVWA omvat 15 deelvragen. Deze vragen zijn samen met de antwoorden opgenomen in het grijsgekleurde tekstdeel van het document. Een verdere toelichting is gegeven in de latere (nietgekleurde) delen van de tekst. De vragen zijn gegroepeerd per onderwerp.

DEELVRAGEN EN CONCLUSIES

Toxicologie

1- Wat zijn de toxicologische effecten van blootstelling van doeldieren aan een concentratie van 2,5% van de therapeutische dosis van een ontwormingsmiddel?

Op basis van bestaande kennis worden bij een verslepijngsconcentratie van 2,5%, die ver onder de therapeutische dosis ligt, geen toxicologische effecten verwacht bij de doeldieren die onbedoeld worden blootgesteld. Er is geen extra informatie nodig voor de beantwoording van deze vraag.

2- Wat zijn de effecten van verslepijngsconcentraties van ontwormingsmiddelen voor niet-doeldieren?

Ivermectine:

Ivermectine zou in theorie schadelijke effecten teweeg kunnen brengen in bepaalde hondenrassen en jonge dieren, het is echter niet bekend of deze effecten al optreden bij blootstelling aan voer met een verslepijngsconcentratie van 2,5%. Het is daarnaast ook de vraag of voer voor gezelschapsdieren in dezelfde productielijn wordt gemengd als voor landbouwhuisdieren. Voor pasgeboren dieren is het aannemelijk dat deze niet met gemedicineerd veevoer worden gevoederd. Het is echter niet uit te sluiten dat als het moederdier wordt blootgesteld aan verslepijngsvoer, dat de nakomelingen via melk of eventueel het voer toch worden blootgesteld. In het MRL-rapport wordt vermeld dat toxiciteit in pasgeboren ratten inderdaad samenhangt met blootstelling via de melk. Voor gevoelige hondenrassen zou informatie in de registratiedossiers van de diergeneesmiddelen en/of stoffen mogelijk uitsluitel kunnen geven bij welke concentraties schadelijke effecten zijn waargenomen in gevoelige hondenrassen. Deze dossiers zijn echter vertrouwelijk en kunnen niet zonder toestemming ingezien worden. Mogelijk biedt uitgebreidere bestudering van de openbare literatuur ook uitkomst.

Flubendazol:

Op basis van de beschikbare gegevens uit SPC's¹ en MRL-rapporten worden geen specifieke effecten van verslepijngsconcentraties verwacht bij specifieke diersoorten en/of rassen. Verdere informatie hierover is niet nodig.

3- Wat zijn de gevolgen van een onder- of overdosering van ontwormingsmiddelen, niet alleen voor de doeldieren, maar ook voor de mens?

Er zijn geen toxicologische gevolgen van onderdosering (verslepijngsconcentraties) in doeldiersoorten te verwachten. Onderdosering zou in theorie wel kunnen leiden tot residuen boven de wettelijke maximumresidu limieten (MRL's, zie ook vraag 4).

Overdosering van doeldieren kan optreden als zij met ontwormingspreparaten worden behandeld in een andere toedieningsvorm dan gemedicineerd voer en daarnaast ook nog onbedoeld ivermectine of flubendazol via een verslepijngsvoer krijgen. Van dit type overdosering worden geen toxicologische effecten in doeldieren verwacht. Overdosering zou

¹ SPC: summary of product characteristics; een beknopte samenvatting van de dossiergegevens. MRL: maximul residu limit.

in theorie kunnen leiden tot weefselconcentraties in dierlijke producten die boven de MRL uitkomen. Er is geen verdere informatie nodig voor de beantwoording van vraag 3.

4- Zijn er risico's voor de consument verbonden aan de consumptie van vlees van dieren die vlak voor de slacht voer met verslepingsconcentraties ontwormingsmiddelen hebben gegeten?

Op basis van een eerste zeer conservatieve theoretische afleiding, zou door vervoeding van voer met 2,5% verslepingsconcentraties aan ivermectine de MRL in producten van doeldieren overschreden kunnen worden. Met daadwerkelijke residugegevens uit het (vertrouwelijke) registratiedossier zou deze berekening geverifieerd en zonodig bijgesteld kunnen worden.

Op grond van een vergelijkbare berekening als uitgevoerd voor ivermectine kan voor flubendazol aannemelijk worden gemaakt dat in varkens vervoeding van een verslepingsvoer met 2,5 % flubendazol waarschijnlijk geen residuprobleem zal ontstaan, mede gelet op het conservatieve karakter van de berekening. In kippen zouden de geschatte weefselconcentraties van het markerresidu van flubendazol mogelijk een factor 3,2 boven de MRL kunnen liggen. Voor eieren lijkt geen residuprobleem te bestaan.

Bij een vergelijking van de MRL rapporten van deze twee stoffen lijkt het er op dat de beschikbare gegevens voor flubendazol betrekkelijk summier zijn. Op basis van de beschikbare gegevens uit de SPC kan slechts een zeer grove schatting worden gedaan. Het gebruik van originele data uit de registratiedossiers kan leiden tot een verfijndere aanpak hetgeen resulteert in een meer betrouwbare schatting van mogelijke residuen na vervoeding met verslepingsvoer. Opgemerkt wordt verder dat bij onbewuste vervoeding van verslepingsvoer aan niet-doeldieren (waarvoor geen MRL's zijn vastgesteld) er per definitie een residuprobleem zou kunnen ontstaan. Vanwege gebrek aan data over (mogelijk afwijkende) kinetiek, kan voor deze niet-doeldieren echter geen schatting van residugehalten gemaakt worden en kan niet worden beoordeeld of aan consumptie van producten van niet-doeldieren risico's verbonden zijn.

Interacties met andere stoffen

5- Zijn er risico's verbonden aan het verslepen van ontwormingsmiddelen naar een met antibiotica gemediceerd voer en omgekeerd, zowel voor interacties in het voer (incompatibiliteit) en/of in het dier (farmacologische interacties)? Zo ja, welke zijn deze risico's?

Uit de SPC's valt niet te concluderen of en in hoeverre interacties en onverenigbaarheden getest zijn.

Uit een scan van de literatuur volgt het beeld dat ivermectine farmacologische interacties met andere diergeneesmiddelen kan hebben. Gezien de interactie van ivermectine met P-glycoproteïne moet rekening gehouden worden met stoffen die ook een interactie aangaan met P-glycoproteïne. Met name als verzadiging optreedt van de P-glycoproteïne zou dit kunnen leiden tot veranderde farmacologische eigenschappen en/of toxiciteit van deze stoffen en/of ivermectine. Bij welke doseringen dit optreedt zou verder uitgezocht kunnen worden. Tevens zijn interacties met benzimidazolen gemeld, waartoe flubendazol behoort.

Voor flubendazol lijkt te gelden dat, gezien de sterke invloed van biotransformatieprocessen op de kinetiek van flubendazol, stoffen die deze biotransformatieprocessen beïnvloeden, ook de farmacologische eigenschappen en/of toxiciteit van flubendazol zouden kunnen beïnvloeden en vice versa. Ook hier zou verder onderzoek gedaan moeten worden om te bepalen bij welke stoffen en concentraties dit mogelijk plaatsvindt.

6Zijn er andere voederadditieven die in combinatie met (restanten van) ontwormingsmiddelen een specifiek risico vormen?

