

ADVIES 15-2019

Betreft:

**Gebruik van de ‘margin of exposure’ (MOE)
benadering voor het afleiden van
risicogebaseerde actielimieten voor
carcinogenen die onbedoeld in
levensmiddelen aanwezig zijn**

(SciCom 2018/12)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 21 juni 2019

Sleutelwoorden:

actielimiet, genotoxisch, carcinogeen, margin of exposure (MOE), risicobeoordeling

Key terms:

action limit, genotoxic, carcinogenic, margin of exposure (MOE), risk assessment

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	8
1. Referentietermen	13
1.1. <i>Vraagstelling</i>	13
1.2. <i>Methodologie</i>	13
2. Afkortingen	13
3. Inleiding	14
3.1. <i>Niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen, carcinogenen mét en zonder drempelwaarde</i>	15
3.1.1. Genotoxiciteit	15
3.1.2. Carcinogeniteit	16
3.1.3. Carcinogenen mét en zonder drempelwaarde	16
3.2. <i>Toxicologische, risicobaseerde en wettelijke drempelwaarden</i>	18
3.2.1. Toxicologische drempelwaarden	18
3.2.2. Risicobaseerde drempelwaarden	20
3.2.3. Wettelijke drempelwaarden	21
4. Bespreking	23
4.1. <i>Risicokarakterisering door middel van de ‘margin of exposure’ (MOE)</i>	23
4.1.1. Referentiepunt	23
4.1.2. Geschatte blootstelling	24
4.1.3. Interpretatie van de margin of exposure	24
4.1.4. Lage-dosis (lineaire) extrapolatie naar een “virtueel veilige dosis” (VSD)	26
4.1.5. “Threshold of Toxicological Concern” (TTC) wanneer carcinogene gegevens beperkt of afwezig zijn	28
4.2. <i>Actielimieten voor niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen</i>	29
4.2.1. Actielimieten op basis van de MOE-benadering	29
4.2.2. ‘Reference Points for Action’ voor niet-toegelaten farmacologisch actieve stoffen.	31
4.2.3. Toelaatbaar risiconiveau	31
4.2.4. Onzekerheden	32
5. Conclusies	35
Referenties	36
Leden van het Wetenschappelijk Comité	39
Belangenconflict	39
Dankbetuiging	39
Samenstelling van de werkgroep	40
Wettelijk kader	40
Disclaimer	40
Bijlage 1. Afkortingen & definities	41

Tabellen

Tabel 1. Benadering voor de risicobeoordeling van carcinogenen	17
Tabel 2. Voordelen en beperkingen van de NOAEL en de BMD methoden	19
Tabel 3. Onzekerheidsfactoren (UF) die standaard toegepast worden voor de risicobeoordeling van carcinogenen mét en zonder drempelwaarde	21

Figuren

Figuur 1. Modelling van experimentele gegevens om de BMDL ₁₀ af te leiden en gegevens die worden gebruikt voor lineaire intra- of extrapolatie (NOAEL & LOAEL)	18
Figuur 2. VSD en BMD(L) geëxtrapolerd van een hypothetische dosis-responscurve, met aanduiding van NOAEL & LOAEL	27
Figuur 3. Dosis-responsextrapolatie; enkele voorbeelden van mogelijke dosis-responscurves voor genotoxische carcinogenen bij relevante blootstellingen van de mens	28

Samenvatting

Advies 15-2019 van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV betreffende het gebruik van de ‘margin of exposure’ (MOE) benadering voor het afleiden van risicogebaseerde actielimieten voor carcinogenen die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn

Context & Referentietermen

Als er geen wettelijke normen of maximum limieten voor een bepaalde chemische stof in levensmiddelen zijn, kan de bevoegde overheid toch optreden wanneer er te hoge gehalten vastgesteld worden die de volksgezondheid in gevaar kunnen brengen (Verordening (EG) nr. 178/2002). Om te beoordelen of een gehalte te hoog is vanuit het oogpunt van de volksgezondheid hanteert het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) actielimieten voor een aantal levensmiddel-chemische stof combinaties. Het overschrijden van de actielimiet leidt tot een actie of opvolging, zoals een onderzoek, het uit de handel halen, terugroeping (‘recall’) of juridische gevolgen.

Indien een gezondheidsgerelateerde referentiewaarde (‘health-based guidance value’ of HBGV), zoals de aanvaardbare of de toelaatbare dagelijkse inname (ADI of TDI) bestaat, wordt een actielimiet voor een chemische stof in levensmiddelen gedefinieerd als de maximale concentratie van de stof die het levensmiddel kan bevatten zonder dat de ADI of de TDI overschreden wordt bij dagelijkse hoge consumptie van het levensmiddel (i.e. het 97,5^e consumptie percentiel) (vgl. 1).

$$\text{actielimiet} = \frac{\text{toelaatbare/aanvaardbare dagelijkse inname}}{\text{consumptie bij percentiel 97,5}} \quad (\text{vgl. 1})$$

Een HBGV is echter niet altijd beschikbaar. Bovendien is het onmogelijk om voor chemische stoffen met een toxicologisch effect zonder drempelwaarde (genotoxische carcinogenen) een dergelijke HBGV vast te stellen waaronder de blootstelling geen noemenswaardig gezondheidsrisico vormt. Indien het een onvermijdelijke genotoxische verontreiniging betreft, wordt de actielimiet door het FAVV op grond van het ALARA-beginsel (‘as low as reasonably achievable’ of ‘zo laag als redelijkerwijs haalbaar’) en in overleg met de sector, het Wetenschappelijk Comité (SciCom) en het Directoraat-generaal Laboratoria van het FAVV vastgelegd. De risicobeoordeling van dergelijke stoffen is gewoonlijk gebaseerd op de blootstellingsmarge of ‘margin of exposure’ (MOE) benadering. De MOE stemt overeen met de verhouding tussen een bepaald punt op de dosis-responscurve voor het schadelijk effect (referentiepunt of RP) en de geraamde blootstelling. De MOE geeft aan of de blootstelling beschouwd moet worden als ‘zorgwekkend voor de volksgezondheid’.

Ofschoon de MOE het risico van blootstelling aan een stof niet kwantificeert, zou de MOE-benadering kunnen overwogen worden om een inname die weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid af te leiden als alternatief voor de toelaatbare / aanvaardbare dagelijkse inname die wordt aangewend om een actielimiet vast te stellen (zie verder). Het is in deze context dat aan het SciCom gevraagd wordt om na te gaan of de MOE-benadering gebruikt kan worden om actielimieten te bepalen voor genotoxische carcinogenen in levensmiddelen.

Om de vraag duidelijk af te lijnen, wordt allereerst het verschil tussen genotoxische en niet-genotoxische carcinogenen besproken, evenals het verschil tussen carcinogenen mét en zonder drempelwaarde.

Op basis van het carcinogene werkingsmechanisme ('Mode of Action' of MoA), kan in essentie een onderscheid gemaakt worden tussen (i) carcinogenen zonder drempelwaarde met een DNA-reactieve (en dus directe) genotoxische MoA, en (ii) carcinogenen mét drempelwaarde met (a) een niet-genotoxische MoA of (b) een niet DNA-reactieve (en dus indirecte) genotoxische MoA. Als de MoA van een carcinogeen niet geïdentificeerd is of wanneer de beschikbare data onvoldoende zijn om een drempelwaarde vast te stellen, wordt standaard aangenomen dat de stof een genotoxisch carcinogeen zonder drempelwaarde is. Daarom, alsook ter vereenvoudiging, wordt in dit advies hoofdzakelijk enkel het onderscheid tussen genotoxische (zonder drempelwaarde) en niet-genotoxische (met drempelwaarde) carcinogenen beschouwd. Aangezien genotoxische carcinogenen niet bewust aan levensmiddelen mogen worden toegevoegd, wordt de vraag verder afgelijnd tot genotoxische carcinogenen die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn (bv. contaminanten, onzuiverheden).

Daarnaast is het belangrijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen toxicologische, risicogebaseerde en wettelijke drempelwaarden.

Een **toxicologische drempelwaarde** stemt overeen met een referentiepunt (RP) of een dosis waaronder er geen noemenswaardige nadelige gezondheidseffecten zijn in de testpopulatie onder experimentele omstandigheden. Voorbeelden zijn de 'benchmark dose lower confidence level' of BMDL₁₀ (i.e. de lagere betrouwbaarheidslimiet op de dosis die leidt tot 10% verandering in schadelijke respons relatief ten opzichte van de achtergrondrespons) en de T25 (i.e. de chronische dosis die bij 25% van de dieren tumoren veroorzaakt).

Een **risicogebaseerde drempelwaarde** is een gezondheidsgerelateerde referentiewaarde (of HBGV) en stemt overeen met een inname van de mens waarbij met een zeker vertrouwen verwacht wordt dat er geen noemenswaardige nadelige gezondheidseffecten zullen zijn, rekening houdende met de onzekerheid en variabiliteit verbonden aan de toxicologische data. Voorbeelden zijn de TDI en de ADI (i.e. de geschatte hoeveelheid van een stof die levenslang dagelijks geconsumeerd kan worden zonder dat dit een noemenswaardig gezondheidsrisico vormt).

Wettelijke drempelwaarden zijn maximumgehalten die deels bepaald worden op basis van het risico voor de volksgezondheid, maar waarvoor ook andere factoren (zoals socio-economische, politieke factoren) in aanmerking genomen worden. Ze steunen in principe op risicomanagementbeslissingen. Actielimieten die kunnen leiden tot een actie op het vlak van controlebeleid, behoren in principe tot het domein van risicomanagement en zouden derhalve beschouwd moeten worden als 'wettelijke' drempelwaarden.

Om mogelijke dubbelzinnigheid in interpretatie van de term "actielimiet" te vermijden wanneer het SciCom, een adviesorgaan inzake risicobeoordeling, gevraagd wordt om een "actielimiet" (i.e. een louter op het risico gebaseerde concentratielimiet) voor te stellen die in een risicomanagement context toegepast zal worden (i.e. een controlegerichte concentratielimiet die strikter of minder strikt kan zijn dan de op het risico gebaseerde concentratielimiet), is het SciCom voorstander van een alternatieve terminologie. Derhalve wordt de term '**estimated acceptable concentration**' (**EAC of "geschatte aanvaardbare concentratie"**) geïntroduceerd. De EAC is een op het risico gebaseerde concentratielimiet die overeenstemt met de concentratie van een stof die een levensmiddel kan bevatten zonder dat de blootstelling aan de stof via het levensmiddel een noemenswaardig risico inhoudt of zorgwekkend is voor de volksgezondheid. De EAC kan als basis dienen voor de risicomanager om een actielimiet vast te leggen.

Methode

De beoordeling van de toepasbaarheid van de MOE-benadering om actielimieten voor genotoxische carcinogenen af te leiden is gebaseerd op beschikbare informatie uit de wetenschappelijke literatuur en op de opinie van experts.

Bespreking

MOE-benadering

De MOE wordt gedefinieerd als de verhouding tussen het referentiepunt (RP) op de dosis-responscurve voor het kritisch effect, bij voorkeur de BMDL₁₀, en de theoretische, voorspelde of geraamde blootstelling. Wanneer deze berekende MOE groter is dan het product van de onzekerheidsfactoren ('uncertainty factor' of UF) die verschillen tussen de experimentele data en de situatie bij de mens, de aard van het carcinogene proces en het type van geselecteerd RP in rekening brengen, kan aangenomen worden dat het risico voor de volksgezondheid van gering belang is. Het product van de UF kan beschouwd worden als een theoretische MOE, en wordt in dit advies aangeduid als "MOE_{UF}" (vgl. 2).

Van geval tot geval kunnen verschillende onzekerheden in overweging genomen worden (i.e. op basis van expertopinie), maar in het algemeen wordt als product van de UF standaard 100 (om rekening te houden met intraspecies variabiliteit en individuele variabiliteit bij de mens) toegepast voor stoffen met een drempelwaarde effect (niet-genotoxische carcinogenen) en 10.000 (om rekening te houden met bijkomende onzekerheden m.b.t. de MoA) voor stoffen met een niet-drempelwaarde effect (genotoxische carcinogenen).

$$MOE = \frac{\text{dosis} - \text{respons referentiepunt}}{\text{geschatte blootstelling}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF}$$

↓
"weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid"

(MOE-benadering; vgl. 2)

Lage-dosis extrapolatie (virtueel veilige dosis)

Naast de MOE-benadering kan het risico van de blootstelling van de mens aan carcinogenen ook geëvalueerd worden door extrapolatie van een RP, zoals de T25 of BMDL₁₀, naar lagere dosissen of concentraties. Het risico kan in dit geval uitgedrukt worden als het berekende bijkomende kankerrisico bij verschillende niveaus van blootstelling of als het blootstellingsniveau dat overeenkomt met een vooraf bepaald niveau van levenslang risico. De geëxtrapoleerde lage dosis die na levenslange blootstelling resulteert in een bijkomend kanker geval in een bepaalde populatie van personen, wordt veelal aangeduid als de "virtueel veilige dosis" ('virtually safe dose' of VSD).

Op voorwaarde dat de berekende lage-dosis risicowaarden gezien worden als een bovengrens van het risico en niet geïnterpreteerd worden als een realistische risico-inschatting, kunnen de lage-dosis lineaire extrapolatie en de MOE-berekeningen in feite als gelijkaardige benaderingen beschouwd worden. Een blootstellingsniveau dat geschat wordt via lineaire extrapolatie van een RP zal berekend worden door het RP te delen door de UF, d.w.z. door de MOE_{UF}. Zo komt lineaire extrapolatie van de T25 of de BMDL₁₀ naar een risico van 1 op 100.000 bijvoorbeeld overeen met het quotiënt van de T25 met een MOE_{UF} van 25.000 en van de BMDL₁₀ met een MOE_{UF} van 10.000. Hoewel de keuze van UF die voor de MOE_{UF} in aanmerking genomen moeten worden, een risicobeoordelingskwestie is, is de keuze van een grenswaarde (of 'cut-off' punt) voor het te aanvaarden kankerrisico (bv. het risico op kanker

bij 1 per 10⁵ of per 10⁶ blootgestelde personen) een beslissing die dient genomen te worden door de risicomanager.

Actielimieten voor (niet-)genotoxische carcinogenen

Aan de hand van een aantal voorbeelden uit de wetenschappelijke literatuur wordt in dit advies geïllustreerd dat de MOE-benadering niet enkel gebruikt wordt om het risico van genotoxische carcinogenen te beoordelen, maar ook van niet-genotoxische carcinogenen, bijvoorbeeld wanneer toxicologische data onvoldoende zijn om een HBGV te bepalen. Bijkomend wordt erop gewezen dat MOE's eveneens berekend worden om een verandering van de maximum limiet of zogenoemde referentiedrempels voor actie ('reference point for action' of RPA) voor genotoxische carcinogenen te valideren.

Op basis van het toepassingsgebied van de MOE-benadering in de wetenschappelijke literatuur, meent het SciCom dat de MOE-benadering geschikt is om zowel voor genotoxische (zonder drempelwaarde) als voor niet-genotoxische (drempelwaarde) carcinogenen actielimieten af te leiden. Ofschoon de MOE het blootstellingsrisico van een stof niet kwantificeert, in het bijzonder van stoffen zonder drempelwaarde effect, kan de MOE-benadering gebruikt worden om een 'weinig zorgwekkende' inname -vergelijkbaar met de VSD- af te leiden die aangewend kan worden om een geschatte aanvaardbare concentratie of een 'estimated acceptable concentration' (EAC) af te leiden (vgl. 3), die als basis kan dienen voor het bepalen van een actielimiet.

$$\begin{aligned}
 \text{'weinig zorgwekkende' inname} &= \frac{\text{dosis-respons referentiepunt}}{MOE_{UF}} \\
 \downarrow & \\
 \text{geschatte aanvaardbare concentratie (EAC)} &= \frac{\text{'weinig zorgwekkende' inname}}{\text{consumptie bij percentiel 97,5}}
 \end{aligned}
 \quad (\text{vgl. 3})$$

Wanneer toxiciteitsgegevens ontbreken, kan de 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) benadering beschouwd worden als een alternatief voor de MOE-benadering bij het afleiden van een EAC en het bepalen van een actielimiet voor zowel genotoxische als niet-genotoxische carcinogenen, op voorwaarde dat hierbij eveneens voor ogen gehouden wordt dat de TTC een drempelwaarde "van weinig zorgwekkende aard" betreft.

Het dient benadrukt te worden dat er voor elk genotoxisch carcinogeen een carcinogeen risico bij eender welke blootstelling kan bestaan, hoewel dit risico zeer klein kan zijn. Een voor genotoxische carcinogenen (zonder drempelwaarde) afgeleide EAC wijst enkel op "weinig zorgwekkend" voor de volksgezondheid. Idealiter zou de vastgestelde actielimiet voor een carcinogene contaminant of onzuiverheid zo laag mogelijk moeten zijn (i.e. lager dan de EAC).

Zinvol om te overwegen in de context van actielimieten voor genotoxische carcinogenen, is de benadering die de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) naar voren geschoven heeft voor de bepaling van 'Reference Points for Action' (RPAs) voor niet-toegelaten farmacologisch actieve stoffen. De stapsgewijze benadering is gebaseerd op een vergelijking tussen de toxicologische eigenschappen van de stof en de laagste redelijkerwijs haalbare residuconcentratie die onweerlegbaar bepaald kan worden door officiële controlelaboratoria, i.e. de laagste beslissingslimiet (CC_α) die redelijkerwijs haalbaar is.