Er is geen informatie gevonden over specifieke additieven, maar mogelijk zou vetrijke diervoeder of vetrijke supplementen de interne blootstelling aan ivermectine kunnen verhogen. Verdere informatie hierover zou wenselijk zijn, zodat beoordeeld kan worden in hoeverre vetrijke voederregimes aanleiding zouden kunnen geven tot verhoogde weefselconcentraties en mogelijk toxiciteit.

Resistentie van de wormen tegen de ontwormingsmiddelen

7Hoe wordt resistentie van parasieten tegen diergeneesmiddelen bepaald?

Het testen van resistentie gebeurt door middel van FECRT²/slaughtertrial, Egg hatch assay. Indien methoden ontwikkeld zijn (beta-tubuline, 22). Geen verdere informatie nodig.

Meer informatie over deze testen is te vinden op de WAAVP² website guidelines. Voor genetisch bepaalde resistentie kan in principe gescreend worden met DNA methoden,

8In welke mate komt resistentie tegen ontwormingsmiddelen voor en welke mechanismen zijn daarbij betrokken?

De mate waarin resistentie kan optreden varieert per parasiet en is diersoortafhankelijk. Voor

benzimidazolen is er meer bekend dan voor ivermectine. Voor een uitgebreidere beoordeling van de mate van ontwikkeling en voorkomen resistentie is meer informatie nodig.

9Wat zijn de effecten van blootstelling aan een concentratie van 2,5% van de therapeutische dosis van een ontwormingsmiddel voor resistentievorming?

Resistentieontwikkeling in parasieten tegen anthelmintica is mogelijk, maar het is niet duidelijk of dit ook het geval zal zijn bij verslepijngsconcentraties van 2,5% van ontwormingsmiddelen in het voer. Hier is verder onderzoek noodzakelijk.

10Komt overdracht van resistentie tegen ontwormingsmiddelen voor en wat zijn de selectiefactoren die daarbij een rol spelen?

Overdracht van resistentie tegen ontwormingsmiddelen komt voor bij opeenvolgende

generaties. Selectiefactoren die hierbij een rol spelen zijn frequentie van behandelen, onderdoseren en breed spectrum behandelen. Er zou meer informatie verzameld moeten worden hoe deze factoren kwantitatief moeten worden ingeperkt om resistentie te vermijden.

Technische aspecten

11Zijn er, in het bijzonder voor flubendazol, verschillen in de mate waarin de dragers gevoelig zijn voor versleping, doordat de ene drager sterker aan apparatuur hecht dan de andere?

Er is geen informatie bekend over de verschillen in de mate waarin de dragers gevoelig zijn voor versleping.

12Zijn er negatieve gevolgen bekend van het gebruik van topdressings in plaats van door het voer heen mengen?

Topdressing geeft een onregelmatiger verdeling van het product in het voer met een grotere kans op overof onderdosering.

² FECRT: Fecal Egg Count Reduction Test; WAAVP: World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology

13 Is de verdeling van ontwormingsmiddelen in kruimelvoer waar deze middelen door te pelletteren doorheen gemengd zijn voldoende homogeen om een gelijkmatige dosering over de dieren te garanderen?

Er is geen informatie bekend over de verdeling van ontwormingsmiddelen in kruimelvoer waar deze door te pelletteren door heen gemengd zijn.

14 Verandert een hittebehandeling tijdens het pelletteren de effectiviteit van ontwormingsmiddelen die aan het voer worden toegevoegd?

De effectiviteit van de middelen wordt door een hittebehandeling tijdens het pelletteren (tot 85°C voor ivermectine en 116°C voor flubendazol) niet aangetast. Hier is geen extra

informatie voor nodig.

Overig

15 Zijn er andere overwegingen aangaande ontwormingsmiddelen die u onder de aandacht van de NVWA wilt brengen?

Het risico van ivermectine voor het milieu staat momenteel ter discussie bij de WP ERA (Working Party Environmental Risk Assessment van de CVMP/European Medicines Agency). Hier zou nog nieuwe informatie uit voort kunnen komen.

Wel wordt onderkend dat de veiligheidsmarge klein is (29).

In de SPC's van de premixen staat vermeld: "Zeer gevaarlijk voor vissen en waterorganismen. Niet gebruiken bij andere diersoorten gezien het optreden van ernstige bijwerkingen, inclusief sterfte bij honden" (3). In de openbare literatuur wordt desondanks toch het gebruik van ivermectine beschreven ter bestrijding van parasieten in aquacultuur.

De theoretische residuberekening zoals uitgevoerd voor ivermectine en flubendazol onder vraag 4, zou ook uitgevoerd kunnen worden voor verslepijngsconcentraties aan antibiotica. Vanwege de lange wachtermijn in combinatie met een korte halfwaardetijd van de antibiotica zou hier een vergelijkbare situatie kunnen gelden.

Toxicologie

1. Wat zijn de toxicologische effecten van blootstelling van doeldieren aan een concentratie van 2,5% van de therapeutische dosis van een ontwormingsmiddel?

Bij de registratie van een diergeneesmiddel dient de aanvrager een dossier in te leveren waarbij moet worden aangetoond dat het product veilig is voor het dier, de zogenaamde doeldiergeveiligheid. Dit dient te worden aangetoond voor de maximaal te verstrekken dosering ("100% van de therapeutische dosis"). De verslepijngsconcentratie van 2,5% ligt ver onder de therapeutische dosis en klinische effecten worden dan ook niet verwacht bij de doeldieren die onbedoeld aan deze concentratie zijn blootgesteld, mede gezien de te verwachten relatief korte duur van de blootstelling. Opgemerkt wordt dat doeldiertoxiciteit alleen klinisch wordt onderzocht. Doeldiertoxiciteit is dus veel minder gedetailleerd beschreven dan toxiciteit in laboratoriumdieren.

Overdosering van doeldieren kan optreden als zij met ontwormingspreparaten worden behandeld in een andere toedieningsvorm dan gemedicineerd voer en daarnaast ook nog onbedoeld ivermectine of flubendazol via een verslepijngsvoer krijgen. Overdosering zal besproken worden onder vraag 3.

Een algemeen toxicologisch profiel (voornamelijk op basis van studies met laboratoriumdieren) uit beschikbare openbare bronnen is ter informatie opgenomen in Annex 2. De

registratiedossiers van de diergeneesmiddelen zouden aanvullende informatie kunnen geven bij welke specifieke concentraties toxicologisch effecten zijn waargenomen. Deze dossiers zijn echter vertrouwelijk en kunnen niet zonder toestemming ingezien worden.

Conclusie: Op basis van bovenstaande kennis worden bij een verslepingsconcentratie van 2,5%, die ver onder de therapeutische dosis ligt, geen toxicologische effecten verwacht bij de doeldieren die onbedoeld worden blootgesteld. Er is geen extra informatie nodig voor de beantwoording van deze vraag.

2. Wat zijn de effecten van verslepingsconcentraties van ontwormingsmiddelen voor niet-doeldieren?

Op basis van een scan en abstracts van openbare literatuur kan het volgende worden vastgesteld:

Ivermectine Bij hoge dosering zijn neurotoxische effecten te verwachten van ivermectine (zie ook Annex 2 en vraag 3). Neurotoxiciteit kan ook optreden bij normale dosering in dieren met een incomplete bloedhersenbarrière (jonge dieren; bepaalde hondenrassen).

Pasgeboren ratten zijn extra gevoelig voor ivermectine. Dit hangt samen met het nog niet geheel functioneren van de bloedhersen barrière (1). Sommige hondenrassen zijn extra gevoelig door verhoogde penetratie in de hersenen vanwege een deficiëntie in P-glycoproteïne (PgP; 11). Ca. 30% van de collieachtigen³ zijn uiterst gevoelig voor ivermectine (als geconcludeerd uit rapporten die het nietlegitieme gebruik van deze middelen beschrijven, 1). Een retrospectieve studie is gedaan naar ivermectine intoxicaties bij honden (sommigen met een PgPdeficiëntie, 10) en een review met betrekking tot ivermectine-intoxicaties in o.a. honden is ook beschikbaar (7).

Flubendazol Als specifieke toxiciteit van flubendazol bij overdosering worden reproductie en embryotoxiciteit genoemd, echter deze lijken deze niet te verwachten bij doeldieren (zie ook Annex 2). In SPC's, MRL summary reports en literatuur zijn geen vermeldingen van flubendazolgevoelige soorten, rassen en/of subpopulaties gevonden.

Conclusie:

Ivermectine:

Ivermectine zou in theorie schadelijke effecten teweeg kunnen brengen in bepaalde hondenrassen en jonge dieren. Het is echter niet bekend of deze effecten al optreden bij blootstelling aan voer met een verslepingsconcentratie van 2,5%. Het is daarnaast ook de vraag of voer voor gezelschapsdieren in dezelfde productielijn wordt gemengd als voor landbouwhuisdieren. Voor pasgeboren dieren is het aannemelijk dat deze niet met gemedicineerd veevoer worden gevoederd. Het is echter niet uit te sluiten dat als het moederdier wordt blootgesteld aan verslepiingsvoer, dat de nakomelingen via melk of eventueel het voer toch worden blootgesteld. In het MRLrapport wordt vermeld dat toxiciteit in pasgeboren ratten inderdaad samenhangt met blootstelling via de melk. Voor gevoelige hondenrassen zou informatie in de registratiedossiers van de diergeneesmiddelen en/of stoffen mogelijk uitsluitsel kunnen geven bij welke concentraties schadelijke effecten zijn

³ Collieachtigen (bijv. schotse collies, border collies, shelties) en Australische herdershonden zijn extra gevoelig voor ivermectines vanwege een mutatie in het gen (MDR1) dat verantwoordelijk is voor de productie van P-glycoproteïne. Dit resulteert o.a. in een verminderde bloedhersenbarrière (8,9).

waargenomen in gevoelige hondenrassen. Deze dossiers zijn echter vertrouwelijk en kunnen niet zonder toestemming ingezien worden. Mogelijk biedt uitgebreidere bestudering van de openbare literatuur ook uitkomst.

Flubendazol:

Op basis van de beschikbare gegevens uit SPC's en MRLrapporten worden geen specifieke effecten van verslepingsconcentraties verwacht bij specifieke diersoorten en/of rassen. Verdere informatie hierover is niet nodig.

3. Wat zijn de gevolgen van een onderof overdosering van ontwormingsmiddelen, niet alleen voor de doeldieren, maar ook voor mens?

Onderdosering:

In deze inventarisatie wordt onder onderdosering verstaan de blootstelling aan verslepingsconcentraties in diervoeder. Doelbewuste onderdosering door toediening van lager dan voorgeschreven concentraties wordt niet waarschijnlijk geacht en is daarom in deze inventarisatie niet meegenomen. Zie voor de toxicologische gevolgen van onderdosering van ontwormingsmiddelen de antwoorden op vraag 1, 2. Voor de gevolgen van onderdosering op de residugehalten in dierlijke producten (relevant voor de mens), zie de antwoorden op vraag 4. Zie voor gevolgen op resistentieontwikkeling de antwoorden op vraag 710.

Overdosering (zie ook Annex 2):

Overdosering van doeldieren kan optreden als zij met ontwormingspreparaten worden behandeld in een andere toedieningsvorm dan gemedicineerd voer en daarnaast ook nog onbedoeld ivermectine of flubendazol via een verslepingsvoer krijgen.

Overdosering kan ook optreden als er een slechte menging van de premix door het gemedicineerd voer heeft plaatsgevonden. Dit is echter geen verslepingsprobleem, maar een probleem dat samenhangt met inadequate productie van het gemedicineerde voer. Dit aspect valt buiten het kader van deze vraagstelling.

Dier:

Ivermectine: In het MRL summary report van ivermectine wordt vermeld dat ivermectine over het algemeen goed getolereerd wordt in de doeldieren met incidenteel hoesten bij schapen en geiten na orale dosering, incidenteel oedeem en jeuk bij paarden. Neurotoxische effecten kunnen optreden bij een overdosering (1). In de SPC's van ivermectine wordt vermeld dat bij een 3 tot 5voud van de aanbevolen dosering van 0.1 mg ivermectine/kg lichaamsgewicht gedurende 3x de aanbevolen behandelingsperiode er geen ongewenste effecten waargenomen werden in doeldier varken (3).

Flubendazol: In het MRL summary report van flubendazol wordt vermeld dat flubendazol goed getolereerd wordt in de doeldieren (2). In de SPC's staat dat bij varkens tijdelijke diarree kan optreden bij 250 mg/kg of meer flubendazol in het voer, zonder dat de klinische gedragingen of prestaties worden aangetast. Bij kippen werd een veiligheidsfactor van >34 gevonden in leghennen (ad libitum voeren) en >65 in reproductiekippen (beperkt voeren; 4).

Uit bovenstaande kan worden afgeleid dat de beperkte overdosering die plaats zou kunnen vinden door toediening van voer met een verslepingsconcentratie van 2,5% aan dieren, die ook al met een andere toedieningsvorm van dezelfde actieve stof werden behandeld (bijvoorbeeld een pouden preparaat of een ander oraal preparaat) niet snel tot toxiciteit in de behandelde dieren zal leiden.

Mens:

In dierlijke producten kunnen door overdosering (zoals beschreven aan het begin van deze vraag) hogere residugehalten optreden dan mag worden verwacht op grond van de voorgeschreven toediening alleen. De voor deze toediening vastgestelde wachtermijn, zal in de regel voldoende zijn om ook eventuele residuen van deze overdosering te ondervangen. Echter, als de extra blootstelling via verslepiingsvoer plaatsvindt doorlopend of aan het eind van die wachtermijn, ontstaat een situatie die vergelijkbaar is met blootstelling aan enkel verslepiingsvoer. In hoeverre er dan residuen boven de MRL zouden kunnen ontstaan wordt in het antwoord op vraag 4 bediscussieerd.

Conclusie: Er zijn geen toxicologische gevolgen van onderdosering (verslepiingsconcentraties) in doeldiersoorten te verwachten. Onderdosering zou in theorie wel kunnen leiden tot residuen boven de wettelijke maximumresidu limieten (MRL, zie ook vraag 4).

Overdosering van doeldieren kan optreden als zij met ontwormingspreparaten worden behandeld in een andere toedieningsvorm dan gemediceerd voer en daarnaast ook nog onbedoeld ivermectine of flubendazol via een verslepiingsvoer krijgen. Van dit type overdosering worden geen toxicologische effecten in doeldieren verwacht. Overdosering zou in theorie wel kunnen leiden tot weefselconcentraties in dierlijke producten die boven de MRL uitkomen.