Onzekerheden

Net zoals actielimieten die op een HBGV gebaseerd zijn, gaan ook MOE-gebaseerde EACs of actielimieten gepaard met een aantal onzekerheden, zoals m.b.t. het in aanmerking nemen van gevoelige populaties, de dosis-responscurve en toxische potentie van de stof, en consumptiegegevens. Deze onzekerheden zijn echter generiek voor alle EACs en actielimieten en niet enkel voor deze die afgeleid zijn op basis van de MOE-benadering.

Hoewel de definitie van 'actielimiet' de maximum concentratie van de stof in het levensmiddel inhoudt bij hoge consumptie van het levensmiddel (i.e. 97,5^e consumptiepercentiel), wordt aanbevolen om verschillende blootstellingsscenario's te beschouwen, bv. voor de hele populatie en voor specifieke groepen van de populatie, afhankelijk van de in aanmerking genomen stof en de verspreiding ervan in het dieet. Verschillende blootstellingsscenario's resulteren in een brede waaier aan EACs voor een levensmiddel-chemische stof combinatie. Ofschoon dit het moeilijk maakt om de gezondheidsrisico's die met de EACs en de afgeleide actielimieten gepaard gaan te veralgemenen, hebben dergelijke, verschillende scenario's het potentieel om informatie te geven voor beslissingen en prioritisering met betrekking tot risicomanagementacties (bv. uit de handel nemen, recall, enquête, enz.).

Momenteel wordt een actielimiet gedefinieerd op basis van het chronisch risico. Wanneer echter de wettelijke maximum limiet overschreden wordt, wordt meestal een acute risicobeoordeling uitgevoerd om de omvang van de te treffen maatregelen te bepalen (bv. recall van het levensmiddel). Daarom kan er worden nagedacht over 'acute' actielimieten. Met betrekking tot bepaalde carcinogenen zijn er aanwijzingen dat eenmalige blootstelling of blootstelling op korte termijn inderdaad kan leiden tot tumorvorming. Een aantal methodologieën betreffende minder-dan-levenslange blootstelling of piekblootstelling aan genotoxische carcinogenen, wat zich kan voordoen na een ongeval of ramp, wordt kort besproken. Een algemeen kader bestaat evenwel niet.

Conclusies

De MOE-benadering laat toe om een verband te leggen tussen een dosis en een effect (voor stoffen met drempelwaarde) of tussen een dosis en een kans op effect (voor stoffen zonder drempelwaarde) voor stoffen zonder een HBGV. Op basis van dit principe en het toepassingsgebied van de MOE-benadering in de wetenschappelijke literatuur, is het SciCom van mening dat de MOE-benadering vanuit wetenschappelijk oogpunt toegepast kan worden om EACs en actielimieten af te leiden voor zowel genotoxische (zonder drempelwaarde) als niet-genotoxische (drempelwaarde) carcinogenen.

De bepaling van actielimieten uit een EAC die gebaseerd is op de MOE-benadering moet echter in een geschikt kader geplaatst worden. Er dient te worden onderkend dat de respectievelijke EACs een bovengrens van het risico betreffen bij een blootstelling die weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid en dat deze niet als veiligheidslimieten beschouwd kunnen worden. Op de MOE-benadering gebaseerde EACs worden geval per geval afgeleid, rekening houdende met de onzekerheden verbonden aan de onderliggende toxicologische data (en uitgedrukt door de MOE_{UF}). Omdat een genotoxische carcinogeen bij eender welke blootstelling een risico kan vormen, zou een actielimiet voor een carcinogene contaminant of onzuiverheid idealiter zo laag mogelijk vastgesteld dienen te worden (i.e. lager dan de EAC).

Summary

Opinion 15-2019 of the Scientific Committee established at the FASFC regarding the use of the 'margin of exposure' (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food

Background & Terms of reference

When legal standards or maximum limits are absent for a given chemical substance in a food, the competent authority may act if too high levels are identified which endanger public health (Regulation (EC) n° 178/2002). To evaluate if a level is too high from a public health point of view, the Belgian Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) applies action limits for a number of substance-food combinations. Exceedance of the action limit calls for follow-up action such as an investigation, withdrawal from the market, recall or legal consequences.

If a health-based guidance value (HBGV) such as the tolerable or the acceptable daily intake (TDI or ADI) exists, an action limit for a chemical substance in a food is defined as the maximum concentration of the substance the food may contain without exceeding the TDI or ADI in the case of daily large consumption of the food (i.e. the 97.5th percentile of consumption) (eq. 1).

$$\text{action limit} = \frac{\text{tolerable/acceptable daily intake}}{\text{consumption at percentile 97.5}} \quad (\text{eq. 1})$$

However, a HBGV is not always available. Moreover, for chemical substances having a non-threshold toxicological effect (genotoxic carcinogens) it is impossible to establish such HBGV below which the exposure is without appreciable health risk. If it concerns an unavoidable genotoxic contamination, the action limit is established by the FASFC based on the ALARA principle ('as low as reasonable achievable') and in consultation with the sector, the Scientific Committee (SciCom) and the Directorate General Laboratories of the FASFC. Risk assessment of such substances is usually based on the margin of exposure (MOE) approach. The MOE corresponds to the ratio between a defined point on the dose-response curve for the adverse effect (reference point or RP) and the estimated exposure. The MOE indicates if exposure should be considered of 'concern for public health'.

Although the MOE does not quantify the risk of exposure to a substance, the MOE approach could be considered for deriving an intake of low public health concern as an alternative to the tolerable / acceptable daily intake, to be used for establishing an action limit (see further). It is in this context that the SciCom has been asked to evaluate if the MOE approach can be used for determining action limits for genotoxic carcinogens in food.

To clearly delineate the question, firstly the difference between genotoxic and non-genotoxic carcinogens, as well as between threshold and non-threshold carcinogens is discussed.

Based on the carcinogenic Mode of Action (MoA), in essence a distinction can be made between (i) non-threshold carcinogens with a DNA-reactive (and thus direct) genotoxic MoA, and (ii) threshold carcinogens having (a) a non-genotoxic MoA or (b) a non-DNA reactive (and thus indirect) genotoxic MoA. If the MoA of a carcinogen has not been identified, or when available data are inadequate for a threshold to be identified, the default or starting assumption is that it concerns a non-threshold genotoxic carcinogen. Therefore, as well as for simplicity sake, this opinion considers principally the distinction between genotoxic (non-threshold) and non-genotoxic (threshold) carcinogens only.

Moreover, given that genotoxic carcinogens should not deliberately be added to food, the question is delimited to genotoxic carcinogens unintentionally present in food (i.e. contaminants, impurities).

Secondly, it is important to clearly differentiate between toxicological, risk-based and legal thresholds.

A **toxicological threshold** corresponds to a reference point (RP) or dose below which there is no appreciable adverse health effect in the test population under experimental conditions. Examples are the benchmark dose lower confidence level or BMDL₁₀ (i.e. the lower confidence limit on the dose that produces a 10% change in adverse response relative to background response) and the T25 (i.e. chronic dose causing tumors in 25% of the animals).

A **risk-based threshold** is a health-based guidance value (or HBGV) and corresponds to a level of human intake at which it is confidently expected that there would be no appreciable adverse health effects, taking into account uncertainty and variability related to the toxicological data. Examples are the TDI and the ADI (i.e. the estimated amount of a substance that can be consumed daily over a lifetime without presenting an appreciable risk to health).

Legal thresholds are maximum concentrations that are partly determined based on the risk for public health, but for which also other factors (such as socio-economic, political) are taken into account. They rely in principle on risk management decisions. Action limits triggering a control policy action belong in principle to the field of risk management and should therefore be considered as 'legal' thresholds.

To avoid possible ambiguity in interpretation of the term "action limit" when SciCom, a consultative body on risk assessment, is asked to propose an "action limit" (i.e. a purely risk-based concentration limit) to be applied in a risk management context (i.e. a control-oriented concentration limit that may be stricter or less strict than the risk-based concentration limit), the SciCom is in favour of an alternative terminology. Therefore, the term "**estimated acceptable concentration**" (**EAC**) is introduced. The EAC is a risk-based concentration limit that corresponds to the concentration of a substance a food may contain without the exposure to the substance through the food posing an appreciable risk or a concern for public health. The EAC can serve as a basis for the risk manager to establish an action limit.

Method

The evaluation of the applicability of the MOE approach for deriving action limits for genotoxic carcinogens is based on information available from scientific literature, and on expert opinion.

Discussion

MOE approach

The MOE is defined as the ratio of the reference point (RP) on the dose-response curve for the critical effect, preferentially the BMDL₁₀, to the theoretical, predicted or estimated exposure. When this calculated MOE is larger than the product of uncertainty factors (UF) addressing the differences between experimental data and the human situation, the nature of the carcinogenic process and the type of RP selected, the risk can be assumed to be of low concern from a public health point of view. This product of UF can be considered as a theoretical MOE, indicated in this opinion as "MOE_{UF}" (eq. 2).

Case-dependent, different uncertainties can be considered (i.e. based on expert opinion), but the default product of UF of 100 (accounting for intraspecies variability and individual human variability) is generally applied for substances with a threshold effect (non-genotoxic carcinogens) and of 10 000 (accounting for additional uncertainties related to the MoA) for substances with a non-threshold effect (genotoxic carcinogens).

$$MOE = \frac{\text{dose} - \text{response reference point}}{\text{estimated exposure}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF} \quad (\text{MOE approach; eq. 2})$$

↓
"low concern for public health"

Low-dose extrapolation (virtually safe dose)

Besides the MOE approach, the risk associated with human exposure to carcinogens can also be evaluated by extrapolation of a RP, such as the T25 or BMDL₁₀, to lower doses or concentrations. The risk may in this case be expressed either as the calculated additional cancer risk arising from different levels of exposure or as the level of exposure associated with a predefined level of lifetime risk. The extrapolated low dose which after lifelong exposure results in an additional cancer case in a certain population of individuals, is often referred to as the "virtually safe dose" (VSD).

Providing that the calculated low-dose risk numbers are seen as an upper bound of risk and not interpreted as a realistic risk estimate, low-dose extrapolation and MOE calculations can be considered as basically similar approaches. An exposure level estimated via linear extrapolation from a RP will be calculated by dividing the RP by the UF, i.e. by the MOE_{UF}. For instance, linear extrapolation of the T25 or BMDL₁₀ to a risk of 1 per 100 000 is equivalent to dividing the T25 by the MOE_{UF} of 25 000 and the BMDL₁₀ by the MOE_{UF} of 10 000. Although the choice of UF to be considered in the MOE_{UF} is a risk assessment issue, the choice of an acceptable cancer risk cut-off point (e.g. a risk for cancer in 1 per 10⁵ or in 10⁶ exposed) is a decision to be taken by the risk manager.

Action limits for (non-)genotoxic carcinogens

By means of a number of examples from scientific literature, it is illustrated in this opinion that the MOE approach is not only used to evaluate the risk of genotoxic carcinogens, but also of non-genotoxic carcinogens when for instance toxicological data are insufficient to set a HBGV. Additionally, it is pointed out that MOEs also have been calculated for validating a change of the maximum limit or so-called reference points for action (RPA) for genotoxic carcinogens.

Based on the field of application of the MOE approach in scientific literature, the SciCom regards the MOE approach to be appropriate for deriving action limits for genotoxic (non-threshold) as well as for non-genotoxic (threshold) carcinogens. Although the MOE does not quantify the risk of exposure to a substance, particularly in case of non-threshold effect substances, the MOE approach can be used for deriving a 'low concern' intake – comparable to the VSD - to be used for establishing an 'estimated acceptable concentration' (EAC) (eq. 3), which can serve as a basis for the determination of an action limit.

$$\begin{aligned} \text{'low concern' intake} &= \frac{\text{dose-response reference point}}{MOE_{UF}} \\ \downarrow \\ \text{estimated acceptable concentration (EAC)} &= \frac{\text{'low concern' intake}}{\text{consumption at percentile 97.5}} \end{aligned} \quad (\text{eq. 3})$$

When toxicity data are absent, the ‘Threshold of Toxicological Concern’ (TTC) approach could be considered as an alternative for the MOE approach for the derivation of an EAC and determination of an action limit for both genotoxic and non-genotoxic carcinogens, on the condition that also in this case it is kept in mind that the TTC concerns a threshold of “low concern”.

It should be emphasized that for any genotoxic carcinogen, there may be a carcinogenic risk at any exposure, although this may be very small. An EAC derived for (non-threshold) genotoxic carcinogens only indicates a “low concern” for public health. Ideally, the action limit established for a carcinogenic contaminant or impurity should be as low as possible (i.e. lower than the EAC).

Worthwhile considering in the context of action limits for genotoxic carcinogens, is the approach that the European Food Safety Authority (EFSA) has put forward for establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances. The step-wise approach is based on a comparison between toxicological properties of the substance and the reasonably achievable lowest residue concentration that can be unequivocally determined by official control laboratories, i.e. the reasonably achievable lowest decision limit (CC α).

Uncertainties

Similarly to action limits based on a HBGV, MOE-based EACs or action limits are accompanied with a number of uncertainties, related to e.g. the consideration of sensitive populations, the dose-response curve and the toxic potency of the substance, and consumption data. These uncertainties are however, generic to all EACs and action limits and not only to the ones derived by means of the MOE approach.

Although the definition of ‘action limit’ implies the maximum concentration of the substance in the food at large consumption of the food (i.e. the 97.5 percentile of consumption), it is recommended that different exposure scenarios should be provided, e.g. for the whole population and for specific groups of the population, depending on the substance considered and its distribution in the diet. Different exposure scenarios result in a broad range of EACs for a substance-food combination. Whilst this makes it difficult to generalize about the health risks related to the EACs and the action limits derived, such different scenarios have the potential to be informative for decisions and prioritisation regarding risk management actions (e.g. withdrawal from the market, recall, investigation, etc.).

At present, an action limit is defined based on the chronic risk. However, when a legislative maximum limit is exceeded, mostly acute risk assessment is performed to determine the extent of measures to be taken (e.g. a recall of the food). Therefore, a reflection on ‘acute’ action limits could be made. Regarding certain carcinogens, there are indications that short-term or single exposure can indeed give rise to tumour formation. A number of methodologies addressing less-than-lifetime exposure or peak exposure to genotoxic carcinogens, which can occur following accidents or calamities, is briefly discussed but a common framework does not exist.

Conclusions

The MOE approach allows establishing a relation between a dose and an effect (for substances with a threshold) or between a dose and a probability of effect (for substances without a threshold) for substances without an HBGV. Based on this principle and the field of application of the MOE approach in scientific literature, the SciCom is of the opinion that from a scientific point of view, the MOE

approach can also be applied for deriving action limits for genotoxic (non-threshold) as well as for non-genotoxic (threshold) carcinogens.

Determination of action limits from a EAC based on the MOE approach should, however, be viewed in an appropriate framework. It should be recognized that respective EACs imply an upper bound of risk related to an exposure of low concern for public health and cannot be considered as safety limits. EACs based on the MOE approach are derived on a case-by-case basis taking into account uncertainties associated with the underlying toxicological data (and expressed by the MOE_{UF}). Because a genotoxic carcinogens might pose a risk at any exposure, ideally the action limit for a carcinogenic contaminant or impurity should be set as low as possible (i.e. lower than the EAC).

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Indien er geen wettelijke normen of maximum limieten zijn voor een bepaalde chemische stof in een levensmiddel, kan het FAVV een actielimiet vaststellen (FAVV, 2019 & 2014). Wanneer de actielimiet overschreden wordt, wordt verdere actie ondernomen, zoals een onderzoek, het uit de handel nemen van het levensmiddel of juridische maatregelen.

Aan het Wetenschappelijk Comité wordt gevraagd om na te gaan of de 'margin of exposure' (MOE) benadering gebruikt kan worden om actielimieten voor genotoxische carcinogenen te bepalen.

Het SciCom bakent de vraag af tot genotoxische carcinogenen die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn (i.e. contaminanten, onzuiverheden), aangezien het niet toegelaten is om stoffen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn bewust aan levensmiddelen toe te voegen of eerder in de voedselketen te gebruiken wanneer er genotoxisch carcinogene residuen achterblijven in levensmiddelen (EFSA, 2005).

1.2. Methode

Dit advies is gebaseerd op informatie die beschikbaar is in de wetenschappelijke literatuur, alsook op de opinie van experts.

2. Afkortingen

De volgende afkortingen worden gebruikt (definities zijn opgenomen in Bijlage 1):

ADI	'acceptable daily intake' - aanvaardbare dagelijkse inname
ALARA	'as low as reasonably achievable' - zo laag als redelijkerwijs haalbaar
BMD	'benchmark dose'
BMDL	'benchmark dose 95% lower confidence limit'
BMR	'benchmark' respons
CC α	laagste residuconcentratie die redelijkerwijs haalbaar is
DNA	desoxyribonucleïnezuur
DRCF	'dose-rate correction factor'
EAC	'estimated acceptable concentration' – geschatte aanvaardbare concentratie
ECHA	'European Chemicals Agency' - Europees Agentschap voor chemische stoffen
EFSA	'European Food Safety Authority' - Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid
FAVV	Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen
HBGV	'health-based guidance value' - gezondheidsgerelateerde referentiewaarde
LOAEL	'lowest observed adverse effect level'
MoA	'mode of action'
MOE	'margin of exposure'
MOE _{UF}	"theoretische" MOE
MON	moniliformin
MRL	maximale residulimiet
NOAEL	'no observed adverse effect level'
RACE	'Rapid Assessment of Contaminant Exposure'
RASFF	'Rapid Alert System for Food and Feed'
RP	referentiepunt of referentiedosis (equivalent aan de term 'Point of Departure' of PoD)
RPA	'reference point for action'

SciCom	Wetenschappelijk Comité van het FAVV
SCOEL	'Scientific Committee on Occupational Exposure Limits' van de Europese Commissie
T25	chronische dosis die bij 25% van de dieren de tumoren veroorzaakt
TDI	'tolerable daily intake' - toelaatbare dagelijkse inname
TSV	'toxicological screening value'
TTC	'threshold of toxicological concern'
UF	'uncertainty factor' - onzekerheidsfactor
US EPA	'Environmental Protection Agency' van de Verenigde Staten
VSD	'virtually safe dose' - virtueel veilige dosis

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 19 oktober 2018 en tijdens de plenaire zittingen van het Wetenschappelijk Comité van 6 juli 2018, 22 februari 2019 en 21 juni 2019,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding

Om de gezondheid van de consument te beschermen stelt de Europese en Belgische wetgeving normen of maximum limieten vast voor chemische stoffen, met inbegrip van contaminanten, residuen van pesticiden en van diergeneesmiddelen, migrerende stoffen uit verpakking en andere materialen die in contact komen met levensmiddelen, allergenen, levensmiddelen- en diervoederadditieven. Wanneer een maximum limiet overschreden wordt in een levensmiddel, beslist de bevoegde overheid (het FAVV) om het levensmiddel uit de handel te nemen (i.e. vermijden dat het product verspreid en verkocht wordt en aan de consument wordt aangeboden) al dan niet in combinatie met een recall, afhankelijk van het resultaat van een risicobeoordeling.

Wettelijke normen of maximum limieten zijn echter (nog) niet beschikbaar voor alle levensmiddel-chemische stof combinaties. Indien er geen wettelijke normen of maximum limieten zijn, mag de bevoegde overheid tussenkomen wanneer er te hoge gehalten vastgesteld worden die de volksgezondheid in gevaar brengen (cf. Artikel 14 van Verordening (EG) nr. 178/2002 ¹). Om te beoordelen of een gehalte te hoog is vanuit het oogpunt van de volksgezondheid hanteert het FAVV actielimieten voor een aantal levensmiddel-chemische stof combinaties.

Een actielimiet wordt gedefinieerd als een waarde vastgesteld door het Directoraat-generaal Controlebeleid van het FAVV en gevalideerd door het Wetenschappelijk Comité (SciCom) ingesteld bij het FAVV wanneer er geen officiële norm of maximum limiet beschikbaar is, en die bij overschrijding leidt tot een actie (FAVV, 2019). De ondernomen actie kan een melding in het RASFF ('Rapid Alert System for Food and Feed') impliceren, het uit de handel nemen van het levensmiddel, een juridisch gevolg (waarschuwing, proces-verbaal) of een onderzoek (FAVV, 2014).

Indien een gezondheidsgerelateerde referentiewaarde ('health-based guidance value' of HBGV), zoals de aanvaardbare of de toelaatbare dagelijkse inname (ADI of TDI) beschikbaar is, komt de actielimiet voor een chemische stof in een levensmiddel overeen met de maximum concentratie die het

¹ Verordening (EG) Nr. 178/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 28 januari 2002 tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving, tot oprichting van een Europese Autoriteit voor voedselveiligheid en tot vaststelling van procedures voor voedselveiligheidsaangelegenheden

levensmiddel van de stof kan bevatten zonder dat de ADI of TDI overschreden wordt bij dagelijkse hoge consumptie van het levensmiddel (i.e. het 97,5^e percentiel van consumptie) (vgl. 1) (FAVV, 2019). Deze vereenvoudigde benadering houdt geen rekening met de achtergrondblootstelling via andere levensmiddelen of via andere bronnen dan voeding, bv. het milieu.

$$\text{actielimiet} = \frac{\text{toelaatbare/aanvaardbare dagelijkse inname}}{\text{consumptie bij percentiel 97,5}} \quad (\text{vgl. 1})$$

Een HBGV is echter niet altijd beschikbaar. Bovendien is het onmogelijk om voor stoffen met een toxicologisch effect zonder drempelwaarde (genotoxische carcinogenen) een HBGV vast te stellen waaronder de blootstelling geen noemenswaardig gezondheidsrisico vormt. Indien het een onvermijdelijke genotoxische verontreiniging betreft, wordt de actielimiet door het FAVV op grond van het ALARA-beginsel ('as low as reasonably achievable' of 'zo laag als redelijkerwijs haalbaar') en in overleg met de sector, het SciCom en het Directoraat-generaal Laboratoria van het FAVV vastgelegd (FAVV, 2019).

De risicobeoordeling van genotoxische carcinogenen is gewoonlijk gebaseerd op de blootstellingsmarge of 'margin of exposure' (MOE) benadering. De MOE stemt overeen met de verhouding tussen het toxicologisch dosis-responsreferentiepunt voor de betrokken stof en de geschatte blootstelling (vgl. 2). De MOE wordt aangewend om te beoordelen of de blootstelling als 'weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid' beschouwd kan worden.

$$MOE = \frac{\text{dosis-respons referentiepunt}}{\text{geschatte blootstelling}} \quad (\text{vgl. 2})$$

Hoewel de MOE het blootstellingsrisico in wezen niet kwantificeert, zou de MOE-benadering overwogen kunnen worden om een inname die 'weinig zorgwekkend' is af te leiden en te gebruiken om een actielimiet vast te stellen. Het is in deze context dat aan het SciCom gevraagd wordt om te evalueren of de MOE-benadering gebruikt kan worden om actielimieten te bepalen voor genotoxische carcinogenen (die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn).

Om de vraag duidelijk af te lijnen, wordt eerst het verschil tussen niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen besproken, evenals het verschil tussen carcinogenen mét en zonder drempelwaarde. Aangezien actielimieten gebaseerd zijn op het risico maar een controlebeleidsactie kunnen uitlokken, wordt het onderscheid tussen toxicologische, risicogebaseerde en wettelijke drempelwaarden eveneens toegelicht.

3.1. Niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen, carcinogenen mét en zonder drempelwaarde

3.1.1. Genotoxiciteit

Genotoxische stoffen zijn agentia die erom bekend staan de genetische informatie of het DNA binnen een cel te beschadigen en mutaties te veroorzaken, die tot kanker kunnen leiden. Op basis van het werkingsmechanisme ('Mode of Action' of MoA) kan het volgende onderscheid gemaakt worden (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017):

- Niet DNA-reactieve (indirecte) genotoxische stoffen:
 - Chemische agentia die de omvang van genmutaties vergroten en de genomstabiliteit verlagen via indirecte mechanismen, bv. door het niveau van oxidatieve DNA-beschadiging te verhogen,

- door te interfereren met de cellulaire respons op DNA-beschadiging of door epigenetische mechanismen;
- Chemische agentia die enkel op het chromosomaal niveau inwerken, en bv. leiden tot numerieke chromosoomafwijkingen, maar de frequentie van de genmutaties niet verhogen, of de ontwikkeling of werking van de celdelingsspoelfiguur wijzigen.
 - DNA-reactieve (directe) genotoxische stoffen: Chemische agentia (of hun metabolieten) die direct met het DNA interageren en leiden tot genmutaties.

3.1.2. Carcinogeniteit

Carcinogenen zijn stoffen of agentia die de ontwikkeling van kanker kunnen veroorzaken of de incidentie ervan kunnen verhogen. Carcinogenen kunnen verder onderverdeeld worden in niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen. Een niet-genotoxisch carcinogeen verschilt van een genotoxisch carcinogeen door de MoA van carcinogenese (O'Brien *et al.*, 2006; US EPA, 2005):

- Niet-genotoxische carcinogenen: Chemische stoffen of agentia die tumoren veroorzaken door niet-genotoxische mechanismen (bv. peroxisoom proliferatoren, hormonen en lokaal irriterende stoffen). Voor deze stoffen is genotoxiciteit geen primaire biologische activiteit, maar wordt verondersteld dat ze tumoren veroorzaken door cellulaire structuren te verstoren en door de snelheid te veranderen van de celproliferatie of van processen die het risico op genetische fouten vergroten. Van niet-genotoxische carcinogenen is aangetoond dat ze werken als tumorpromotor (bv. 1,4-dichloorbenzeen), hormoon wijzigende stof (bv. 17 β -estradiol), receptor-mediator (bv. 2,3,7,8-tetrachloordibenzo-p-dioxine), immunosuppressor (bv. cyclosporine) of induceerder van weefsel-specifieke toxiciteit en ontstekingsreacties (bv. metalen zoals arsenicum en beryllium) (Hernández *et al.*, 2009).
- Genotoxische carcinogenen: Chemische stoffen of agentia die tumoren veroorzaken door aantasting van het genetisch materiaal (bv. DNA, chromosomen), die of DNA-actief of niet DNA-actief zijn. Dergelijke stoffen kunnen genmutaties, structurele chromosoommutaties en genoommutaties teweegbrengen. Genotoxische carcinogenen omvatten organische verbindingen die onmiddellijk leiden tot mutaties, organische verbindingen die het DNA wijzigen na metabole activering en anorganische verbindingen en metalen die het DNA kunnen wijzigen.

Indien de carcinogene MoA niet geïdentificeerd werd, zal doorgaans verondersteld worden dat de carcinogene stof een genotoxisch carcinogeen is (i.e. standaard uitgangspunt van een genotoxische MoA bij gebrek aan informatie) (EFSA, 2005).

3.1.3. Carcinogenen mét en zonder drempelwaarde

De benadering die gevolgd wordt voor de risicobeoordeling van carcinogene stoffen is afhankelijk van het feit of er al dan niet een gezondheidsgerelateerde drempelwaarde verondersteld kan worden. De drempelwaarde voor carcinogenen is het blootstellingsniveau waaronder er geen risico op kanker is. In het algemeen wordt aangenomen dat er een drempelwaarde bestaat voor niet-genotoxische carcinogenen omdat het mechanisme dat tot carcinogenese leidt een "effect level" heeft (i.e. een dosis vanaf waar een schadelijk effect wordt waargenomen).

Voor genotoxische carcinogenen wordt doorgaans verondersteld dat er geen drempelwaarde is en dat zelfs een zeer kleine dosis nadelige effecten kan veroorzaken zodat er geen "no effect level" (i.e. een

dosis zonder waarneembaar schadelijk effect; “no observed adverse effect level” of NOAEL) bepaald kan worden.

Het is echter gebleken dat er voor een aantal genotoxische carcinogenen drempelwaarden zijn (EC DG Health & Consumer Protection, 2009). Een joint taskforce van het Scientific Committee on Occupational Exposure Limits van de Europese Commissie (SCOEL) en het Europese Chemicals Agency's Committee for Risk Assessment (ECHA RAC) is een benadering voor de risicobeoordeling van carcinogenen overeengekomen waarbij de MoA essentieel is om te beslissen of er gezondheidsgerelateerde drempelwaarden bestaan voor de chemische risicobeoordeling (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017). Er wordt onderscheid gemaakt tussen enerzijds carcinogenen zonder drempelwaarde met een DNA-reactieve (en dus directe) genotoxische MoA, en anderzijds carcinogenen mét drempelwaarde en met (a) een niet-genotoxische MoA of (b) een niet-DNA reactieve (en dus indirecte) genotoxische MoA (Tabel 1).

Er moet echter worden opgemerkt dat voor de meeste genotoxische carcinogenen met drempelwaarde de beschikbare gegevens vermoedelijk onvoldoende zijn opdat met voldoende vertrouwen een drempelwaarde kan vastgesteld worden. Standaard wordt voor deze carcinogenen verondersteld dat er geen drempelwaarde bestaat voor het carcinogeen gevaar (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017).

Tabel 1. Benadering voor de risicobeoordeling van carcinogene stoffen
(ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017)

Categorie	Mode of Action (MoA)		Bestaan er drempelwaarden? (*)
Niet-genotoxisch carcinogeen	Niet-genotoxisch mechanisme (bv. peroxisoom proliferatoren, hormonen en lokaal irriterende stoffen). Genotoxiciteit is geen primaire biologische activiteit.		Ja
Genotoxisch carcinogeen	Indirecte genotoxiciteit: Genotoxiciteit wordt veroorzaakt door indirecte mechanismen die schade veroorzaken aan het DNA of de chromosomen: - Toxisch voor niet-DNA targets: interacties met proteïnen, zoals aneugen ² - Stoffen die het systeem overbelasten/het metabolisme veranderen en de natuurlijke beschermende mechanismen uitputten: ROS ('reactive oxygen species')	<i>Niet DNA-reactief</i>	Ja
	Directe genotoxiciteit : Genotoxiciteit wordt veroorzaakt door directe interactie van de respectievelijke stoffen of de metaboliëten ervan met het DNA, wat leidt tot genmutaties.	<i>DNA-reactief</i>	Nee

(*) i.e. stoffen waarvoor er een drempelwaardemechanisme voor het effect kan verondersteld worden

Op basis van de standaardveronderstellingen dat (i) een carcinogeen als genotoxisch verondersteld kan worden wanneer de carcinogene MoA niet geïdentificeerd is en (ii) het effect een effect zonder drempelwaarde verondersteld wordt wanneer de beschikbare gegevens onvoldoende zijn om een drempelwaarde te identificeren, wordt ter vereenvoudiging in dit advies hoofdzakelijk enkel het onderscheid tussen genotoxische (zonder drempelwaarde) en niet-genotoxische (met drempelwaarde) carcinogenen beschouwd.

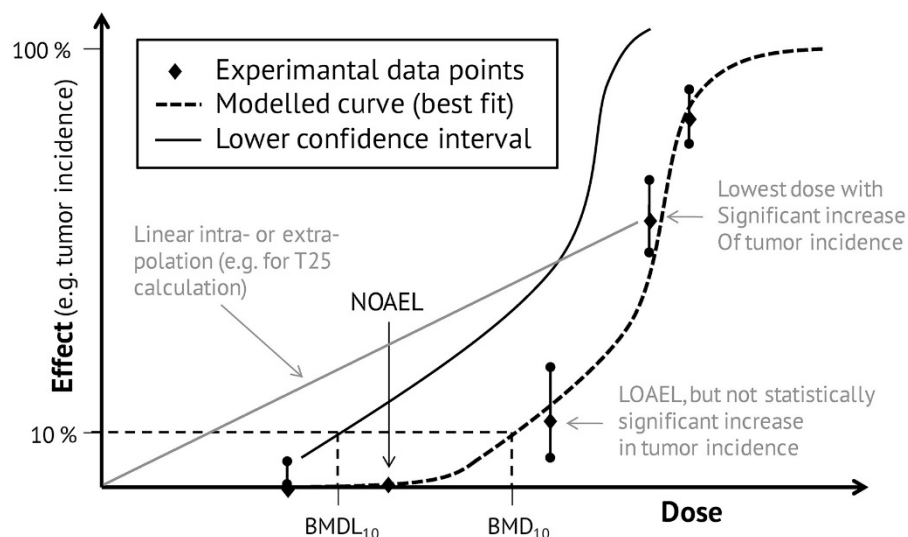
² mutageen agens dat het aantal chromosomen aantast

3.2. Toxicologische, risicogebaseerde en wettelijke drempelwaarden

Een toxicologische drempelwaarde stemt overeen met een referentiepunt (RP) of dosis zonder noemenswaardige nadelige gezondheidseffecten in de testpopulatie onder experimentele condities. Dit RP wordt gebruikt om een risicogebaseerde drempelwaarde of een niveau van menselijke inname vast te stellen, waarbij met zeker vertrouwen verwacht wordt dat er geen noemenswaardige nadelige gezondheidseffecten zullen zijn, rekening houdende met onzekerheid en variabiliteit zoals inter- en intraspecies verschillen, suboptimale studiekekenmerken of ontbrekende gegevens. Wettelijke drempelwaarden steunen in principe op risicomanagementbeslissingen, waarbij niet enkel het risico voor de volksgezondheid in aanmerking genomen wordt, maar ook andere factoren zoals socio-economische of politieke factoren.

3.2.1. Toxicologische drempelwaarden

Een toxicologische drempelwaarde verwijst naar een referentiepunt (RP) of dosis die verkregen wordt door extrapolatie van een toxicologische dosis-responscurve opgesteld op basis van experimentele gegevens of observatiegegevens. Voorbeelden van toxicologische drempelwaarden die vaak toegepast worden, zijn de NOAEL ('no observed adverse effect level'), de LOAEL ('lowest observed adverse effect level'), de T25 (chronische dosis die bij 25% van de dieren tumoren veroorzaakt) en de BMD(L) ('benchmark dose (lower confidence level)') (Figuur 1).