Er geen verdere informatie nodig voor de beantwoording van vraag 3.

4. Zijn er risico's voor de consument verbonden aan de consumptie van vlees van dieren die vlak voor de slacht voer met verslepiingsconcentraties ontwormingsmiddelen hebben gegeten?

Tijdens de registratie van ontwormingsmiddelen zijn wachtermijnen vastgesteld, die aangeven hoeveel tijd er dient te verstrijken tussen het moment van laatste behandeling en slacht of verhandeling van dierlijke producten voor menselijke consumptie. Wanneer men zich aan deze wachtermijnen houdt zijn er geen risico's voor de consument verbonden aan de consumptie van vlees⁴, melk of eieren van deze dieren (oftewel de residugehalten in de eetbare weefsels liggen beneden de MRL). Echter, als het middel onbedoeld in voer aanwezig is, weet veehouder dat niet en zal hij dus ook geen wachtermijn hanteren. Dan kunnen er mogelijk residuen in dierlijke producten aanwezig zijn die hoger zijn dan de MRL. Om de residugehalten na inname van voer met verslepiingsconcentraties te bepalen en zodoende de risico's in te schatten zullen ofwel residustudies met de verslepiingsconcentratie uitgevoerd moeten worden ofwel zal er via modelering een inschatting gemaakt moeten worden van de hoeveelheid residuen in de eetbare weefsels. Eventueel kunnen hierbij ook de residudata betrokken worden die tijdens de registratieprocedure van het middel (in therapeutische dosering) gegenereerd zijn. Echter, deze data zijn vertrouwelijk en kunnen niet ingezien worden zonder toestemming. Tevens, als de productielijnen voer verwerken dat bestemd is voor meerdere diersoorten, zal per diersoort de residuvorming bekeken moeten worden gezien de mogelijk afwijkende kinetiek tussen diersoorten.

Doeldieren:

Er is geen informatie over weefselconcentraties van ivermectine of flubendazol na het vervoederen van een diervoeder dat door versleping tot maximaal 2,5% van de werk

⁴ In dit verband wordt onder vlees verstaan: spier, lever, nier of vet. Deze weefsels worden bij de bepaling van MRL's en wachtermijnen in beschouwing genomen.

zame dosering van deze stoffen bevat. Of het vervoederen van zulke diervoeders tot een mogelijk onaanvaardbaar hoog residu kan leiden kan alleen worden geschat op basis van kinetische gegevens. De SPC's van de diverse premixen geven maar heel beperkt informatie over de kinetiek, en dan nog alleen over de doeldiersoorten; in geval van ivermectine alleen varkens; in geval van flubendazol alleen varkens, kippen en fazanten. Aan de hand van de SPC informatie (wachtermijn, halfwaardetijd) kan een grove schatting worden gemaakt van mogelijke residuen van ivermectine of flubendazol na vervoedering van een diervoeder dat door versleping 2,5% van de werkzame dosering bevat.

Dit is gedaan op basis van de volgende aannames:

Aangevraagd door: Dr. Benno ter Kuile (NVA, Buro Risicobeoordeling)
Opgesteld door: RIVM en RIKILT
Datum aanvraag: 26082011
Datum oplevering: 23122011 (eindversie)
Coördinator:
Opsteller(s):

Toetsers(s):

Projectnummers: V/320110/11/FA en V/320800/11/AA
Opname en weefselconcentraties zijn lineair afhankelijk van de inname (c.q. dosis) van de actieve ingrediënt,
De eliminatie van de actieve ingrediënt kan beschreven worden met een 1-compartiment open model (1ste orde kinetiek; de logaritme van de concentratie in de weefsels is lineair afhankelijk van de tijd die verlopen is na de laatste toediening). In GonzalezCanga et al. (30) staan referenties geciteerd die de kinetiek van ivermectine met een 1ste orde model beschrijven. Voor flubendazol is hier nog geen informatie voor gevonden.
De halfwaardetijd uit de SPC beschrijft de eliminatie van de moederstof of het markerresidu uit het wachtermijnbepalende weefsels .
Na het verstrijken van de wachtermijn is de concentratie in het wachtermijnbepalende weefsel op het niveau van de MRL⁶. Dit is een overschatting van de werkelijke concentratie op dat tijdstip. Data uit het MRLrapport van ivermectine wijzen er op dat de werkelijke concentratie al vóór het verstrijken van de wachtermijn onder de MRL zou kunnen zijn gezakt. Voor flubendazol zijn dergelijke data niet beschikbaar in het MRLrapport.
Vervoedering van het 2,5% voer geschiedt volgens hetzelfde doseringsschema als voorgeschreven voor het gemedicineerde voer

Ivermectine:

Afgaande op de vermelde wachtermijn (ca. 12 dagen in het varken)⁷ en plasma-halfwaardetijden (26 uur) zou er een overschrijding van de MRL als gevolg van 2,5% ontwormingsmiddelen kunnen plaatsvinden. Deze bevinding stoelt op de volgende redenering:

Onder bovenstaande aannames is de concentratie van het markerresidu⁸ in het wachtermijnbepalende weefsel aan het eind van de toediening van het gemedicineerde voer (=start eliminatiefase) als 100% gesteld. Om van een concentratie van 100% naar die

⁵ Voor ivermectine is alleen een plasmahalfwaardetijd gegeven in de SPC; voor flubendazol zijn er wél weefselhalfwaardetijden beschikbaar. ⁶ Dit houdt tevens in dat in de nietwachtermijnbepalende weefsels de concentraties lager zijn dan of gelijk zijn aan de MRL's die voor deze weefsels zijn vastgesteld. ⁷ Deze wachtermijn geldt voor 2 van de 3 geregistreerde premixen. Voor de derde premix geldt een wachtermijn van 7 dagen voor dieren < 100 kg en een wachtermijn van 27 dagen voor dieren > 100 kg. ⁸ Ivermectine bestaat uit een mengsel van twee homologen: 22,23dihydroavermectine B1a (H2B1a, ≥ 80%) en 22,23dihydroavermectine B1b (H2B1b, ≤ 20%). Het markerresidu is H2B1a.

van de MRL te komen zijn bij een wachtermijn van 12 dagen en een halfwaardetijd van 26 uur (zie Annex 1) dan $(12 \times 24)/26 = 11$ halfwaardetijden nodig. In deze 11 halfwaardetijden daalt de weefselconcentratie met een factor 2048 ($= 2^{11}$), oftewel de MRL ligt een factor 2048 lager dan de uitgangconcentratie van 100%. De weefselconcentratie na consumptie van 2,5% verslepiingsvoer is een factor 40 lager dan de weefselconcentratie na een behandeling met het 100% gemedicineerde voer. Theoretisch zou dus bij consumptie van het verslepiingsvoer een weefselconcentratie kunnen optreden van $2048 / 40 = 51$ keer de MRL. Pas na ongeveer 5 á 6 dagen⁹ zou de weefselconcentratie van de blootgestelde dieren dan onder de MRL uitkomen. Opgemerkt wordt dat dit een zeer conservatieve benadering is. Data in het MRL rapport suggereren dat de halfwaardetijden in de wachtermijnbepalende weefsels langer zouden kunnen zijn dan 26 uur (26 uur is de halfwaardetijd in plasma en die is in deze berekening overgenomen voor het wachtermijn bepalende weefsel). In dat geval is de kans op overschrijding van de MRL (veel) kleiner. Dit dient nader te worden onderzocht; liefst op basis van de dossiergegevens.

Flubendazol

Flubendazol is als premix toegelaten voor toepassing bij varkens (wachtermijn 5 dagen), kippen (wachtermijn 7 dagen) en fazanten (wachtermijn 28 dagen). Afgaande op de vermelde wachtermijnen en de genoemde halfwaardetijden (minimaal 1 dag in varkens en kippen), is er waarschijnlijk geen overschrijding van de MRL in varkens, maar mogelijk wel in kippen bij vervoeding van 2,5% verslepiingsvoer. Deze bevinding stoelt op een vergelijkbare redenering als voor ivermectine:

Onder bovenstaande aannames is de concentratie van het markerresidu¹⁰ in het wachtermijn bepalend weefsel aan het eind van de toediening van het gemedicineerde voer op 100% gesteld.

In varkens geldt dat bij een wachtermijn van 5 dagen en een halfwaardetijd van minimaal 24 uur (zie Annex 1), $(5 \times 24)/24 = 5$ halfwaardetijden moeten verstrijken om van een concentratie van 100% naar die van de MRL te komen. In deze 5 halfwaardetijden daalt de weefselconcentratie met een factor 32 ($= 2^5$), ofwel de MRL ligt dan een factor 32 lager dan de uitgangconcentratie van 100%. De weefselconcentratie na consumptie van 2,5% verslepiingsvoer is een factor 40 lager dan de weefselconcentratie na een behandeling met het 100% gemedicineerde voer. Theoretisch zou dus bij consumptie van het verslepiingsvoer een weefselconcentratie kunnen optreden van $32 / 40 = 0,8$ keer de MRL. Hieruit volgt dat voor flubendazol in varkens geen residuprobleem zal optreden bij vervoeding van 2,5% verslepiingsvoer.

In kippen geldt dat bij een wachtermijn van 7 dagen en een halfwaardetijd van minimaal 24 uur (zie Annex 1), $(7 \times 24)/24 = 7$ halfwaardetijden moeten verstrijken om van een concentratie van 100% naar die van de MRL te komen. In deze 7 halfwaardetijden daalt de weefselconcentratie met een factor 128 ($= 2^7$), ofwel de MRL ligt dan een factor 128 lager dan de uitgangconcentratie van 100%. De weefselconcentratie na consumptie van 2,5% verslepiingsvoer is een factor 40 lager dan de weefselconcentratie na een behandeling met het 100% gemedicineerde voer. Theoretisch zou dus bij consumptie van het verslepiingsvoer een weefselconcentratie kunnen optreden van $128 / 40 = 3,2$ keer de MRL. Hieruit volgt dat voor flubendazol in kippen mogelijk een residu probleem kan ontstaan door vervoeding met 2,5% verslepiingsvoer.

⁹Per verstreken halfwaardetijd halveert de weefselconcentratie, dus na 5 halfwaardetijden is de concentratie nog slechts $1/(2^5)$ ($= 1/32$) en bij 6 halfwaardetijden $1/64$. Om een weefselconcentratie een factor 51 ($1/51$) te laten dalen moeten dus iets meer dan 5 halfwaardetijden verstrijken. Bij een halfwaardetijd van 26 uur komt dat ongeveer overeen met 5 á 6 dagen¹⁰ Flubendazol + metaboliet R035475 in vlees van varkens, pluimvee en wild gevogelte; flubendazol in eieren (2)

Opgemerkt wordt dat dit ook een zeer conservatieve benadering is, omdat is gerekend met een korte halfwaardetijd van 24 uur. Als gerekend wordt met een langere halfwaardetijd (bv. 2 dagen; in de SPC wordt een range van 1 tot 4 dagen genoemd) wordt geen overschrijding van de MRL berekend¹¹.

Voor kippeneieren lijkt in het geheel geen residuprobleem te bestaan. Er is wel een MRL voor eieren bepaald, maar aangezien er een wachtermijn voor eieren van 0 dagen is vastgesteld lijkt het voor de hand liggend om te concluderen dat vervoeding van flubendazol aan kippen geen aanleiding geeft tot relevante residuen.

Voor fazanten is slechts een wachtermijn van 28 dagen vermeld in de SPC en geen halfwaardetijd. Daardoor is het niet mogelijk om voor fazanten een schatting te maken of vervoeding van 2,5% verslepiingsvoer aanleiding zou kunnen geven tot weefselconcentraties boven de MRL.

Nietdoeldieren Als de productielijnen voer verwerken dat bestemd is voor andere dan de hierboven genoemde diersoorten, zal per diersoort de residuvorming bekeken moeten worden gezien de mogelijk afwijkende kinetiek tussen diersoorten. Hierover zullen echter geen data beschikbaar zijn in het registratiedossier.

Conclusie: Op basis van een eerste zeer conservatieve theoretische afleiding, zou door vervoeding van voer met 2,5% verslepiingsconcentraties aan ivermectine de MRL in producten van doeldieren overschreden kunnen worden. Met daadwerkelijke residuegegevens uit het (vertrouwelijke) registratiedossier zou deze berekening geverifieerd en zonodig bijgesteld kunnen worden.

Op grond van een vergelijkbare berekening als uitgevoerd voor ivermectine kan voor flubendazol aannemelijk worden gemaakt dat in varkens bij vervoeding van een verslepiingsvoer met 2,5 % flubendazol waarschijnlijk geen residuprobleem zal ontstaan, mede gelet op het conservatieve karakter van de berekening. In kippen zouden de geschatte weefselconcentraties van het markerresidu van flubendazol mogelijk een factor 3,2 boven de MRL kunnen liggen. Voor eieren lijkt geen residuprobleem te bestaan.

Bij een vergelijking van de MRLrapporten van deze twee stoffen lijkt het er op dat de beschikbare gegevens voor flubendazol betrekkelijk summier zijn. Op basis van de beschikbare gegevens uit de SPC kan slechts een zeer grove schatting worden gedaan. Het gebruik van originele data uit de registratiedossiers kan leiden tot een verfijndere aanpak hetgeen resulteert in een meer betrouwbare schatting van mogelijke residuen na vervoeding met verslepiingsvoer. Opgemerkt wordt verder dat bij onbewuste vervoeding van verslepiingsvoer aan nietdoeldieren (waarvoor geen MRL zijn vastgesteld) er per definitie een residuprobleem zou kunnen ontstaan. Vanwege gebrek aan data over (mogelijk afwijkende) kinetiek, kan voor deze nietdoeldieren echter geen schatting van residuegehalten gemaakt worden en kan niet worden beoordeeld of aan consumptie van producten van nietdoeldieren risico's verbonden zijn.

¹¹ Aantal benodigde halfwaardetijden: $7 \cdot 24 / 48 = 3,5$. Reductiefactor van 100% naar MRL: $2^{3,5} = 11$; residu gehalte onmiddellijk na behandeling is $11 / 40 = \sim 0.3 \cdot \text{MRL}$.