Figuur 1. Modellering van experimentele gegevens om het lagere betrouwbaarheidsniveau af te leiden van een benchmarkdosis met 10% effect (BMDL₁₀, zwart) en gegevens die worden gebruikt voor lineaire intra- of extrapolatie ('no observed adverse effect level' of NOAEL & 'lowest observed adverse effect level' of LOAEL) (grijs) (opmerking: in het geval van genotoxische carcinogenen kan het effect erg laag of zelfs niet detecteerbaar / meetbaar zijn, maar niet noodzakelijk nul bij lage doses; bron: Cartus & Schrenk, 2017)

Voor wat de stoffen met een drempelwaarde betreft, werd de NOAEL lang beschouwd als de gouden standaard. Momenteel is de benchmark dosis (BMD) modellering in het algemeen de verkozen

benadering en wordt deze steeds meer de standaard voor dosis-responsanalyse.³ De BMD is een gestandaardiseerd referentiepunt dat afgeleid is van dierlijke (of epidemiologische) gegevens via wiskundige modellering. Het schat de minimum dosis van een stof waarbij een duidelijk, maar gering gezondheidsrisico optreedt, doorgaans tussen 1-10% verandering van een specifiek toxisch effect zoals kankerinductie. De BMD is van toepassing op alle chemische stoffen in levensmiddelen, ongeacht hun categorie of oorsprong, en op alle toxicologische effecten, zowel mét als zonder drempelwaarde.

De NOAEL stemt overeen met de hoogste dosis van een stof waarbij geen waarneembaar schadelijk effect optreedt bij een blootgestelde populatie. Het is een dosis waarbij over het algemeen geen significante verschillen in respons waargenomen worden ten opzichte van de achtergrondrespons. Dit houdt in dat de NOAEL een dosis zou kunnen zijn waar de effecten te klein zijn om in die specifieke studie waargenomen te worden, en dat bijgevolg de grootte van het mogelijke effect bij een NOAEL niet gekend is. De NOAEL-benadering is enkel van toepassing op stoffen met een toxicologisch effect waarvoor verondersteld wordt dat er een drempelwaarde is.

De belangrijkste beperkingen en voordelen van de BMD en de NOAEL worden in Tabel 2 weergegeven.

Tabel 2. Voordelen en beperkingen verbonden aan de NOAEL en de BMD

(gebaseerd op EFSA, 2017a & Davis *et al.*, 2011)

BMD voordelen	NOAEL beperkingen
<ul style="list-style-type: none"> • Niet beperkt tot experimentele dosissen • Minder afhankelijk van dosisintervallen • Houdt op passende wijze rekening met de variabiliteit en onzekerheid die voortvloeit uit de kwaliteit van de studie • Houdt rekening met de vorm van de dosis-responscurve en andere informatie die hierop betrekking heeft • Stemt overeen met een consistent responsniveau en kan gebruikt worden om resultaten te vergelijken over chemische stoffen en studies heen • Flexibiliteit inzake de bepaling van biologisch significante percentages • Van toepassing op alle toxicologische effecten 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeer afhankelijk van de selectie van de dosissen • Zeer afhankelijk van de grootte van staalname • Houdt geen rekening met de variabiliteit en onzekerheid in de experimentele resultaten (bv. houdt niet op passende wijze rekening met de kwaliteit van de studie) • Dosis-responsinformatie (bv. vorm van de dosis-responscurve) wordt niet in aanmerking genomen • Stemt niet overeen met consistente responsniveaus voor vergelijkingen tussen studies • Er kan geen LOAEL gebruikt worden om een NOAEL af te leiden • Enkel van toepassing op toxicologische effecten waarvan aangenomen wordt dat ze een drempelwaarde hebben
BMD beperkingen	NOAEL voordelen
<ul style="list-style-type: none"> • Mogelijkheid om BMD te schatten kan beperkt zijn door het format van de geleverde data • Vereist bij voorkeur een robuuste dataset en bijkomende kennis van statistische modellering • Tijdrovend • Ingewikkelder besluitvormingsproces 	<ul style="list-style-type: none"> • Kan gebruikt worden wanneer data niet kunnen gebruikt worden voor BMD modellering • Gemakkelijk af te leiden • Was gedurende tientallen jaren de standaardmethode om een toxicologische drempelwaarde af te leiden (bv. gekend bij de meeste risicobeoordelaars)

³ EFSA (2017). Tijdens een workshop werd bevestigd dat de BMD-benadering de beste methode is voor dosis-responsmodellering bij risicobeoordeling (Brussel, 1 maart 2017).

<https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/170301-0>

In de geactualiseerde EFSA richtlijn m.b.t. de BMD (2017a) wordt opgemerkt dat de standaardwaarden van de benchmark respons (BMR) dusdanig zijn dat de BMDL gemiddeld samenvalt met de NOAEL. Bovendien wordt in deze richtlijn geïllustreerd dat de potentiële omvang van het effect bij de NOAEL zelfs groter kan zijn dan de gespecificeerde omvang van de respons (BMR) die aan de BMDL gekoppeld wordt.

3.2.2. Risicogebaseerde drempelwaarden

Een risicogebaseerde drempelwaarde is een gezondheidsgerelateerde referentiewaarde (of HBGV) die overeenstemt met een blootstelling van de menselijke populatie (met inbegrip van gevoelige subgroepen) waarbij er bij één consumptiemoment (acuut) of levenslang (chronisch) waarschijnlijk geen noemenswaardig risico op schadelijke effecten is. Algemene risicogebaseerde drempelwaarden zijn de acute referentiedosis (ARfD) en de aanvaardbare of toelaatbare dagelijkse inname (ADI/TDI) om respectievelijk de acute en de lange-termijn risico's te evalueren. Een risicogebaseerde drempelwaarde wordt afgeleid van een RP waarbij verschillende onzekerheidsfactoren in rekening worden gebracht (Tabel 3). Onzekerheidsfactoren (UF) worden gebruikt om de verschillen tussen de experimentele gegevens en de situatie bij de mens in aanmerking te nemen, rekening houdende met de onzekerheden in de extrapolatie.

Historisch gezien werd de NOAEL gebruikt als RP (zie 3.2.1) om risicogebaseerde drempelwaarden of HBGV af te leiden voor stoffen met een drempelwaarde effect. De NOAEL wordt gedeeld door een geschikte UF om mogelijke interspecies en intraspecies (interindividuele) verschillen in gevoeligheid in aanmerking te nemen. Een standaard UF van 100 (gebaseerd op een factor 10 voor interspecies variabiliteit en een factor 10 voor interindividuele variabiliteit) wordt vaak gebruikt wanneer data uit toxiciteitstudies bij proefdieren geëxtrapoléerd worden. Geval per geval, kunnen ook andere factoren in aanmerking genomen worden (Tabel 3).

Als alternatief kan de BMD(L) gebruikt worden als RP (zie 3.2.1) om de risicogebaseerde drempelwaarde af te leiden (WHO, 2009). Er wordt gesuggereerd dat grotere of bijkomende UF aangewezen zijn wanneer een BMDL als RP wordt gebruikt. Het argument hiervoor is dat de BMDL geen 'no effect' dosis weergeeft, in tegenstelling tot de NOAEL. Dit argument is gebaseerd op de veronderstelling dat een NOAEL gelinkt is aan een volledige afwezigheid van een schadelijk effect (EFSA, 2017a; zie 3.2.1). De standaard UF-waarden die momenteel worden toegepast op de NOAEL zijn evenzeer van toepassing op de BMDL (EFSA, 2017a; WHO, 2009).

Indien alle UF worden toegepast, wordt een totale UF van 100.000 (of meer) bekomen, wat als te hoog beschouwd wordt om nog vertrouwen te kunnen hebben in de afgeleide HBGV. De uiteindelijke numerieke waarde van de UF wordt beschouwd als een indicator voor het vertrouwen in de studie die aan de basis ligt voor het afleiden van de HBGV. Wanneer het resultaat van de toegepaste UF hoger is dan 1.000, zal eerder een indicatieve HBGV worden voorgesteld (Anses, 2017).

Risicogebaseerde drempelwaarden kunnen niet afgeleid worden voor stoffen zonder een identificeerbare drempelwaarde voor het effect, zoals voor genotoxische carcinogenen. Blootstelling aan dergelijke stoffen zou zo laag als redelijkerwijs haalbaar moeten zijn (ALARA; zie 3.2.3). De mate van belang voor de volksgezondheid van de blootstelling aan genotoxische carcinogenen kan in het algemeen beoordeeld worden door de MOE-benadering (zie 4.1). Aangezien er in theorie geen "veilige dosis" bestaat voor genotoxische carcinogenen zonder drempelwaarde, kan als alternatief een zogenaamde "virtueel veilige dosis" ('virtually safe dose' of VSD) bepaald worden (4.1.4). Echter, deze VSD hangt af van het risico dat aanvaard of getolereerd wordt (zie 4.2.3).

Tabel 3. Onzekerheidsfactoren (UF) die standaard toegepast worden voor de risicobeoordeling van carcinogenen mét en zonder drempelwaarde (EFSA, 2012a; IPCS, 1994; US EPA, 1993)

	Houdt rekening met...	UF	
carcinogenen zonder drempelwaarde	carcinogenen mét drempelwaarde	interspecies verschillen; de onzekerheid bij extrapolatie van dierlijke data naar de mens <i>= kinetische en dynamische verschillen tussen diersoorten en de mens</i>	10 ^(a) <i>= factor 4 × 2.5</i>
		intraspecies verschillen; de variatie inzake gevoeligheid tussen mensen onderling <i>= kinetische en dynamische verschillen binnen de menselijke populatie</i>	10 ^(b) <i>= factor 3.2 × 3.2</i>
		verschillen in blootstellingsduur; de onzekerheid bij extrapolatie van subchronische NOAEL's naar chronische NOAEL's.	10 ^(c) (standaard is 1)
		aspecten verbonden aan de dosis-respons relatie; de onzekerheid wanneer een LOAEL in plaats van een NOAEL of BMD gebruikt wordt (bv. factor 2,5 wanneer T25 aangewend wordt in plaats van BMD)	10 (standaard is 1)
		bijkomende onzekerheidsfactor (ook aangeduid als 'modifying factor' of MF) die rekening houdt met de kwaliteit van de data en het vertrouwen in de dataset	0 < UF ≤ 10 (standaard is 1)
		bijkomende onzekerheden die specifiek zijn voor stoffen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn; (i) interindividuele variabiliteit bij de mens m.b.t. celcycluscontrole en DNA-herstel, die het carcinogeen proces beïnvloeden; (ii) het referentiepunt is niet gelijk aan een NOAEL en de effecten kunnen bij lagere dosissen voorkomen. De dosis-respons relatie onder het referentiepunt en het dosisniveau waaronder de incidentie op kanker niet toegenomen is, zijn niet gekend, wat tot bijkomende onzekerheden leidt.	100

^(a) De interspecies onzekerheidsfactor is niet nodig indien de NOAEL of de LOAEL gebaseerd is op humane data (IPCS, 1994).

^(b) Voor sommige stoffen kan het zijn dat een subset van de populatie in het bijzonder gevoelig is, bv. te wijten aan tekortkomingen in de detoxificatieprocessen. Veel enzymen die bij de xenobiotische biotransformatie betrokken zijn, zijn polymorf verspreid in de menselijke populatie, wat in rekening gebracht zou moeten worden wanneer enzymatische verschillen resulteren in een aanzienlijke verandering in biologische beschikbaarheid of in een vrijgave van de oorspronkelijke verbinding, of in een belangrijke verandering in de mate van vorming van de toxische entiteit. In de gevallen waarin de standaardfactor deze bijkomende variabiliteit niet voldoende dekt, moet de standaard UF aangepast worden. Alternatief kunnen voor deze groepen speciale strategieën voor de bescherming van de gezondheid geïmplementeerd worden. In de gevallen waarbij de risicobeoordeling gebaseerd is op *in vivo* data van de gevoelige subgroep, moet de factor van 10 verlaagd worden tot een lagere waarde. Een waarde van 1 kan gebruikt worden als er een uitgebreide humane database is en de database voldoende rekening houdt met alle geïdentificeerde gevoelige subgroepen (IPCS, 1994).

^(c) Er werden vroeger onzekerheidsfactoren van 3, 5 of 10 gebruikt om van een LOAEL naar een NOAEL te extrapoleren afhankelijk van de aard van het (de) effect(en) en de dosis-responsrelatie. In plaats daarvan kan een BMD gemodelleerd worden als een alternatief voor de UF voor het extrapoleren naar de NOAEL (IPCS, 1994).

3.2.3. Wettelijke drempelwaarden

Wettelijke drempelwaarden zijn maximumgehalten die bepaald worden volgens de goede praktijken en ALARA. Wettelijke drempelwaarden zijn veelal strikter dan risicogebaseerde drempelwaarden aangezien naast mogelijke risico's, o.a. ook goede landbouw- of fabricagepraktijken in aanmerking worden genomen. Een voorbeeld hiervan zijn de maximale residulimieten (MRL), die de hoogste

gehalten van een pesticideresidu zijn die wettelijk getolereerd worden in levensmiddelen of diervoeders bij correcte toepassing van de pesticiden. Levensmiddelen die residuen bevatten aan of onder de wettelijk voorgeschreven MRL worden voor de consument veilig bevonden. Niettemin kan een concentratie van pesticideresiduen ook hoger zijn dan de MRL zonder noemenswaardig risico voor de consument (Claeys *et al.*, 2011).

In sommige gevallen, zoals bv. voor genotoxische carcinogenen, kunnen wettelijke drempelwaarden de risicogebaseerde drempelwaarde niet halen en zijn deze m.a.w. minder strikt dan de risicogebaseerde drempelwaarden. Er moet dan een evenwicht gezocht worden tussen toxicologische en andere factoren, met inbegrip van sociale, technische en economische factoren. Er werden wettelijke drempelwaarden bepaald voor verschillende genotoxische carcinogeen-levensmiddel combinaties, zoals voor anorganisch arseen⁴, cadmium, polycyclische aromatische koolwaterstoffen en aflatoxine B1 (Verordening (EG) nr. 1881/2006 van de Commissie van 19 december 2006 tot vaststelling van de maximumgehalten aan bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen).

Wettelijke drempelwaarden, in feite met inbegrip van actielimieten, steunen aldus in principe op risicomanagementbeslissingen, waarbij niet enkel rekening wordt gehouden met het risico voor de volksgezondheid, maar ook met andere factoren.

ALARA-principe

Het ALARA-principe ('as low as reasonably achievable' of 'zo laag als redelijkerwijs haalbaar') is een beheersmaatregel die gebruikt wordt door adviesorganen en nationale regelgevende instanties om de blootstellingsrisico's van genotoxische carcinogenen zo laag mogelijk te houden. Het ALARA-principe is een kwalitatief managementinstrument, en is niet toepasbaar voor risicobeoordeling (EC DG Health & Consumer Protection, 2009). Het heeft als voordeel dat enkel data m.b.t. de gevarenidentificatie nodig zijn om te bevestigen dat de stof genotoxisch (*in vivo*) is en dus verondersteld wordt carcinogeen te zijn, of dat studies hebben aangetoond dat de verbinding zowel genotoxisch als carcinogeen is. Het nadeel van de ALARA-benadering is dat er geen onderscheid gemaakt wordt tussen carcinogenen met hoge en met lage potentie, noch dat er een verband gelegd wordt tussen het potentiële gevaar en de omvang van de blootstelling. Het geeft ook geen leidraad met betrekking tot de omvang van een eventueel restrisico dat zou kunnen overblijven ondanks een succesvolle risicomanagementcontrole die resulteert in een laag blootstellingsniveau dat 'redelijkerwijs haalbaar' is (Dybing *et al.*, 2008).

Actielimieten

Bij afwezigheid van wettelijke normen of maximum limieten, past het FAVV actielimieten toe voor verschillende levensmiddel-chemische stof combinaties. Het overschrijden van een actielimiet leidt tot een controlebeleidsactie, waaronder een RASFF-notificatie, het uit de handel nemen van levensmiddelen, een juridisch gevolg (waarschuwing, rapport) of een onderzoek.

Actielimieten zouden derhalve beschouwd moeten worden als "wettelijke" drempelwaarden en behoren in principe tot het domein van risicomanagement. Risicomanagement en risicobeoordeling zijn twee aparte, maar nauw verwante pijlers van de risicoanalyse en het wordt erkend dat in bepaalde gevallen de wetenschappelijke risicobeoordeling alleen niet alle informatie kan verschaffen waarop

⁴ Het is waarschijnlijk, maar niet bewezen, dat de genotoxiciteit van arseen een drempelwaarde effect is. De beschikbare data laten het echter niet toe de drempelwaarden voor blootstelling te identificeren (ECHA, 2013)

een risicomanagementbeslissing gebaseerd zou moeten zijn (Verordening (EG) nr. 178/2002⁵). Daarom en omdat het SciCom een raadgevend organisme voor risicobeoordeling is, wordt aanbevolen een verschillende terminologie te gebruiken voor actielimieten afgeleid door het SciCom (i.e. een louter op het risico gebaseerde concentratielimiet) en actielimieten voor het controlebeleid (i.e. een controlegerichte concentratielimiet die strikter of minder strikt kan zijn dan de op het risico gebaseerde concentratielimiet).

Om mogelijke dubbelzinnigheid in terminologie te vermijden, wordt de term ‘estimated acceptable concentration’ (EAC of geschatte aanvaardbare concentratie) ingevoerd. De EAC is een op het risico gebaseerde concentratielimiet die overeenstemt met de concentratie van een stof die een levensmiddel kan bevatten zonder dat de blootstelling aan de stof via het levensmiddel een noemenswaardig risico inhoudt of zorgwekkend is voor de volksgezondheid. De EAC kan als basis dienen voor de actielimiet die door het controlebeleid wordt toegepast.