Interactie van ontwormingsmiddelen met andere stoffen

5. Zijn er risico's verbonden aan het verslepen van ontwormingsmiddelen naar een met antibiotica gemedicineerd voer en omgekeerd, zowel voor interacties in het voer (incompatibiliteit) en/of in het dier (farmacologische interacties)? Zo ja, welke zijn deze risico's?

Ivermectine:

In de SPC's wordt aangegeven dat interactie met andere geneesmiddelen of stoffen niet bekend zijn en dat, aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, het middel niet met andere diergeneesmiddelen dient te worden vermengd (3). Voor humaan gebruik zijn interacties van ivermectine met verschillende stoffen beschreven (12). In deze bron staan geen diergeneesmiddelen gemeld die in de huidige Europese veterinaire praktijk worden toegepast.

Uit abstracts van de wetenschappelijke literatuur kan de volgende informatie over farmacologische interacties gehaald worden:

Aangevraagd door: Dr. Benno ter Kuile (NVWA, Buro Risicobeoordeling)
Opgesteld door: RIVM en RIKILT
Datum aanvraag: 26082011
Datum oplevering: 23122011 (eindversie)
Coördinator:
Opsteller(s):

Toetsers(s):

Projectnummers: V/320110/11/FA en V/320800/11/AA
Opname en weefselconcentraties zijn lineair afhankelijk van de inname (c.q. dosis) van de actieve ingrediënt,
De eliminatie van de actieve ingrediënt kan beschreven worden met een 1-

Flubendazol In de SPC's wordt aangegeven dat interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie niet bekend zijn, en dat de middelen niet vermengd moeten worden met andere diergeneesmiddelen (4).

In het Repertorium diergeneesmiddelen 2004 wordt vermeld dat 'Farmaca, die interfereren met de biotransformatieprocessen in de lever, de farmacokinetiek van benzimidazolen in sterke mate kunnen beïnvloeden'. Dit houdt in dat flubendazol (een benzimidazol) in een onbehandeld dier een andere kinetiek vertoont dan in een dier dat behandeld is met een geneesmiddel dat interfereert met de biotransformatieprocessen. Flubendazol kan vice versa ook de kinetiek van andere stoffen beïnvloeden via de invloed op deze processen (19).

Antibiotica In SPC's van premixen met antibiotica zijn geen opmerkingen gevonden over onverenigbaarheid met ontwormingsmiddelen (20).

Conclusie: Uit de SPC's valt niet te concluderen of en in hoeverre interacties en onverenigbaarheden getest zijn. Wel wordt voor de meeste preparaten, mogelijk uit voorzorg vanwege ontbreken verenigbaarheidsstudies, vermeld: 'niet vermengen met andere diergeneesmiddelen'.

¹² BCRP: Breast cancer resistance protein

Uit een scan van de literatuur volgt het beeld dat ivermectine farmacologische interacties met andere diergeneesmiddelen kan hebben. Gezien de interactie van ivermectine met Pgp moet rekening gehouden worden met stoffen die ook een interactie aangaan met Pgp. Met name als verzadiging optreedt van het Pgp zou dit kunnen leiden tot veranderde farmacologische eigenschappen en/of toxiciteit van deze stoffen en/of ivermectine. Bij welke doseringen dit optreedt zou verder uitgezocht kunnen worden. Tevens zijn interacties met benzimidazolen gemeld, waartoe flubendazol behoort.

Voor flubendazol lijkt te gelden dat, gezien de sterke invloed van biotransformatieprocessen op de kinetiek van flubendazol, stoffen die deze biotransformatieprocessen beïnvloeden, ook de farmacologische eigenschappen en/of toxiciteit van flubendazol zouden kunnen beïnvloeden en vice versa. Ook hier zou verder onderzoek gedaan moeten worden om te bepalen bij welke stoffen en concentraties dit mogelijk plaatsvindt.

6. Zijn er andere voederadditieven die in combinatie met (restanten van) ontwormingsmiddelen een specifiek risico vormen?

Naast premixen met de antibiotica genoemd in vraag 5, is er een premix toegelaten met paracetamol (REG NL 10278). Ook in deze SPC staat vermeld dat er geen bekende onverenigbaarheden zijn. Gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen dient echter te worden vermeden. Uit de informatie met betrekking tot de ontwormingsmiddelen komt echter niet naar voren dat deze nefrotoxisch zijn.

In de Merck Manual wordt vermeld dat de biologische beschikbaarheid van ivermectine (sterk vetoplosbaar) 2,5x hoger is bij een vetrijke maaltijd. Vetrijk voeder of vetrijke supplementen zouden dus mogelijk bij dieren kunnen leiden tot een hogere interne dosis van ivermectine dan bij vervoeding van diervoeders met een reguliere vetgehalte (21).

Conclusie: Er is geen informatie gevonden over specifieke additieven, maar mogelijk zou vetrijk diervoeder of vetrijke supplementen de interne blootstelling aan ivermectine kunnen verhogen. Verdere informatie hierover zou wenselijk zijn, zodat beoordeeld kan worden in hoeverre vetrijke voederregimes aanleiding zouden kunnen geven tot verhoogde weefselconcentraties en mogelijk toxiciteit.

Resistentie (van de wormen tegen het ontwormingsmiddel)

7. Hoe wordt resistentie van parasieten tegen diergeneesmiddelen bepaald?

Het testen van resistentie gebeurt door middel van de FECRT/slaughtertrial, Egg hatch assay. Meer informatie over deze testen is te vinden op de WAAVP website guidelines. Voor genetisch bepaalde resistentie kan in principe gescreend worden met DNA methoden, indien methoden ontwikkeld zijn (betatubuline, 22). Geen verdere informatie nodig.

8. In welke mate komt resistentie tegen ontwormingsmiddelen voor en welke mechanismen zijn daarbij betrokken?

Voor ivermectine lijken GluCLs¹³ en Pgp betrokken bij resistentievorming. Voor benzimidazolen (waaronder flubendazol) lijken puntmutaties de oorzaak van resistentie. De mate waarin resistentie kan optreden varieert per parasiet en is diersoortafhankelijk. Daar is voor benzimidazolen meer over bekend (22) dan voor ivermectine.

¹³ GluCLs: glutamategated chloride (GluCl) channels

Conclusie: De mate waarin resistentie kan optreden varieert per parasiet en is diersoortafhankelijk. Voor benzimidazolen is er meer bekend dan voor ivermectine. Voor een uitgebreidere beoordeling van de mate van ontwikkeling en voorkomen resistentie is meer informatie nodig.

9. Wat zijn de effecten van blootstelling aan een concentratie van 2,5% van de therapeutische dosis van een ontwormingsmiddel voor resistentievorming?

Bij het Departement Infectieziekten en Immunologie van de faculteit Diergeneeskunde wordt resistentie getest door larven van maagdarmparasieten door opeenvolgende zeven bij verschillende concentraties ivermectine te leiden (rLMIA¹⁴ test). Bij resistentieontwikkeling zouden de parasieten minder geremd worden in hun activiteit en er dus een hoger percentage door de zeven komen. In deze test is het effect van ivermectine als toename in migratie van de parasitaire larven door de zeven te zien, al bij een concentratie van 0,24 Ig/ml. Het is niet duidelijk hoe deze in vitro concentraties zich verhouden tot de verslepingconcentraties van 2,5% en wat de effecten op uiteindelijke resistentieontwikkeling zouden kunnen zijn (22, 24).