4. Bespreking

4.1. Risikokarakterisering door middel van de ‘margin of exposure’ (MOE)

De MOE-benadering wordt gebruikt wanneer een HBGV niet afgeleid kan worden door de aard van het effect, zoals voor stoffen die genotoxisch en carcinogeen zijn. Daarnaast wordt de MOE-benadering eveneens gebruikt wanneer toxicologische of menselijke data beperkt zijn en de data voor de gevarenidentificatie en -karakterisering onvoldoende zijn om een HBGV te bepalen. De MOE wordt gedefinieerd als de verhouding tussen het RP op de dosis-responscurve voor het kritische effect en de theoretische, voorspelde of geschatte blootstelling (WHO, 2009; US EPA, 2005).

4.1.1. Referentiepunt

De in aanmerking genomen referentiepunten (RP) om de MOE te berekenen zijn de NOAEL en de BMDL, maar BMDL wordt beschouwd als meest geschikt RP (Benford *et al.*, 2010; EFSA, 2005). Bovendien is het wetenschappelijk niet verantwoord om een NOAEL te identificeren voor genotoxische carcinogenen en meer specifiek voor carcinogene processen gemedieerd via een DNA-reactieve MoA, aangezien er geen drempelwaarde in de dosis-responsrelatie is (3.2.1).

De BMDL die overeenkomt met een dosis die een lage, maar meetbare respons veroorzaakt, is van toepassing op stoffen zowel mét drempelwaarde als zonder drempelwaarde. De EFSA beveelt het gebruik van de BMDL₁₀ aan, dat in het geval van carcinogenen een schatting is van de laagste dosis die met een waarschijnlijkheid van 95% een kankerincidentie van niet meer dan 10% veroorzaakt bij knaagdieren, ofwel bij de mens indien menselijke data beschikbaar zijn (EFSA, 2005). Een benchmark respons (BMR) van 10% werd verkozen boven een BMR van 5%, aangezien de modellering van lagere responses over het algemeen resulteert in een grotere onzekerheid (Benford *et al.*, 2010). Indien de data niet geschikt zijn om een BMD af te leiden, wordt het gebruik van de T25 aanbevolen. De T25 geeft de dosis weer die overeenstemt met een tumorincidentie van 25%. De voorkeur wordt gegeven aan de BMDL eerder dan aan de T25 als referentiepunt omdat de BMDL rekening houdt met de

⁵ Verordening (EG) Nr. 178/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 28 januari 2002 tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving, tot oprichting van een Europese Autoriteit voor voedselveiligheid en tot vaststelling van procedures voor voedselveiligheidsaangelegenheden

onzekerheid betreffende de vorm van de dosis-responsrelatie binnen het waargenomen dosisbereik van de carcinogeniteitsstudies (Figuur 1).

4.1.2. Geschatte blootstelling

In de context van het huidige advies is een uitgebreide bespreking van de blootstellingsschatting niet nodig, omdat de beoordeling van de blootstelling van een stof die zowel genotoxisch als carcinogeen is, niet verschilt met de beoordeling van de blootstelling van stoffen met een ander toxicologisch profiel. Idealiter worden verschillende schattingen van de blootstelling in overweging genomen, waarbij rekening wordt gehouden met allerlei consumptiepatronen, om zo de risicomangers van uitgebreide informatie te voorzien (Benford *et al.*, 2010; EFSA, 2005).

De noodzaak om de acute en/of de chronische blootstelling te schatten hangt af van de aard van de toxiciteit van de contaminant in kwestie en de duur van de blootstelling. De grootste bezorgdheid m.b.t. de aanwezigheid van genotoxische carcinogenen is echter de chronische blootstelling (EFSA, 2005). De kwestie om het carcinogene risico te beoordelen bij minder-dan-levenslange blootstelling of piekblootstelling aan genotoxische carcinogenen, wat kan plaats vinden na ongevallen of rampen, werd door wetenschappers en beleidsmakers in overweging genomen. Er bestaat echter geen algemeen kader (Felter *et al.*, 2011; Bos & van Raaij, 2002) (zie 4.1.4).

4.1.3. Interpretatie van de margin of exposure

Volgende aspecten dienen beschouwd te worden bij de interpretatie van de MOE (EFSA, 2005):

- interspecies verschillen en intraspecies verschillen (variabiliteit bij de mens),
- aard van het carcinogeen proces,
- type geselecteerd RP, bv. BMDL₁₀ of T25.

De onzekerheid betreffende deze factoren wordt in rekening gebracht via de UF. In Tabel 3 worden de UF weergegeven die standaard toegepast worden bij de risicobeoordeling van carcinogenen mét en zonder drempelwaarden.

Wanneer de berekende MOE of de ratio van het RP ten opzichte van de blootstelling groter is dan het product van de UF, kan het risico als weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid verondersteld worden. Dit product van UF kan beschouwd worden als een theoretische MOE, in dit advies aangeduid als “MOE_{UF}” (vgl. 3). Een MOE die kleiner is dan het product van de UF of de MOE_{UF} wijst op mogelijk zorgwekkend voor de volksgezondheid.

$$MOE = \frac{\text{dosis} - \text{respons referentiepunt}}{\text{geschatte blootstelling}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF}$$

↓

“weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid”

(MOE-benadering; vgl. 3)

De omvang van de MOE geeft een aanwijzing van de mate van zorgwekkendheid, maar is geen precieze kwantificatie van het risico; hoe groter de MOE, hoe kleiner het potentiële risico bij blootstelling aan de beschouwde stof. Bijvoorbeeld, voor een carcinogeen met een MOE van 1.000 kan niet verondersteld worden dat het resulteert in een 10 maal hoger kankerrisico dan een ander carcinogeen met een MOE van 10.000 (Benford *et al.*, 2010).

MOE-benadering voor stoffen met een drempelwaarde effect

Er wordt voor de meeste niet-genotoxische carcinogenen aanvaard dat er een drempeldosis is, waaronder geen effect optreedt. Waar er voldoende bewijs is voor een aanvaardbare, niet-genotoxische MoA die een drempel voor carcinogeniciteit staft, kan een HBGV worden afgeleid waarop of waaronder er geen risico voor carcinogeniciteit bij de mens verondersteld kan worden (3.2.2). Wanneer de beschikbare informatie over nadelige gezondheidseffecten echter te beperkt is om een HBGV te bepalen, kan de MOE worden toegepast voor de risicobeoordeling van chemische stoffen met een drempelwaarde effect. Als voorbeeld kan verwezen worden naar de EFSA risicobeoordeling van het mycotoxine moniliformin (MON) (EFSA, 2018b). Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare informatie over de toxiciteit en toxicokinetiek bleken de belangrijkste nadelige gezondheidseffecten van MON hematotoxiciteit en cardiotoxiciteit te zijn. MON veroorzaakt eveneens chromosoomafwijkingen *in vitro*, maar er werden geen *in vivo* genotoxiciteits- of carcinogeniteitsgegevens geïdentificeerd. Omdat de beschikbare informatie over de chronische en acute nadelige gezondheidseffecten van MON te beperkt was om een TDI of een ARfD te bepalen, evalueerde de EFSA de chronische en acute gezondheidsrisico's bij blootstelling aan MON aan de hand van de MOE-benadering. De chronische gezondheidsrisico's werden beoordeeld op basis van een vergelijking van de BMDL₀₅ voor hematotoxiciteit bij varkens met de geschatte chronische blootstelling van de mens. De acute gezondheidsrisico's werden beoordeeld op basis van een vergelijking van de NOAEL uit een subacute studie bij ratten met de geschatte acute blootstelling van de mens (EFSA, 2018b). In hetzelfde EFSA advies werd de MOE-benadering ook toegepast voor de gezondheidsrisicobeoordeling van de blootstelling aan MON van hoeve- en gezelschapsdieren via het voeder.

De standaard onzekerheidsfactor van 100 (i.e. voor intraspecies en menselijke variabiliteit) wordt reeds sinds lang gebruikt voor drempelwaarde effecten en wordt over het algemeen beschouwd als de MOE_{UF} zonder noemenswaardig gezondheidsrisico. Aangezien de berekende MOE gebaseerd is op een NOAEL of een BMDL is de MOE gelijk aan een veiligheidsmarge ('margin of safety'), en zou het risico verwaarloosbaar moeten zijn op voorwaarde dat de blootstelling gelijk of minder is dan de ADI/TDI (WHO, 2009).

Naargelang het geval, kunnen voor de berekening van de MOE_{UF} verschillende UF in aanmerking genomen worden waarmee de blootstellingsmarge ("reële" MOE) tussen de NOAEL of de BMDL en de inname vergeleken wordt. Voor de risicokarakterisering van de chronische orale blootstelling aan nikkel (Ni) bijvoorbeeld, leidde de EFSA een TDI af op basis van een BMDL₁₀ die bekomen werd via modellering van de dosis-responsdata m.b.t. reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij ratten. Hierbij werd een standaard UF van 100 voor interspecies verschillen en variabiliteit bij de mens toegepast. Voor de acute risicokarakterisering werd een BMDL₁₀ geselecteerd op basis van modellering van dosis-responsdata m.b.t. systemische contactdermatitis, opgewekt na acute orale blootstelling aan Ni bij gevoelige personen. Aangezien de geselecteerde BMDL₁₀ voor acute toxiciteit bekomen werd op basis van data voor zeer gevoelige personen en verondersteld werd conservatief te zijn, werd voor de onzekerheid enkel rekening gehouden met de grote interindividuele variabiliteit in de immuunrespons en een UF van 10 beschouwd. Voor de risicokarakterisering werd bijgevolg besloten dat een MOE van 10 of hoger indicatief is voor een acute blootstelling die "weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid" is (EFSA, 2015a).

Een ander voorbeeld is het incident met 4-methylbenzofenon, een foto-initiator die migreerde uit de verpakking van ontbijtgranen. Door een gebrek aan toxicologische data en de urgentie van de risicobeoordeling werd een MOE berekend op basis van een LOAEL-waarde voor het structureel verwante benzofenon. Naast de UF van 100 voor inter- en intraspecies variabiliteit werd bijkomend een UF van 3 voor het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL en een UF van 2 voor 'read-

across' van benzofenon naar 4-methylbenzofenon toegepast. Bijgevolg diende de geschatte MOE hoger dan 600 te zijn om te kunnen besluiten dat het onwaarschijnlijk is dat de blootstelling zorgwekkend is voor de volksgezondheid vormde (EFSA, 2009a).

MOE-benadering voor stoffen zonder identificeerbaar drempelwaarde effect

In het geval van schadelijke effecten waarvan aangenomen wordt dat er geen biologische drempelwaarde in hun dosis-respons relatie is, kan de marge tussen de BMDL en de geschatte inname/blootstelling van de mens (of de MOE) niet beschouwd worden als een veiligheidsmarge, en dit in tegenstelling tot stoffen met een drempelwaarde effect.

Voor genotoxische carcinogenen worden naast de onzekerheden die hoofdzakelijk verband houden met de interspecies verschillen en variabiliteit bij de mens, ook onzekerheden m.b.t. hun MoA in overweging genomen. Over het algemeen zouden stoffen met een MOE van 10.000 of hoger, indien deze gebaseerd is op de BMDL₁₀ uit een studie bij dieren, weinig zorgwekkend zijn vanuit volksgezondheidsoogpunt en redelijkerwijs beschouwd kunnen worden als laag prioritair voor risicomangementacties (EFSA, 2005). Een MOE lager dan 10.000 wijst op zorgwekkend voor de volksgezondheid. Er is geen verdere classificatie van de MOE-waarde om de interpretatie van de grootte van de MOE uit te breiden.

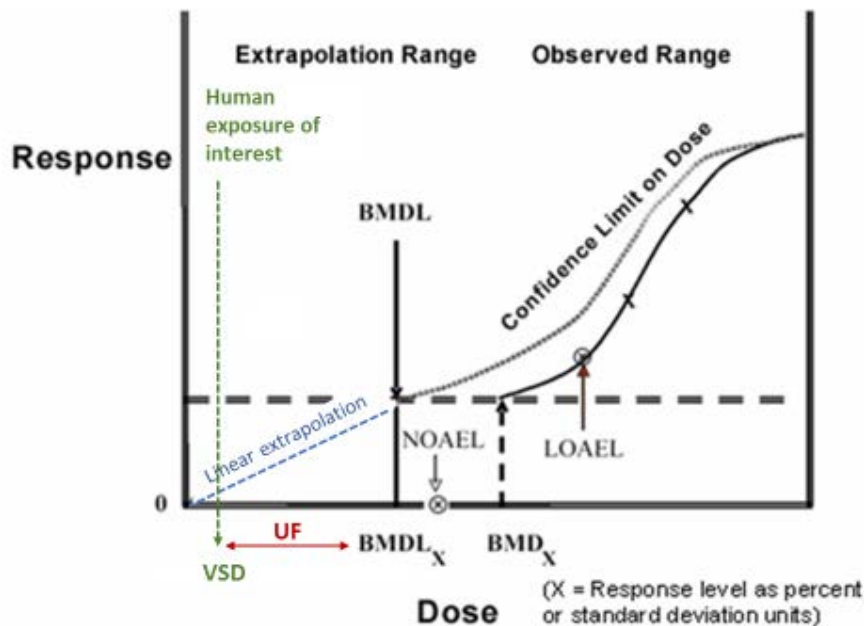
Onder omstandigheden waarbij er grotere onzekerheden zijn, bijvoorbeeld wanneer de MOE berekend wordt met een T25 of wanneer het RP gebaseerd is op gebrekkige data afkomstig van dierproeven, wordt een MOE met een grootteorde van 10.000 niet langer beschouwd als weinig zorgwekkend voor de volksgezondheid en dient een bijkomende UF in aanmerking genomen te worden (EFSA, 2005). De T25-benadering is inherent minder conservatief dan de BMDL₁₀ modellering, in die zin dat het beschouwde niveau van tumorincidentie bij de T25 25% en bij de BMDL₁₀ 10% is. Daarom wordt een 2,5 keer hogere MOE_{UF} beschouwd (d.w.z. 25.000) wanneer het RP gebaseerd is op een T25 en niet op een BMDL₁₀ (Dybing *et al.*, 2008).

4.1.4. Lage-dosis (lineaire) extrapolatie naar een "virtueel veilige dosis" (VSD)

Numerieke schattingen van het risico met betrekking tot de blootstelling van de mens kunnen ook afgeleid worden door extrapolatie van de dosis-responsdata bij dieren of van een RP, zoals de T25 of de BMDL₁₀ naar lagere dosissen of concentraties. In dit geval kunnen de schattingen uitgedrukt worden als het berekende bijkomende risico op kanker bij verschillende niveaus van blootstelling of als de blootstelling die overeenkomt met een vooraf bepaald risiconiveau. De geëxtrapoleerde lage dosis die na levenslange blootstelling resulteert in een bijkomend kankergeval in een bepaalde populatie van personen (m.a.w. het risico dat als te verwaarlozen of als aanvaardbaar wordt beschouwd), wordt veelal aangeduid als de "virtueel veilige dosis" ('virtually safe dose' of VSD) (Boobis *et al.*, 2013b).

Beschouw bijvoorbeeld een VSD die, na levenslange blootstelling, resulteert in één bijkomend kankergeval in een populatie van één miljoen blootgestelde personen. Deze VSD wordt geschat door lineair te extrapoleren van de laagste significante dosis die relevante tumoren veroorzaakt in een dierproef (RP) naar de dosis die theoretisch resulteert in één kankergeval bij levenslange blootstelling van één miljoen mensen. De methode corrigeert voor de duur van de blootstelling en levensverwachting van het specifieke proefdier. Er wordt geen correctie gemaakt voor de extrapolatie van dier naar mens, omdat het algemeen aanvoelen is dat deze manier van lineair extrapoleren reeds vrij conservatief is (Bos *et al.*, 2004).

Echter, een blootstellingsniveau dat geschat wordt via lineaire extrapolatie van een RP zal berekend worden door het RP te delen door de UF, d.w.z. door de MOE_{UF} (Figuur 2). Bijvoorbeeld, lineaire extrapolatie van de T25 of de $BMDL_{10}$ naar een risico van 1 op 100.000 is gelijk aan de T25 gedeeld door 25.000 en de $BMDL_{10}$ gedeeld door 10.000. Op voorwaarde dat de berekende lage-dosis risicocijfers gezien worden als een bovengrensriscico en niet geïnterpreteerd worden als een realistische risico-inschatting, kunnen de lage-dosis extrapolatie en de MOE-berekeningen in principe beschouwd worden als gelijkaardige benaderingen (ECHA, 2012; Dybing *et al.*, 2008; O'Brien *et al.*, 2006).

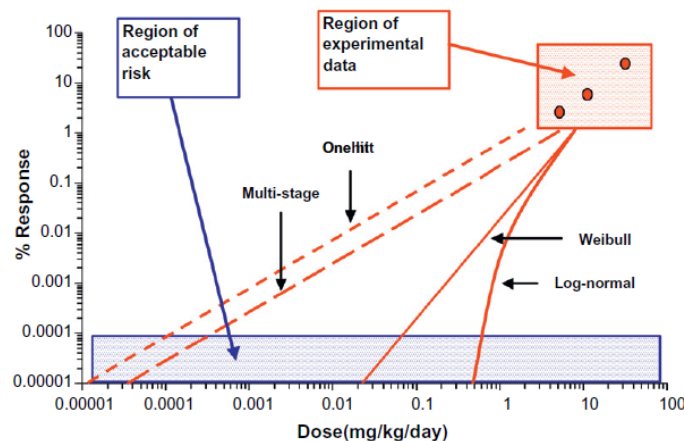


Figuur 2. “Virtueel veilige dosis” (VSD) en ‘benchmark dose (lower confidence limit)’ (BMD(L)) geëxtrapolleerd van een hypothetische dosis-responscurve, met aanduiding van de ‘no observed adverse effect level’ (NOAEL) & de ‘lowest observed adverse effect level’ (LOAEL) (aangepaste overname van EPA, bron: <https://toxtutor.nlm.nih.gov/06-003.html>)

Er worden verschillende extrapolatiemethoden toegepast om een VSD af te leiden, maar er is momenteel geen wetenschappelijke consensus of geharmoniseerde beslissing over bepaalde methodologische aspecten (Anses, 2017; WHO, 2009; Mullot *et al.*, 2006; US EPA, 2005). De standaardbenadering die door verschillende regelgevende overheden wordt toegepast als voorzorgsbenadering, is lineaire extrapolatie naar een vooropgestelde blootstelling dat het gewenste “weinig zorgwekkende” risiconiveau weergeeft, of naar eigenlijke blootstellingen van de mens om de hieraan gelinkte risico's in te schatten (ECHA, 2012). Volgens het Environmental Protection Agency van de Verenigde Staten (US EPA, 2005) zou extrapolatie moeten aangewend worden als er voldoende informatie is m.b.t. de MoA waaruit blijkt dat de dosis-responscurve onder het RP waarschijnlijk een lineaire component heeft. Dit omvat stoffen die DNA-reactief zijn en die onmiddellijk een mutagene werking hebben. Lineaire extrapolatie is eveneens geschikt als standaardbenadering voor extrapolatie indien er geen MoA bepaald is, aangezien de benadering over het algemeen beschouwd wordt als een benadering die voldoende bescherming biedt voor de gezondheid.

Het gebruik van een kwantitatieve lage-dosis extrapolatie van de dosis-responsdata uit een bioassay in dieren doet echter tal van wetenschappelijke onzekerheden rijzen met betrekking tot de selectie van wiskundige modellen en extrapolatie tot op het niveau van blootstelling van de mens (Figuur 3).

Het geeft de onderliggende biologische processen niet weer en significante niet-lineariteit in de inname-responsrelatie buiten het waarneembare gebied is mogelijk (Boobis *et al.*, 2013; Dybing *et al.*, 2008). Er is consensus dat de margin of exposure (MOE) de benadering bij voorkeur is omdat deze gebaseerd is op beschikbare dosis-responsdata van dieren, zonder extrapolatie, en op blootstellingen bij de mens (EFSA, 2006). Net als bij extrapolatie naar een VSD vereist de interpretatie van de MOE echter impliciete of expliciete overweging van de vorm van de dosis-responscurve bij relevante blootstellingen van de mens (Boobis *et al.*, 2013 a & b). De vergelijking van de op basis van een BMDL₁₀ berekende MOE met een MOE_{UF} van bv. 10.000 impliceert het vertrouwen dat deze grens van 10.000 die algemeen toegepast wordt voor genotoxische carcinogenen, de mens voldoende beschermt (zie 4.2.4).



Figuur 3. Dosis-respons extrapolatie; enkele voorbeelden van mogelijke dosis-responscurves voor genotoxische carcinogenen bij relevante blootstellingen van de mens, met aanduiding van de regio voor het risiconiveau dat in het algemeen aanvaard wordt (zie 4.2.3) (de figuur werd opgemaakt en aangepast door Boobis *et al.* (2013b) op basis van EFSA (2005))

4.1.5. “Threshold of Toxicological Concern” (TTC) wanneer carcinogene gegevens beperkt of afwezig zijn

Het concept van de “Threshold of Toxicological Concern” (TTC) is van toepassing op stoffen waarvan de chemische structuur gekend is maar waarvoor er weinig of geen relevante toxiciteitsgegevens bestaan. Het is een praktische tool voor screening om hetzij prioriteiten vast te stellen hetzij te beslissen of blootstelling aan een stof zo laag is dat de waarschijnlijkheid van schadelijke gezondheidseffecten laag is, en er geen verdere data nodig zijn (EFSA, 2016 & 2012b). De TTC-benadering mag niet gebruikt worden voor de volgende (categorieën van) stoffen: zeer krachtige carcinogenen (bv. aflatoxine-achtige verbindingen, azoxy- en nitrosoverbindingen, benzidines, hydrazines), anorganische stoffen, metalen en organometalen, proteïnen, steroïden, stoffen die erom bekend staan of die verwacht worden te bioaccumuleren, nanomaterialen, radioactieve stoffen en mengsels van stoffen die ongekende chemische structuren bevatten.

Voor stoffen met een structurele waarschuwing voor genotoxiciteit wordt de TTC-waarde van 0,0025 µg/kg lg/dag als voldoende conservatief beschouwd, op voorwaarde dat de structuren die reeds zijn aangeduid als zeer krachtige carcinogenen van de TTC-benadering uitgesloten worden. Stoffen zonder structurele waarschuwing voor genotoxiciteit kunnen verder in de TTC-beslissingsboom beoordeeld

worden in relatie tot de hogere TTC-waarden voor organofosfaten en carbamaten (0,3 µg/kg lg/dag), voor de Cramer Klassen II en III (1,5 µg/kg lg/dag) of voor andere stoffen (30 µg/kg lg/dag) (EFSA, 2016 & 2012b).

TTC-waarden dienen uitgedrukt te worden in µg/kg lichaamsgewicht per dag (eerder dan per persoon) zodat de TTC-benadering toepasbaar is op de hele populatie, met inbegrip van baby's en kinderen. Voor baby's jonger dan 3 maanden dient geval per geval beoordeeld te worden of de geschatte blootstelling de TTC-waarde benadert (zie ook 4.2.4). Voorspelling van metabole routes voor de betrokken structuur en andere aspecten, zoals frequentie en blootstellingsduur, kunnen bijkomend overwogen worden (EFSA, 2016 & 2012b).

Wanneer gebruik gemaakt wordt van de TTC-benadering is het van belang dat zowel de risicobeoordelaars als de risicomangers voor ogen houden dat het een op waarschijnlijkheid gebaseerde screening tool betreft die, zoals andere risicobeoordelingsbenaderingen, geen volledige zekerheid biedt (EFSA, 2012b). De waarschijnlijkheid dat een stof met een blootstelling lager dan de relevante TTC-waarde nog altijd een potentieel risico kan vormen, wordt voor zowel de TTC-waarden voor carcinogenen als voor niet-carcinogenen tussen nul en 5 % geschat.

4.2. Actielimieten voor niet-genotoxische en genotoxische carcinogenen

4.2.1. Actielimieten op basis van de MOE-benadering

De EFSA heeft de MOE-benadering in eerste instantie naar voren geschoven om mogelijke veiligheidsproblemen met betrekking tot de aanwezigheid van zowel genotoxische als carcinogene contaminanten in levensmiddelen en diervoeders te beoordelen. Hoewel dergelijke stoffen ongewenst zijn, kan hun aanwezigheid in levensmiddelen en diervoeders voortkomen uit milieuverontreiniging of productieprocessen. De MOE wordt niet gebruikt om de veiligheid te beoordelen van gereguleerde stoffen die bewust aan de voedselketen toegevoegd zijn (bijvoorbeeld additieven van levensmiddelen en diervoeders of materialen die in contact komen met de voeding). Het Wetenschappelijk Comité van de EFSA gaf evenwel in een verklaring van 2012 het advies dat de MOE-benadering zinvol kan zijn voor de beoordeling van de veiligheid van eender welke genotoxische en carcinogene onzuiverheid aanwezig aan een zeer laag gehalte in deze stoffen. In die zin kan de MOE risicomangers ondersteuning bieden bij het bepalen van mogelijk acties die vereist zijn om de blootstelling aan dergelijke stoffen zo laag mogelijk te houden (EFSA, 2012c).

Bovendien wordt in het technische rapport van de EFSA m.b.t. de risicobeoordeling van chemische contaminanten in de context van RASFF-meldingen de MOE-benadering aanbevolen voor stoffen waarvoor geen toxische drempelwaarde bepaald kan worden (i.e. genotoxische carcinogenen), maar waarvoor wel een RP beschikbaar is. Impliciet wordt in dit EFSA rapport de MOE-benadering eveneens naar voren geschoven voor de risicobeoordeling van stoffen waarvoor wel een toxische drempelwaarde verondersteld kan worden (i.e. niet-genotoxische stoffen), maar waarvoor geen HBGV maar wél een RP (bv. BMDL, NOAEL) beschikbaar is (zie: 'Rapid Assessment of Contaminant Exposure' of RACE tool; EFSA, 2019).

De MOE-benadering werd ook in een aantal adviezen van de EFSA gebruikt om het risico te evalueren van stoffen met een niet-genotoxisch kritisch effect (bv. EFSA, 2018b; 2015a; 2011 a & b; 2009a – zie 4.1.3). Er wordt bijkomend opgemerkt dat zowel de WHO (2009) als de US EPA (1993) een uitgebreider toepassingsgebied voor de MOE beschouwen dan louter de risicobeoordeling van genotoxische carcinogenen. De MOE-benadering werd bijvoorbeeld door de US EPA naar voren geschoven als een "alternatieve maatregel die voor sommige risicomangers nuttig kan zijn, en die de mate weergeeft

waarmee de NOAEL voor het kritisch toxisch effect de geschatte blootstellingsdosis overschrijdt, waarbij beiden worden uitgedrukt met dezelfde eenheid. Wanneer de MOE gelijk is aan of groter is dan het resultaat van UF, is er waarschijnlijk geen onmiddellijke noodzaak voor een regelgevend kader” (US EPA, 1993).

De MOE-benadering kan zodoende worden gebruikt om actielimieten voor niet-genotoxische carcinogenen af te leiden.

Aangezien er voor genotoxische carcinogenen geen HBGV kan worden afgeleid, is het theoretisch gezien niet mogelijk om een actielimiet te berekenen die overeenstemt met een maximale concentratie van de stof in een levensmiddel waarbij er geen noemenswaardig gezondheidsrisico is. De beste voorzorgsbenadering om het risico van dergelijke chemische stoffen te verminderen, is de blootstelling eraan volledig te vermijden. Echter, onder specifieke omstandigheden, bv. zeer lage blootstelling aan genotoxische contaminanten of onzuiverheden, kan een pragmatische actielimiet bepaald worden ter ondersteuning van risicomangementsbeslissingen. In dit opzicht suggereert het “Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment”, een adviesorgaan van de regering en van overheidsagentschappen van het VK, om een “minimaal risiconiveau” (‘minimal risk level’) af te leiden. Het afleiden van een minimaal risiconiveau voor een genotoxisch carcinogeen houdt in dat alle beschikbare dosis-responsgegevens voor carcinogeniteit worden beoordeeld om een geschikte “point of departure” (i.e. een RP) te identificeren en dat expertopinie wordt aangewend om een geschikte UF af te leiden welke hierop wordt toegepast (COC, 2012), wat in essentie de MOE-benadering is.

Er wordt bijkomend vermeld dat MOE's berekend werden om een verandering van de maximum limiet of van zogenoemde actiedrempels (‘reference point for action’ of RPA) voor genotoxische carcinogenen te valideren (zie ook 4.2.2). De EFSA kwam bijvoorbeeld tot het besluit dat de wijziging van de maximum limiet voor de som van de aflatoxines B1, B2, G1 et G2 (mycotoxines), van 4 naar 8 of 10 µg/kg in amandelen, hazelnoten en pistachenoten maar een klein effect zou hebben op zowel de innameschattingen en de schattingen van het kankerrisico als op de MOE's die berekend zijn op basis van de huidige en de verhoogde maximum limieten en voor een chronische inname (EFSA, 2018c). Gelijkaardig werd geconcludeerd dat een actiedrempel (RPA) van 0,3 µg/kg voor chloramfenicol, een antibioticum dat in de Europese Unie (EU) niet toegepast mag worden voor voedselproducerende dieren, geschikt is om de volksgezondheid te beschermen, en dit onder meer op basis van de MOE-waarden die bekomen werden op basis van een hypothetische worst-case inname van de mens, waarbij de RPA van 0,3 µg/kg beschouwd werd als het in levensmiddelen aanwezige chloramfenicol gehalte (EFSA, 2014).

Vanuit dit standpunt kan verondersteld worden dat het aanvaardbaar is om een actielimiet voor genotoxische carcinogenen af te leiden op basis van de MOE-benadering. Desalniettemin kan overwogen worden om de vraagstelling te herformuleren als “Wat is de impact van de voorgestelde actielimiet op de MOE?” (i.e. om de impact op het risico van verschillende maximum limieten voor een chemische stof in levensmiddelen te evalueren) in plaats van het probleem te benaderen vanuit het perspectief waarbij “een actielimiet afgeleid wordt uit de MOE-benadering”.

De MOE-benadering laat toe om een verband te leggen tussen een dosis en een effect (voor stoffen met drempelwaarde) of tussen een dosis en een kans op effect (voor stoffen zonder drempelwaarde) voor stoffen zonder een HBGV, met inbegrip van genotoxische carcinogenen. Ofschoon de MOE het risico van de blootstelling aan een stof niet kwantificeert, in het bijzonder in het geval van stoffen zonder drempelwaarde effect, kan de MOE-benadering bijgevolg gebruikt worden om een ‘weinig zorgwekkende’ inname -vergelijkbaar met de VSD (zie 4.1.4)- af te leiden die aangewend kan worden om een EAC te bepalen (vgl. 4), die als basis kan dienen voor de actielimiet.

$$\begin{aligned}
 \text{'weinig zorgwekkende' inname} &= \frac{\text{dosis-respons referentiepunt}}{MOE_{UF}} \\
 \downarrow & \\
 \text{geschatte aanvaardbare concentratie (EAC)} &= \frac{\text{'weinig zorgwekkende' inname}}{\text{consumptie bij percentiel 97,5}} \quad (\text{vgl. 4})
 \end{aligned}$$

Er dient nog steeds te worden erkend dat voor elk genotoxisch carcinogeen, er een carcinogeen risico bij iedere blootstelling kan zijn, hoewel dit zeer klein kan zijn. Een EAC voor genotoxische carcinogenen (zonder drempelwaarde) wijst enkel op “weinig zorgwekkend” voor de volksgezondheid of een “lage waarschijnlijkheid voor verhoogde incidentie” en niet dat er “geen noemenswaardig risico” is. Wanneer toxiciteitsgegevens en dus ook een RP ontbreken, kan de benadering van de ‘Threshold of Toxicological Concern’ (TTC) als een alternatief beschouwd worden voor de MOE-benadering voor het afleiden van een EAC, op voorwaarde dat hierbij eveneens voor ogen gehouden wordt dat het een drempel van “weinig zorgwekkende” aard betreft.

4.2.2. ‘Reference Points for Action’ voor niet-toegelaten farmacologisch actieve stoffen.

Alternatief zou een actielimiet afgeleid kunnen worden volgens de benadering die naar voren wordt geschoven om ‘Reference Points for Action’ (RPAs) voor niet-toegelaten farmacologisch actieve stoffen vast te stellen (EFSA, 2018a). RPA’s zijn gebaseerd op de laagste residuconcentratie die redelijkerwijs haalbaar is en die onweerlegbaar door officiële controlelabo’s bepaald kan worden, i.e. de laagste beslissingslimiet (CC α) die redelijkerwijs haalbaar is. De voorgestelde stapsgewijze benadering past toxicologische screeningwaarden (‘toxicological screening value’ of TSV) toe die gebaseerd zijn op zowel het genotoxisch potentieel en de farmacologische activiteit als andere effecten van de stof, met als doel na te gaan of CC α voldoende laag is om op gepaste wijze de consumenten te beschermen. De hoogste inname die overeenstemt met de laagste CC α voor de stof die redelijkerwijs haalbaar is, dient geschat te worden en vergeleken te worden met de TSV. Indien de geschatte inname gelijk is aan of lager is dan de TSV, kan de laagste CC α die redelijkerwijs haalbaar is, aanvaard worden als RPA. Indien de geschatte inname hoger is, moet de gevoeligheid van de analysemethode verbeterd worden.

De voor genotoxische carcinogenen afgeleide actielimiet zou dan overeenstemmen met de laagste CC α die redelijkerwijs haalbaar is en de TSV met de BMDL₁₀ gedeeld door MOE_{UF}. Deze benadering die voor de bepaling van RPA’s voor niet-toegelaten farmacologisch actieve stoffen gevolgd wordt, ligt meer in de lijn van de redenering dat ALARA het basisprincipe blijft, zelfs als de VSD of de EAC suggereren dat het waarschijnlijk weinig zorgwekkend zou zijn voor de volksgezondheid.

4.2.3. Aanvaardbaar risiconiveau

De aanvaardbaarheid of toelaatbaarheid van het risico hangt af van wetenschappelijke gegevens, van socio-economische en politieke factoren (IPCS, 2004). Naar analogie van de concepten ADI en TDI zou kunnen worden gemotiveerd dat het “aanvaardbare” risiconiveau in principe verwijst naar chemische stoffen die bewust toegevoegd zijn aan levensmiddelen (bv. voedingsadditieven, pesticiden) en het “toelaatbare” risiconiveau naar chemische contaminanten of onzuiverheden. Er werden echter geen duidelijke definities gevonden. Hoewel de keuze van een grenswaarde een risicomangementsbeslissing is, wenst het SciCom van de gelegenheid gebruik te maken om dit probleem aan te stippen aangezien het toelaatbare risiconiveau de “toelaatbare” inname van een carcinogeen bepaalt en als dusdanig de keuze van een geschikte actielimiet.