Conclusie:

Resistentieontwikkeling in parasieten tegen anthelmintica is mogelijk, maar het is niet duidelijk of dit ook het geval zal zijn bij verslepingconcentraties van 2,5% van ontwormingsmiddelen in het voer. Hier is verder onderzoek noodzakelijk.

10. Komt overdracht van resistentie tegen ontwormingsmiddelen voor en wat zijn de selectiefactoren die daarbij een rol spelen?

Overdracht van resistentie kan optreden van ouder op nakomeling. Frequentie van behandelen, onderdosereren, breed spectrum behandelen zijn daarbij selectiefactoren. Langdurige afgifte van suboptimale doseringen van anthelmintica bij bijvoorbeeld bolustherapie bij herkauwers is een bekende oorzaak van resistentie (21, 23).

Conclusie: Overdracht van resistentie tegen ontwormingsmiddelen komt voor bij opeenvolgende generaties. Selectiefactoren die hierbij een rol spelen zijn frequentie van behandelen, onderdosereren en breed spectrum behandelen. Er zou meer informatie verzameld moeten worden hoe deze factoren kwantitatief moeten worden ingeperkt om resistentie te vermijden.

Technische aspecten van ontwormingsmiddelen in veevoeder

11. Zijn er, in het bijzonder voor flubendazol, verschillen in de mate waarin de dragers gevoelig zijn voor versleping, doordat de ene drager sterker aan apparatuur hecht dan de andere?

Er is geen informatie bekend over de verschillen in de mate waarin de dragers gevoelig zijn voor versleping.

12. Zijn er negatieve gevolgen bekend van het gebruik van topdressings in plaats van door het voer heen mengen?

Topdressing geeft een onregelmatiger verdeling van het product in het voer met een grotere kans op overof onderdosering (23, 25).

¹⁴ rLMIA: reiterative larval migration inhibition assay

13. Is de verdeling van ontwormingsmiddelen in kruimelvoer waar deze middelen door te pelleteren doorheen gemengd zijn, voldoende homogeen om een gelijkmatige dosering over de dieren te garanderen?

Er is geen informatie bekend over de verdeling van ontwormingsmiddelen in kruimelvoer waar deze door te pelleteren door heen gemengd zijn.

14. Verandert een hittebehandeling tijdens het pelleteren de effectiviteit van ontwormingsmiddelen die aan het voer worden toegevoegd?

Dit wordt van te voren uitgezocht, en in het dossier vermeld bij aanvraag van de registratie in verband met effectiviteit van het product (26). Hier van uitgaande wordt met een mogelijke vermindering van effectiviteit door verhitting al rekening gehouden. Volgens de SPC's moeten de producten als volgt bewaard worden: 'Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Beschermen tegen vorst' (3, 4).

Norbrook, producent van een ivermectine premix, vermeldt het volgende 'The product can be incorporated in pelleted feed preconditioned with steam for up to 10 seconds at a temperature not exceeding 85°C' (27). Voor flubendazol is op de website Hyperdrug.com, leverancier van 'flubendazole oral powder for pigs', het volgende vermeld: 'The product can be incorporated into pelleted feed, preconditioned with steam for up to 5 minutes at a temperature of 77°C and can withstand pelleting temperatures up to 116°C' (28).

Conclusie: De effectiviteit van de middelen wordt door een hittebehandeling tijdens het pelleteren (tot 85°C voor ivermectine en 116°C voor flubendazol) niet aangetast. Hier is geen extra informatie voor nodig.

Overig

15. Zijn er andere overwegingen aangaande ontwormingsmiddelen die u onder de aandacht van de NVWA wilt brengen?

- Het risico van ivermectine voor het milieu staat momenteel ter discussie bij de WP ERA (Working Party Environmental Risk Assessment van de CVMP/European Medicines Agency, zie ook vraag 3). Hier zou nog nieuwe informatie uit voort kunnen komen.
- In de SPC's van de premixen staat vermeld: "Zeer gevaarlijk voor vissen en waterorganismen. Niet gebruiken bij andere diersoorten gezien het optreden van ernstige bijwerkingen, inclusief sterfte bij honden" (3). In de openbare literatuur wordt desondanks toch het gebruik van ivermectine beschreven ter bestrijding van parasieten in aquacultuur. Wel wordt onderkend dat de veiligheidsmarge klein is (29).
- De theoretische residuberekening zoals uitgevoerd voor ivermectine en flubendazol onder vraag 4, zou ook uitgevoerd kunnen worden voor verslepingconcentraties van antibiotica. Vanwege de lange wachtermijn in combinatie met een korte halfwaardetijd van de antibiotica zou hier een vergelijkbare situatie kunnen gelden.

Referenties ontwormingsmiddelen

(Referenties zijn gegeven in een beperkt format. De informatie is voldoende om de betreffende documentatie te kunnen vinden)

- 1 MRL summary report ivermectine: [EMEA/MRL/915/04final](#) (December, 2012)
- 2 MRL summary report flubendazol: [EMEA/MRL/267/97final](#) (December, 2012)
- 3 SPC's ivermectine premixen: REG NL 8731, 10465, 10529. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/diergeneesmiddelen/diergeneesmiddeleninformatiebank/default.htm> (December, 2012)
- 4 SPC's flubendazol premixen: REG NL 3106, 3160, 5335, 5261, 6010, 6082, 9556, 9852, 101512. <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/diergeneesmiddelen/diergeneesmiddeleninformatiebank/default.htm> (December, 2012)
- 5 JECFA report. WHO Food Additives Series 31. [771. Ivermectin \(WHO Food Additives Series 31\)](#) (December, 2012)
- 6 JECFA report. WHO Food Additives Series 31. [770. Flubendazole \(WHO Food Additives Series 31\)](#) (December, 2012)
- 7 Lovell, 1990. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 20(2): 45368. Abstract.
- 8 Mealey et al., 2001. Pharmacogenetics 11(8): 72733. Abstract.
- 9 Mealey, 2004. J. Vet. Pharmacol. Therap. 27: 257-264, 2004.
- 10 Merola, 2009. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 45(3): 10611. Abstract.
- 11 Woodward, 2011. Curr. Pharm. Biotechnol. Epub ahead of print. Abstract.
- 12 Drugs.com. [Ivermectin Drug Interactions Drugs.com](#) (December, 2012)
- 13 Ballent et al., 2011. Vet. J. Epub ahead of print. Abstract.
- 14 Lespine et al., 2009. Curr. Drug Metab. 10(3):27288.
- 15 Real et al., 2011. J. Vet. Pharmacol. Ther. 34(4): 31321. Abstract.
- 16 EINahas et al., 2008. Environ. Toxicol. Pharmacol. 26(2): 206211. Abstract.
- 17 FDA report NADA 141054 IVOMECA® Premix for Swine, Type A Medicated Article and LINCOMIX® Premix, Type A Medicated Article original approval. [FDA](#) (December, 2012)
- 18 GonzalezCanga et al., 2009. Curr. Drug Metab. 10(4): 35968.
- 19 Repertorium Diergeneesmiddelen, 2004.
- 20 SPC's antibiotica premixen: Amoxicilline (REG NL 8543, 102260), Amprolium (REG NL 2051), Chloortetracycline (REG NL 106877), Doxycycline (REG NL 2588, 9826, 10393), Florfenicol (REG NL 10473, 105256), Oxytetracycline (REG NL 2004, 2158, 7254, 7277), Spectinomycine/lincomycine (REG NL 9708), Sulfa/Trimethoprim (REG NL 1808, 7589, 8541, 8674), Tiamuline (REG NL 8015, 10177, 100731, 101337), Tilmicosine (REG NL 9166, 9167, 9168, 100528, 100739, 100742), Tylosine (REG NL 3917, 9976, 9982, 101024, 101027), Tylvalosine (REG NL 10266).
- 21 Merck Manual. [Ivermectin: Drug Information Provided by LexiComp: Merck Manual](#) (December, 2012)
- 22 Persoonlijke commentaren Joke van der Giessen (RIVMLZO), Deborah van Doorn (UU) en Fred van Zijderveld (CVI).
- 23 Persoonlijke commentaren Maria Groot (WURRIKILT)
- 24 Van Doorn et al., (2010). Veterinary Parasitology, Volume 174, Issues 34, Pages 292-299.
- 25 Persoonlijke commentaren Erica Olde Heuvel (NVWADiervoeders)
- 26 Persoonlijke commentaren Baukje Schat (CBGBD)
- 27 <http://www.norbrook.com/products/noromectinpremix06g100gpremixformedicated-feedingstufforswine/> (December, 2012)
- 28 Hyperdrug.com. [Flubenol oral powder](#) <http://www.hyperdrug.co.uk/FlubenolIndividual-TreatmentPack600g/productinfo/FLUB600/> (December, 2012)
- 29 Horsberg, 2011. Curr. Pharm. Biotechnol. Epub ahead of print. Abstract.
- 30 GonzalezCanga et al., 2009. Vet. J. 179: 25-37.