Verschuillende instellingen en landen kunnen verschuillende risicomangementbeslissingen nemen die gebaseerd zijn op verschuillende percepties van het risico dat door de maatschappij aanvaardbaar wordt geacht. De ADI en de TDI, die meestal een samengestelde UF van 100 bevatten wanneer ze op dierstudies gebaseerd zijn, worden door internationale instellingen en landen aanvaard als HBGV (WHO, 2009).

Volgens een lage-dosis lineaire extrapolatie komt de standaard MOE_{UF} van 10.000, die door de EFSA vastgesteld werd voor genotoxische carcinogenen en die relatief is t.o.v. de dosis gelinkt aan een 10% kankerrespons ($BMDL_{10}$), overeen met een levenslang risico op kanker van 10^{-5} (i.e. een kankerrisico van 1 per 100.000 blootgestelde personen). Gelijkaardig stemmen MOE_{UF} van 100, 100.000 en 1.000.000 overeen met een levenslang risico op kanker van 10^{-3} , 10^{-6} en 10^{-7} . Ofschoon er geen Europese wetgeving bestaat die het "toelaatbare risiconiveau" vastlegt voor carcinogenen, werden er risiconiveaus voor kanker bepaald en in verschuillende contexten gebruikt. Op basis van deze ervaringen, ligt het afkappunt voor het risico op kanker bij levenslange blootstelling van de populatie in het algemeen tussen 10^{-5} en 10^{-6} (ECHA, 2012).

4.2.4. Onzekerheden

Gevoelige populaties

De UF voor intraspecies variabiliteit houdt rekening met de mogelijke variabiliteit van de respons in de menselijke populatie. Deze variabiliteit kan het resultaat zijn van verschillen in erfelijke factoren, leeftijd, geslacht, levensstijl of gezondheid. Bijgevolg houdt deze factor rekening met algemene verschillen in respons tussen de gemiddelde en een gevoelige persoon binnen de populatie. Indien de gegevens geen specifieke gevoeligheid bij kinderen aantonen, zou de standaard UF van 10 voor intraspecies variabiliteit voldoende moeten zijn. Indien echter uit de gegevens blijkt dat kinderen gevoeliger zijn dan volwassenen, zou geval per geval een bijkomende UF overwogen moeten worden (Anses, 2017).

Baby's (< 16 weken) worden beschouwd als een bijzonder gevoelige subgroep omdat hun metabole capaciteit nog niet volledig ontwikkeld is. De meeste verschillen tussen kinderen en volwassenen zijn van kwantitatieve aard, i.e. de effecten kunnen in lagere of hogere dosissen voorkomen dan bij volwassenen. Veelal wordt aangenomen dat jonge kinderen over het algemeen gevoeliger zijn dan volwassenen, maar dit is niet noodzakelijk altijd waar. De huidige kennis over de toxicodynamische variabiliteit bij jonge kinderen is echter onvoldoende om algemene kwantitatieve en kwalitatieve voorspellingen te maken van schadelijke effecten bij jonge kinderen of om geschikte bijkomende toxicodynamische standaard UF te bepalen. Geval per geval zijn bijkomende overwegingen nodig om te beslissen of er een gezondheidsprobleem is (EFSA, 2017b).

Deze overweging m.b.t. gevoelige bevolkingsgroepen heeft echter betrekking op alle actielimieten, of deze nu afgeleid zijn van een HBGV of bepaald werden op basis van de MOE-benadering.

Dosis-respons & toxische potentie

Een van de MOE afgeleide EAC is gebaseerd op een 'weinig zorgwekkende' inname die berekend werd uit de verhouding van een dosis-respons RP (bij voorkeur de BMDL) en de MOE_{UF} (dat het product van UF is) (vgl. 4). Het is echter belangrijk er bewust van te zijn dat gelijkaardige op de MOE gebaseerde EACs voor verschuillende chemische stoffen niet noodzakelijk dezelfde grootteorde van het risico

weergegeven, gezien de verschillende onzekerheden in de toxische potentie data en de mogelijke verschillen in de vorm van de dosis-responscurve.

Als het RP een BMDL is, reflecteert de gemodelleerde BMDL de vorm van de dosis-responscurve. Niettemin kan de toepassing van een verschillende statistische methodologie voor het bepalen van een BMDL resulteren in verschillende risicogebaseerde drempelwaarden (bv. 3-MCPD; EFSA, 2018d). Bovendien, en zoals reeds aangekaart in 4.1.4, impliceert de interpretatie de MOE gebaseerd op een RP in proefdieren het vertrouwen dat de MOE_{UF} voldoende bescherming biedt voor de mens (en de veronderstelling van een lineaire relatie onder het RP). In het algemeen wordt aangenomen dat MOE's boven 10.000 voor genotoxische carcinogenen wijzen op weinig zorgwekkende blootstellingsniveaus, maar een robuuste wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt. Deze kwestie wordt behandeld door Boobis *et al.* (2013a), die op grond van een review van grootschalige dierproeven met betrekking tot genotoxische carcinogenen bij lage dosissen de formatie hebben verzameld over de factoren die de extrapolatie van dierlijk onderzoek naar effecten bij lage blootstelling van de mens beïnvloeden. Ze vergeleken eveneens de risico-inschattingen op basis van gegevens bij dieren en de MOE-benadering met schattingen van een verhoogd kankerrisico bij de mens uit epidemiologische studies van voor de mens gekende carcinogenen en van chemische stoffen zonder duidelijk bewijs van carcinogeniteit bij de mens. De verschillende bevindingen brachten een aanzienlijke onzekerheid aan het licht over de relatie tussen de BMD in proefdieren en het niveau dat een verhoogde kankerincidentie bij zowel dier als mens veroorzaakt. Er was zeer weinig rechtstreekse informatie beschikbaar over de dosis-responsrelatie bij relevante niveaus van blootstelling van de mens. Bijgevolg is er een duidelijker begrip nodig van de actiemodus of het werkingsmechanisme en de kwantitatieve implicaties hiervan op de dosis-responsrelatie en de interpretatie van de MOE.

Volledigheidshalve dient vermeld te worden dat onzekerheden betreffende de gegevens over de toxische potentie en de vorm van de dosis-responscurve eveneens relevant zijn voor actielimieten die voor drempelwaarde stoffen vastgelegd worden en door middel van een HBGV bepaald worden.

Consumptiegegevens

Andere aspecten zijn de variabiliteit en onzekerheden met betrekking tot consumptiegegevens, die landspecifiek zijn en afhankelijk zijn van consumptiepatronen en van de gebruikte methodologie (Barlow *et al.*, 2010). Deze variabiliteit en deze onzekerheden verbonden aan consumptiegegevens zijn generiek voor alle EACs en actielimieten, en niet enkel voor deze die afgeleid zijn op basis van de MOE-benadering.

Verschillende consumptiescenario's kunnen resulteren in zeer uiteenlopende EACs of actielimieten voor een levensmiddel-chemische stof combinatie. Hoewel dit het moeilijk maakt om de gezondheidsrisico's die gekoppeld zijn aan de afgeleide actielimieten te veralgemenen, bieden dergelijke scenario's de mogelijkheid om informatie aan te leveren bij beslissingen en prioritisering voor risicomanagementacties (bv. uit de handel nemen, recall, onderzoek, enz.).

Ofschoon de definitie van 'actielimiet' de maximale concentratie van de stof in het levensmiddel bij hoge consumptie van het levensmiddel (i.e. 97,5 consumptiepercentiel) impliceert (FAVV, 2019), wordt aanbevolen om verschillende blootstellingsscenario's uit te werken, bv. voor de hele populatie en voor specifieke groepen van de populatie, afhankelijk van de beschouwde stof en de verspreiding ervan in het voedingspatroon. De keuze van blootstellingsscenario's uit de reeks van aangeleverde schattingen is een beslissing die door de risicomanager genomen wordt, maar de scenario's dienen door de risicobeoordelaar verstrekt te worden met een beschrijving van de relevante onzekerheden inherent aan de verschillende schattingen (EFSA, 2005).

“Minder-dan-levenslang” risico

Momenteel wordt een actielimiet gedefinieerd op basis van het chronisch risico (zie vgl. 1) (FAVV, 2019). Wanneer de wettelijke maximum limiet of de MRL overschreden wordt, wordt echter meestal een acute risicobeoordeling uitgevoerd om de omvang van de te treffen maatregelen te bepalen (bv. recall van het levensmiddel). Daarom wordt hier een korte reflectie over de beoordeling van het acute risico van genotoxische carcinogenen gemaakt.

Carcinogeniciteit is een eindpunt dat normaal gezien enkel geobserveerd en onderzocht wordt in lange-termijn dierproeven met als doel een RP te bepalen die kan gebruikt worden om de MOE of de VSD af te leiden. Dergelijke MOE of VSD is met andere woorden gebaseerd op een levenslang, dagelijks blootstellingsscenario. Gepubliceerde gegevens suggereren echter dat korte-termijn blootstelling of eenmalige blootstelling eveneens kan leiden tot tumorvorming in dierproeven (Bos *et al.*, 2004; Bos & van Raaij, 2002).

In de jaren '80 werden statistische modellen ontwikkeld om de risico's van chronische versus korte termijn blootstellingen aan carcinogenen te simuleren en te vergelijken. Deze modellen suggereren een zekere variabiliteit in het verhoogd kankerrisico wanneer lange versus korte periodes van blootstelling met dezelfde cumulatieve dosis vergeleken worden. Deze variabiliteit werd gekwantificeerd en het concept van een 'dose-rate correction factor' of DRCF werd ontwikkeld om de aanvaardbare blootstelling te corrigeren (of te verlagen) voor deze variabiliteit. De DRCF is de factor waarmee de tumorincidentie, veroorzaakt door een specifieke dosis van een chemisch carcinogeen bij een lage dosis op lange termijn, vermenigvuldigd moet worden om de tumorincidentie bij een hoge dosis op korte termijn te verkrijgen. Er wordt gesuggereerd dat een DRCF tussen 1 (d.w.z. dat er geen aanpassing nodig is) en 7 in aanmerking genomen zou moeten worden voor beoordelingen van het kankerrisico bij "minder-dan-levenslange" en/of incidentele blootstellingen. Momenteel zijn er evenwel geen overeengekomen richtlijnen over de grootte van de DRCF en onder welke omstandigheden deze toegepast zou moeten worden (Felter *et al.*, 2011; Bos & van Raaij, 2002; Verhagen *et al.*, 1994).

Bos *et al.* (2004) stelden een categorische beslissingsboom voor op basis van de "standaard" VSD van 1:10⁶ verhoogd kankerrisico na levenslange blootstelling, uitgaande van een lineaire relatie tussen tumorincidentie en cumulatieve dosis. Ter wille van de eenvoud, werd een mensenleven gelijk gesteld aan 25.000 dagen (i.e. 68,5 jaar). In de beslissingsboom wordt een onderscheid gemaakt tussen specifieke situaties waarin de blootstelling duidelijk kan afgebakend worden tot minder dan 1 dag (bv. in het geval chemische stoffen na een ongeval worden uitgestoten), en andere situaties waarin de blootstelling enkele dagen kan duren, met als standaard 10 dagen (bv. in het geval van een contaminatie van levensmiddelen). Lineaire extrapolatie van een VSD tot een blootstelling van 1 en van 10 dagen resulteerde in dagelijkse dosissen van respectievelijk 25.000 x VSD en van 2.500 x VSD, waarbij het kankerrisico bij blootstelling als aanvaardbaar wordt beschouwd. Indien gevoelige subpopulaties kunnen geïdentificeerd worden, wordt een bijkomende factor van 10 toegepast, wat resulteert in 10 keer lagere dagelijkse dosissen (i.e. respectievelijk 2.500 x VSD en 250 x VSD). Tot deze dosissen wordt het levenslange verhoogde kankerrisico als verwaarloosbaar beschouwd, omdat de dosissen bepaald zijn voor gevoelige subpopulaties. De toepassing van de voorgestelde beslissingsboom op van de MOE afgeleide EACs voor de bepaling van actielimieten voor genotoxische carcinogenen kan in overweging genomen worden, aangezien een VSD die afgeleid is via lineaire extrapolatie van een RP naar een geschat niveau van blootstelling bij de mens, overeenkomt met het delen van het RP door de MOE_{UF} (4.1.4). Hoewel het een pragmatische beoordeling mogelijk maakt

van het carcinogeen risico bij een korte termijn blootstelling aan genotoxische carcinogenen, is verdere validering met modelstoffen vereist.

Er zijn tal van studies of methodologieën beschikbaar om een “minder-dan-levenslange” blootstelling te evalueren (Felter *et al.*, 2011). Echter, een algemeen kader om het risico bij een “minder-dan-levenslange” blootstelling te beoordelen (met inbegrip van korte-termijn en/of incidentele blootstellingen) is er niet, wat bij toepassing tot inconsistenties in de risicobeoordeling zou kunnen leiden.

5. Conclusies

Aangezien het niet toegelaten is om stoffen die zowel genotoxisch als carcinogeen zijn aan levensmiddelen toe te voegen of eerder in de voedselketen te gebruiken wanneer er genotoxisch carcinogene residuen in levensmiddelen achterblijven, behandelt dit advies enkel de toepasbaarheid van de MOE-benadering voor het afleiden van actielimieten voor genotoxische carcinogenen die onbedoeld in levensmiddelen aanwezig zijn (i.e. contaminanten, onzuiverheden).

De MOE-benadering laat toe om een verband te leggen tussen een dosis en een effect (voor stoffen met drempelwaarde) of tussen een dosis en een kans op effect (voor stoffen zonder drempelwaarde) voor stoffen zonder HBGV. Op basis van dit principe en het toepassingsgebied van de MOE-benadering in de wetenschappelijke literatuur, meent het SciCom dat de MOE-benadering vanuit wetenschappelijk oogpunt kan toegepast worden om geschatte aanvaardbare concentraties (EACs) en actielimieten af te leiden voor zowel genotoxische (zonder drempelwaarde) als niet-genotoxische (met drempelwaarde) carcinogenen.

Het bepalen van actielimieten uit een EAC die gebaseerd is op de MOE-benadering moet echter in het juiste kader bekeken worden. Er dient te worden onderkend dat respectievelijke EACs een bovengrens van het risico betreffen bij een blootstelling die weinig zorgwekkend is voor de volksgezondheid en dat deze niet als veiligheidslimieten kunnen beschouwd worden. Op de MOE-benadering gebaseerde EACs worden geval per geval afgeleid, rekening houdende met de onzekerheden verbonden aan de onderliggende toxicologische data (en uitgedrukt door de MOE_{UF}). Omdat een genotoxisch carcinogeen bij eender welke blootstelling een risico kan vormen, zou ALARA idealiter het beginselprincipe moeten blijven bij het bepalen van een actielimiet voor een carcinogene contaminant of onzuiverheid.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get.)
Brussel, 16/08/2019

Referenties

- Anses (2017.) Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Maisons-Alfort, France (pp. 186). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>
- Benford D., Bolger M. P., Carthew P., Coulet M., DiNovi M., Leblanc J.-C., Renwick A.G., Setzer W., Schlatter J., Smith B., Slob W., Williams G. & Wildemann T. (2010). Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food and Chemical Toxicology* 48, S2–S24.
- Boobis A., Rushton L., Idahosa-Taylor E., Hart A., Gosling J.P., Flari V. & Craig P. (2013a). Interpretation of the margin of exposure for genotoxic carcinogens – Final report to the Food Standards Agency, Project Number T01056. 09 August 2013, revised 28 November 2013. <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/T01051%20Final%20Report%20-rev%2028%2011%2013.pdf>
- Boobis A., Flari V., Gosling J.P., Hart A., Craig P., Rushton L. & Idahosa-Taylor E. (2013b). Interpretation of the margin of exposure for genotoxic carcinogens – Elicitation of expert knowledge about the form of the dose response curve at human relevant exposures. *Food and Chemical Toxicology* 57, 106–118.
- Bos P.M.J., Baars B.J. & van Raaij M.T.M. (2004). Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: A pragmatic approach. *Toxicol. Lett.* 151, 43–50.
- Bos P.M.J. & van Raaij M.T.M. (2002). Risk assessment of peak exposures to carcinogenic substances. Report of a workshop (RIVM report 601900003/2002). (pp. 27). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601900003.pdf>
- Cartus A. & Schrenk D. (2017). Current methods in risk assessment of genotoxic chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 106, 574-582
- Claeys W.L., Schmit J.-F., Bragard C., Maghuin-Rogister G., Pussemier L. & Schiffers B. (2011). Exposure of several Belgian consumer groups to pesticide residues through fresh fruit and vegetable consumption. *Food Control* 22, 508-516.
- COC - Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (2012). Guidance: A strategy for the risk assessment of chemical carcinogens. COC/G1 – Version 4, Public Health England, UK. (pp. 17). <https://www.gov.uk/government/publications/a-strategy-for-the-risk-assessment-of-chemical-carcinogens>
- Davis J.A., Gift J.S. & Zhao Q.J. (2011). Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1. *Toxicology and Applied Pharmacology* 254 (2), 181-191.
- Dybing E., O'Brien J., Renwick A.G. & Sanner T. (2008). Risk assessment of dietary exposures to compounds that are genotoxic and carcinogenic - an overview. *Toxicology Letters* 180, 110-117.
- EC DG Health & Consumer Protection (2009). Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) & Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR): Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances (pp. 47). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf
- ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force (2017). Joint Task Force ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) on Scientific aspects and methodologies related to the exposure of chemicals at the workplace (Task 2) (pp. 20). https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/jtf_opinion_task_2_en.pdf/db8a9a3a-4aa7-601b-bb53-81a5eef93145

ECHA - European Chemicals Agency (2013). Services to support the assessment of remaining cancer risks related to the use of chromium- and arsenic-containing substances in Applications for Authorisation (ECHA/2011/01–SR-11). Helsinki, Finland (pp. 70).

ECHA – European Chemicals Agency (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (version 2.1; ECHA-2010-G-19-EN). Helsinki, Finland (pp. 195).
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

EFSA (2019). Technical report: Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications: Rapid Assessment of Contaminant Exposure tool (RACE) (pp. 108). *EFSA Supporting publication* 2019:EN-1625. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1625>

EFSA (2018a). Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin. *EFSA Journal* 16(7):5332.

EFSA (2018b). Risks to human and animal health related to the presence of moniliformin in food and feed. *EFSA Journal* 16(3):5082.

EFSA (2018c). Effect on public health of a possible increase of the maximum level for ‘aflatoxin total’ from 4 to 10 µg/kg in peanuts and processed products thereof, intended for direct human consumption or use as an ingredient in foodstuffs. *EFSA Journal* 16(2):5175.

EFSA (2018d). Update of the risk assessment on 3-monochloropropanediol and its fatty acid esters. *EFSA Journal* 16(1):5083. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5083>

EFSA (2017a). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 2017;15(1):4658 (pp. 41).

EFSA (2017b). Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. *EFSA Journal* 15(5):4849. (pp. 58).

EFSA (2016). Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. *EFSA supporting publication* 2016: EN-1006. (50 pp.)

EFSA (2015a). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal* 13(2):4002

EFSA (2014). Scientific Opinion on Chloramphenicol in food and feed. *EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)*. *EFSA Journal* 12(11):3907.

EFSA (2012a). Scientific Opinion. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 10(3):2579. (32 pp.)

EFSA (2012b). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal* 2012;10(7):2750. (103 pp.).

EFSA (2012c). Scientific Opinion. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA Journal* 2012;10(3):2578. (p. 5).

EFSA (2011a). Scientific Opinion on Hexabromocyclododecanes (HBCDDs) in Food. *EFSA Journal* 9(7):2296.

EFSA (2011b). Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food. *EFSA Journal* 9(5):2156.

EFSA (2009a). Toxicological evaluation of benzophenone. Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). The EFSA Journal (2009) 1104, 1-30

EFSA (2009b). Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2009;7(6):1150 (pp. 72).

EFSA (2006). EFSA meeting summary report: EFSA/WHO International Conference with support of ILSI Europe on risk assessment of compounds that are both genotoxic and carcinogenic. 16 -18 November 2005, Brussels (pp. 290)

EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. The EFSA Journal 282, 1-31 (pp. 33).

FAVV (2019).). Inventaris acties en actiegrenzen en voorstellen voor harmonisering in het kader van de officiële controles ; Deel 1 – Actiegrenzen voor chemische contaminanten, version 10 (2017/1160/PCCB) (pp. 74). <http://www.favv-afscab.be/thematischepublicaties/inventaris-acties.asp>

FAVV (2014). Inventaris acties en actiegrenzen en voorstellen voor harmonisering in het kader van de officiële controles (pp. 11). <http://www.favv-afscab.be/thematischepublicaties/inventaris-acties.asp>

Hernández L.G., van Steeg H., Luijten M. & van Benthem J. (2009). Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. Mutat. Res. 682(2-3), 94-109.

IPCS - International Programme on Chemical Safety (2004). IPCS Risk Assessment Terminology. Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment, Part 2: IPCS Glossary of Key Exposure Assessment Terminology. World Health Organization (WHO), Geneva. (pp. 122). <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>

IPCS - International Programme on Chemical Safety (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits (Environmental health criteria ; 170). World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

Mullot J.U., Solal C., Bonvallot N., Zmirou D. (2006) Méthodes de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérogènes. Environnement Risques et Santé 5(3), 181-189.

O'Brien J., Renwick A., Constable A., Dybing E., Müller D., Schlatter J., Slob W., Tueting W., van Benthem J., Williams G. & Wolfreys A. (2006). Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. Food and Chemical Toxicology 44, 1613-1635.

SciCom (2008). Advies 26-2008: Carcinogene en/of genotoxische risico's in levensmiddelen: inleiding. <http://www.afscab.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>

US EPA (2005). Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001F. US EPA, Washington DC. (pp. 166).

US EPA (1993). Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessments. Background Document 1A. March 15, 1993. <https://www.epa.gov/iris/reference-dose-rfd-description-and-use-health-risk-assessments>

Verhagen H., Feron V.J. & van Vliet P.W. (1996) Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: summary of a report. Human and Ecological Risk Assessment 2(2), 275-276.

WHO (2009). World Health Organization & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (Environmental Health Criteria 239). Geneva: World Health Organization. (pp. 137). <http://www.who.int/iris/handle/10665/43940>

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité (SciCom) is een adviesorgaan ingesteld bij het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat **onafhankelijk wetenschappelijk advies** verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen **aanbevelingen** bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

S. Bertrand *, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau **

* lid tot maart 2018

** lid tot juni 2018

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies.

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité:	P. Hoet (verslaggever), B. De Meulenaer, S. De Saeger, M.-L. Scippo
Externe experts:	C. Matthys (UZLeuven), L. Pussemier, A. Rajkovic (UGent), C. Vleminckx (Sciensano)
Dossierbeheerder:	W. Claeys

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgende leden van de administratie (als waarnemers): E. Moons en V. Vromman (DG Controlebeleid, FAVV)

Wettelijk kader

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

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

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 8 juni 2017.

Disclaimer

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

Bijlage 1. Afkortingen & definities

aanvaardbaar risico	risicobeheerterm; de aanvaardbaarheid van het risico is afhankelijk van wetenschappelijke gegevens, sociale, economische en politieke factoren, en de waargenomen voordelen die voortvloeien uit de blootstelling aan een agens (IPCS, 2004)
actielimiet	waarde vastgesteld door de DG Controlebeleid van het FAVV en gevalideerd door het SciCom van het FAVV wanneer geen officiële norm of maximum limiet beschikbaar is en waarvoor actie vereist is bij overschrijding (FAVV, 2019)
ADI	'acceptable daily intake' - aanvaardbare dagelijkse inname; de geschatte hoeveelheid van een stof in levensmiddelen of drinkwater (gewoonlijk uitgedrukt als mg/kg lichaamsgewicht), die levenslang kan worden ingenomen, zonder dat dit een noemenswaardig gezondheidsrisico vormt. De ADI is van toepassing op chemische stoffen zoals voedingsadditieven, residuen van pesticiden en diergeneesmiddelen (IPCS, 2004; EFSA Glossary ⁶)
ALARA	'as low as reasonably achievable' - zo laag als redelijkerwijs haalbaar (EC DG Health & Consumer Protection, 2009)
BMD	'benchmark dose'; dosis die een meetbaar effect produceert dat overeenkomt met een responsniveau in vergelijking met een controlegroep. De BMD ₀₁ of de BMD ₁₀ komt overeen met de minimumdosis van een stof die een duidelijk, laag gezondheidsrisico oplevert, met een verandering van respectievelijk 1 of 10% van een specifiek toxisch effect zoals kankerinductie relatief t.o.v. de controle (EFSA, 2005; EFSA Glossary ⁶)
BMDL	'benchmark dose 95% lower confidence limit'; 95% lagere betrouwbaarheidslimiet van de BMD (EFSA, 2005)
BMR	'benchmark' respons; lage maar meetbare respons bij de BMD, meestal gekozen bij een incidentie van 5 of 10% boven de controle (EFSA, 2005)
carcinogeen	chemische stof of een mix van chemische stoffen die kankerverwekkend zijn of de incidentie van kanker verhogen (US EPA, 2005)
carcinogeniteit	kankerverwekkende eigenschap van een stof wanneer een mens of dier eraan wordt blootgesteld (EFSA Glossary ⁶)
CC _α	In het geval van niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen, komt CC _α overeen met de laagste residuconcentratie die redelijkerwijs haalbaar is en onweerlegbaar kan worden bepaald door officiële controlelabo's (EFSA, 2018a) en die overeenstemt met de beslissingsgrens waarboven met een foutkans van α kan worden besloten dat het monster niet-conform is (Beschikking van de Commissie 2002/657/EG) ⁷
DNA	desoxyribonucleïnezuur
DRCF	'dose-rate correction factor'; factor waarmee de tumorincidentie, veroorzaakt door een specifieke dosis van een chemisch carcinogeen bij een lage dosis op lange termijn, vermenigvuldigd moet worden om de tumorincidentie bij een hoge dosis op korte termijn te verkrijgen (Bos <i>et al.</i> , 2004)
EAC	'estimated acceptable concentration' – geschatte aanvaardbare concentratie; een op het risico gebaseerde concentratielimiet die overeenstemt met de concentratie van een stof die een levensmiddel kan bevatten zonder dat de blootstelling aan de stof via het levensmiddel een noemenswaardig risico inhoudt of zorgwekkend is

⁶ <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>, consulted in June 2019

⁷ Beschikking van de Commissie van 12 augustus 2002 ter uitvoering van Richtlijn 96/23/EG van de Raad wat de prestaties van analysemethoden en de interpretatie van resultaten betreft

	voor de volksgezondheid. De EAC kan als basis kan dienen voor de risicomanager om een actielimiet vast te leggen.
ECHA	'European Chemicals Agency' - Europees Agentschap voor chemische stoffen
EFSA	'European Food Safety Authority' - Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid
FAVV	Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen
genotoxiciteit	verwijst naar het vermogen van een stof om het DNA in cellen te beschadigen (zie ook 'mutageniteit') (EFSA Glossary ⁶)
HBGV	'health-based guidance value' - gezondheidsgerelateerde referentiewaarde; richtwaarde voor een veilige inname van stoffen, waarbij rekening wordt gehouden met de huidige toxiciteitsgegevens, de onzekerheden in deze gegevens en de waarschijnlijke duur van consumptie (EFSA Glossary ⁶)
LOAEL	'lowest observed adverse effect level'; de laagste dosis van een stof waarvan is vastgesteld dat deze schadelijk is voor de blootgestelde bevolking (EFSA Glossary ⁶)
MoA	'mode of action'; specifieke opeenvolging van gebeurtenissen die verklaren hoe een stof een toxisch effect veroorzaakt (EFSA Glossary ⁶)
MOE-benadering	benadering die wordt gebruikt in risicobeoordeling om de veiligheidsrisico's die het gevolg zijn van de aanwezigheid van potentieel toxische stoffen in levensmiddelen of diervoeders te onderzoeken en die gebaseerd is op een vergelijking tussen de MOE en de "theoretische" MOE _{UF}
MOE	'margin of exposure'; de verhouding tussen een bepaald punt op de dosis-responscurve voor het kritisch effect, bij voorkeur de BMDL ₁₀ , en de theoretische, voorspelde of geraamde blootstellingsdosis of -concentratie (EFSA, 2005)
MOE _{UF}	"theoretische" MOE; product van onzekerheidsfactoren die betrekking hebben op de verschillen tussen de experimentele data en de situatie bij de mens, de aard van het carcinogene proces en het type geselecteerd RP waarmee de (berekende) MOE wordt vergeleken om te oordelen of de blootstelling zorgwekkend is voor de volksgezondheid (gebaseerd op EFSA, 2005)
MON	moniliformin (i.e. een mycotoxine)
MRL	maximale residulimiet; hoogste gehalte van een pesticidenresidu dat toegelaten is in levensmiddelen of diervoeders, uitgedrukt als mg/kg (EFSA Glossary ⁶)
mutageniteit	Het vermogen om permanente, meestal negatieve, veranderingen in een organisme en een nageslacht te veroorzaken door de structuur van het DNA te veranderen (EFSA Glossary ⁶). Deze veranderingen kunnen een enkel gen of een gensegment, een genenblok of één of meer volledige chromosomen betreffen. Naar deze genetische verandering wordt verwezen als een mutatie en naar het agens dat de verandering veroorzaakt als een mutageen. Genotoxiciteit is gelijkaardig aan mutageniteit, behalve dat genotoxische effecten niet altijd noodzakelijk in verband worden gebracht met mutaties. Alle mutagenen zijn genotoxisch. Niet alle genotoxische stoffen zijn echter mutagenen.
NOAEL	'no observed adverse effect level'; de hoogste dosis of hoeveelheid van een stof waarbij zich geen waarneembaar schadelijk effect voordoet in een blootgestelde populatie (EFSA Glossary ⁶)
RACE	'Rapid Assessment of Contaminant Exposure'; webapplicatie ontwikkeld voor de snelle karakterisering van het acute of het chronische risico van stoffen in (categorieën van) levensmiddelen in de context van RASFF-meldingen (EFSA, 2019)
RASFF	'Rapid Alert System for Food and Feed'; aan de hand waarvan de Lidstaten en de Commissie snel informatie kunnen uitwisselen en hun acties naar aanleiding van

	door levensmiddelen en diervoeders veroorzaakte gezondheidsbedreigingen kunnen coördineren (https://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en)
RP	referentiepunt of referentiedosis (equivalent aan de term 'Point of Departure' of PoD, die onder andere wordt gebruikt door de EPA (Environmental Protection Agency) in de Verenigde Staten); een bepaald punt op de dosis-responscurve voor het schadelijk effect
RPA	'reference point for action'; kan worden opgesteld voor niet-toegelaten farmacologisch werkzame stoffen wanneer dit nodig wordt geacht om de werking van de controles op levensmiddelen van dierlijke oorsprong te garanderen (Verordening (EG) Nr. 470/2009 ⁸). De RPA is gebaseerd op de laagste residuconcentratie die onweerlegbaar kan worden bepaald in levensmiddelen door officiële controlelaboratoria (EFSA, 2018a).
schadelijk effect	een verandering in de gezondheid, de groei, het gedrag of de ontwikkeling van het organisme waardoor diens vermogen om te ontwikkelen of te overleven wordt geschaad (EFSA Glossary ⁶)
SciCom	Wetenschappelijk Comité van het FAVV
SCOEL	'Scientific Committee on Occupational Exposure Limits' - Wetenschappelijk Comité inzake grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling van de Europese Commissie
T25	chronische dosis (mg/kg lg per dag) die na correctie voor spontane incidentie bij 25% van de proefdieren binnen de standaardlevensduur van die soort tumoren op een specifieke weefsellocatie veroorzaakt (Dybing <i>et al.</i> , 2008)
TDI	'tolerable daily intake' - toelaatbare dagelijkse inname; de geschatte hoeveelheid van een stof in levensmiddelen of drinkwater (gewoonlijk uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht) die niet bewust wordt toegevoegd (bv. contaminanten) en die levenslang kan worden geconsumeerd zonder dat dit een noemenswaardig gezondheidsrisico vormt (EFSA Glossary ⁶)
Toxicodynamiek	het proces van interactie van chemische stoffen met de doellocaties en de daaropvolgende reacties die tot schadelijke effecten leiden (EFSA Glossary ⁶)
Toxicokinetiek	het proces van opname van potentieel toxische stoffen door het lichaam, de biotransformatie die ze ondergaan, de verspreiding van de stoffen en hun metabolieten in de weefsels en de verwijdering ervan uit het lichaam (EFSA Glossary ⁶). Zowel de hoeveelheden als de concentraties van de stoffen en hun metabolieten worden bestudeerd. Deze term heeft in wezen dezelfde betekenis als farmacokinetiek, maar die laatste term zou moeten worden voorbehouden voor de studie van farmacologische stoffen
TSV	'toxicological screening value'; toxicologische screeningwaarde gebaseerd op zowel genotoxisch potentieel en farmacologische activiteit als andere effecten van de stof, met als doel RPA's te bepalen voor niet-toegelaten farmacologische actieve stoffen (EFSA, 2018a)
TTC	'threshold of toxicological concern'; screeningtool die conservatieve blootstellingslimieten verschaft bij gebrek aan voldoende toxicologische gegevens betreffende een bepaalde chemische stof. Het is een wetenschappelijk gefundeerde benadering voor de prioritering van chemische stoffen met geringe

⁸ Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad.

	blootstelling, waarvoor meer gegevens nodig zijn dan die waarvan kan worden aangenomen dat er geen noemenswaardig risico voor de menselijke gezondheid bestaat (EFSA, 2016; EFSA Glossary ⁶)
UF	'uncertainty factor' - onzekerheidsfactor; wordt gebruikt om de verschillen tussen de experimentele gegevens en de situatie bij de mens in rekening te nemen, gelet op de onzekerheden in de extrapolatieprocedure
US EPA	'Environmental Protection Agency' van de Verenigde Staten
VSD	'virtually safe dose' - virtueel veilige dosis; kan worden bepaald voor die carcinogenen waarvoor wordt aangenomen dat ze geen drempelwaarde hebben. Virtueel veilige dosissen worden berekend om het niveau van blootstelling aan dergelijke kankerverwekkende stoffen weer te geven, waarbij er geen groter risico op kanker is dan het door risicomangers (en de samenleving) aanvaarde niveau (Boobis <i>et al.</i> , 2013b; Bos <i>et al.</i> , 2004).