ANNEX I GEGEVENS PREMIXEN EN ACTIEVE INGREDIENTEN

De hieronder vermelde gegevens zijn afkomstig uit de diverse SPC's. Deze annex is mogelijk niet volledig als het gaat om het aantal premixen; de lijst is waarschijnlijk vrij volledig met betrekking tot de genoemde actieve stoffen (naar opgave CBG).

Premixen Anthelmintica Ivermectine:

REG NL 10529, 8731, 10465

Flubendazol:

REG NL 3106, 3160, 5261, 5335, 6010, 6082, 9556, 9852, 101512

Wachttermijnen premixen anthelmintica Ivermectine:

De wachttermijnen voor ivermectine via gemedicineerd voer variëren van 7 tot 27 dagen voor varkens (dosering 0.1 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen).

Flubendazol:

De wachttermijnen voor flubendazol premixen zijn: 5 dagen voor varken (dosering 30 mg/kg voer gedurende 5 dagen) 7 dagen voor vlees van kip en 0 dagen voor eieren (dosering 30 mg/kg voer gedurende 7 dagen) 28 dagen voor fazant (dosering 60 mg/kg voer gedurende 7 dagen).

Halfwaardetijden anthelmintica:

Ivermectine in varkens: 26 h Flubendazol in varkens: weefsels: 12 dagen Flubendazol in kippen: weefsels en plasma: 14 dagen

Premixen met antibiotica:

Aangevraagd door:	Dr. Benno ter Kuile (NVA, Buro Risicobeoordeling)
Opgesteld door:	RIVM en RIKILT
Datum aanvraag:	26082011
Datum oplevering:	23122011 (eindversie)
Coördinator:	
Opsteller(s):	

Toetsers(s):

Projectnummers: V/320110/11/FA en V/320800/11/AA
Opname en weefselconcentraties zijn lineair afhankelijk van de inname (c.q. dosis) van de actieve ingrediënt,
De eliminatie van de actieve ingrediënt kan beschreven worden met een 1-compartiment open model (1ste orde kinetiek; de logaritme van de concentratie in de weefsels is lineair afhankelijk van de tijd die verlopen is na de laatste toediening).

ANNEX 2 TOXICITEIT IVERMECTINE EN FLUBENDAZOL

Uit de openbare informatie kan het volgende geconcludeerd worden met betrekking tot de toxiciteit van ivermectine en flubendazol:

Ivermectine:

Ivermectine is een endectocide die selectief en met een hoge affiniteit bindt aan glutamaat gereguleerde chloridekanalen aanwezig in de zenuwof spiercellen van invertebraten. Zoogdieren hebben geen glutamaat gereguleerde chloridekanalen. Ivermectine kan eventueel ook interactie hebben met door andere ligantia gereguleerde chloridekanalen (bijv. GABA), echter de affiniteit hiervoor is lager (3).

Er worden geen ongewenste effecten waargenomen wanneer het toegediend wordt aan varkens in de aanbevolen dosering (0.1 mg/kg lichaamsgewicht). Eveneens geen nadelige effecten op vruchtbaarheid en dracht. Toediening tijdens lactatie had geen nadelig effect op de biggen. Echter door ontbreken van gegevens, varkens niet behandelen binnen 1 week voor de te verwachten werpdatum (3).

De typische effecten die optreden bij ivermectine intoxicaties betreffen neurotoxiciteit. Deze effecten treden op bij overdosering en bij een niet intacte bloedhersenbarrière (pasgeboren ratten). Embryotoxiciteit treedt op bij doses gelijk aan die welke ook maternale toxiciteit veroorzaken (1).

In studies met runderen, schapen waarbij ivermectine in een orale dosis van 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd gegeven vertoonden de dieren neurotoxische verschijnselen. Dit geldt ook voor een studie met paarden die een orale dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht per dag kregen. Er werd geen embryotoxiciteit vastgesteld in studies met runderen, varkens, schapen en paarden. Ook in een epidemiologische studie werd geen verhoogde incidentie aan aangeboren afwijkingen gevonden bij zwangere vrouwen die per ongeluk waren blootgesteld aan ivermectine (5).

Flubendazol:

Flubendazol bindt zich aan tubulinemoleculen en remt hierdoor het microtubulair complex in de intestinale cellen van nematoden en cestoden. Deze veranderingen worden niet waargenomen in gastheercellen. In verband met mogelijke embryotoxische effecten dient aan het begin van de dracht terughoudendheid te worden betracht ten aanzien van het gebruik van flubendazol (4).

Flubendazol heeft een lage toxiciteit. Flubendazol had geen nadelige effecten op vruchtbaarheid en was niet teratogeen in varkens (dosis niet vermeld). Tevens had het geen effect op de reproductie van kippen en op de vruchtbaarheid van fazanten. Voor de meeste reproen teratogeniteitsstudies kon geconcludeerd worden dat er geen embryotoxische c.q. reprotoxische effecten optraden. Echter, enkele studies waren positief, resulterend in een NOEL van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Er wordt overigens in de SPC's vermeld dat terughoudendheid dient te worden betracht bij het begin van de dracht in verband met mogelijke embryotoxiciteit. De ADI is vastgesteld op basis van een NOEL van 2.5 mg/kg lichaamsgewicht per dag (3 maanden studie in de hond) (2).

De JECFA evaluatie geeft aan dat er geen nadelige effecten op vruchtbaarheid en teratogeniteit zijn gevonden in een studie met varkens. De dosis was 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag (6). Dit is wellicht gebaseerd op dezelfde informatie die onderliggend is aan het MRLsummary report, maar wegens afwezigheid van referenties in het MRLrapport kan dit niet worden geverifieerd.