

Projectnr.: 71.664.01
Programmeringsstudie mycotoxinen

Dit project kon gerealiseerd worden dankzij een financiële bijdrage uit het LNV programma 390

Projectleider: Drs. D.G. Kloet

Rapport 2002.018

oktober 2002

Mycotoxinen in de dierlijke productieketen

D.G. Kloet, L.W.D. van Raamsdonk, E.J. de Waal, W.A. Traag*, H.A. Kuiper en B. Schat*.

Business Unit O&E
Business Unit A&O*

RIKILT – Instituut voor Voedselveiligheid
Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen
Postbus 230, 6700 AE Wageningen
Telefoon 0317-475400
Telefax 0317-417717
Internet: www.rikilt.wageningen-ur.nl

Copyright 2002, RIKILT – Instituut voor Voedselveiligheid

Het is de opdrachtgever toegestaan dit rapport integraal openbaar te maken en ter inzage te geven aan derden. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid is het niet toegestaan:

- a) dit door RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport gedeeltelijk te publiceren of op andere wijze gedeeltelijk openbaar te maken;*
- b) dit door RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport, c.q. de naam van het rapport of RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid, geheel of gedeeltelijk te doen gebruiken ten behoeve van het instellen van claims, voor het voeren van gerechtelijke procedures, voor reclame of antireclame en ten behoeve van werving in meer algemene zin;*
- c) de naam van RIKILT-Instituut voor Voedselveiligheid te gebruiken in andere zin dan als auteur van dit rapport.*

VERZENDLIJST

INTERN:

directeur

auteur(s)

programmaleiders (4x)

in- en externe communicatie (2x)

bibliotheek (3x)

EXTERN:

Ministerie LNV, Directie Landbouw (ir. M.W. Traa)

Ministerie LNV Expertise Centrum (ing. C.J.G. Wever)

Ministerie LNV, Directie VVA (dr. R.M.C. Theelen)

Keuringsdienst van Waren AD, Account Veterinair (drs. H. Verburg, dr.ir. G. Kleter)

Keuringsdienst van Waren Oost (mw. Ir. M.A.G. Kuipers)

RVV, directie

CL-RVV (H.J. Keukens)

Voedsel en Waren Autoriteit (ir. J.F. de Leeuw)

Ministerie WVS, Directie GZB (drs. J.W. Dornseiffen)

RIVM (ir. H.P. van Egmond, dr. G.J.A. Speijers)

Productschap Diervoeder

Productschap VVE

Productschap Zuivel

ID-TNO (drs. C.A. Kan)

Voedingscentrum (drs. L. Jansen)

TNO Voeding (W.A. van Osenbruggen)

NZO (ir. P.J. Mathot)

NIZO (dr.ir. M.C. te Giffel)

COKZ (ir. J.A. Jans)

Centraal Veevoederbureau (drs. M.C. Blok)

Instituut voor Diervoeding, "de Schothorst" (dr. B. Veldman)

ABSTRACT

This report provides an inventory of the literature regarding the occurrence of mycotoxins in products of animal origin. This is evaluated in relation to human health and aims to lead to conclusions regarding the priority of further research on this issue. Also animal health aspects are shortly discussed. The lay-out of the report offers an overview, conclusions and recommendations in part I; more specific information is grouped per aspect in part II and per mycotoxin in part III. Part IV contains annexes in tabular form.

In total 12 (groups of) mycotoxins were evaluated on the aspects toxicity, human dietary exposure, metabolism in animals and carry-over to animal products, and maximum content and frequency of occurrence in animal feedingstuffs. Further attention is also given to decontamination, methods of analysis and animal health aspects, especially in relation to the chronic wasting syndrom in cattle.

In general the available knowledge about mycotoxins is still limited, much relevant data is lacking and conclusions therefore can often only be provisional. The proposed priorities for further research were reached taking account of these data gaps and uncertainties. In order to combine different relevant aspects for the prioritization, a risk analysis model was used. In this model five factors were combined in order to calculate the expected share of the different mycotoxins per animal product in the total human exposure to this mycotoxin. The factors used are the share of the ingredient in the animal feed, the mycotoxin content in the ingredient, the frequency of occurrence of the mycotoxin, the carry-over to animal products and the toxicity of the mycotoxin.

The mycotoxin(s) (groups) that were investigated comprise aflatoxins, sterigmatocystin, cyclopiazonic acid, ochratoxin A, citrinin, trichothecenes A (T-2 and HT-2 toxin and diacetoxyscirpenol), trichothecenes B (deoxynivalenol and nivalenol), zearalenone, fumonisins, moniliformin, patulin and ergotoxins. These are considered to be the most relevant mycotoxins, based on the available literature regarding animal exposure, possible carry-over and occurrence in animal products.

Aflatoxins and ochratoxin are the most prominent mycotoxins regarding the toxicity. Although in many cases the toxicological data are far from complete, there is now an international evaluation of the toxicity and of a safe dose level available for most mentioned mycotoxins. For some of the remaining substances (cyclopiazonic acid, citrinin and diacetoxyscirpenol), a provisional toxicological evaluation is provided in this report. The total European human exposure level appears to be the most critical (in relation to the TDI or comparable parameter) for ochratoxin, deoxynivalenol, T-2 toxin, zearalenone, fumonisins and patulin. Aflatoxins are critical because of their carcinogenic potency.

For the present Dutch situation no clear indications were found that carry-over of mycotoxins to animal products poses serious risks for human health. Although animals can be substantially exposed to mycotoxins via the feed, the transfer to animal products is usually much less. The contribution of animal products to human exposure by mycotoxins is therefore mostly much lower than that of plant products. The information about mycotoxins in animal products is however scarce and there are indications that next to the well known case of aflatoxin in milk some other mycotoxins such as ochratoxin, citrinin and cyclopiazonic acid can to a significant extent also be transferred to animal products. For some other mycotoxins insufficient information is available on this issue. Further research is desirable to address this lack of information. Taking account of research or monitoring which is already taking place or already planned, the following recommendations are given per mycotoxin:

- Aflatoxin M1 is sufficiently monitored.
- Ochratoxin should be investigated in relevant animal products in the Netherlands, e.g. in a survey or monitoring form.
- Cyclopiazonic acid deserves further attention regarding its occurrence in animal products and feed. In terms of toxicity, expected transfer rate and lack of practical information this is regarded as the foremost priority for mycotoxin research in animal products.

- T-2, HT-2 toxin and zearalenone deserve a survey investigation in animal feed and animal products.
- Moniliformin needs further literature research and risk evaluation before conclusions can be drawn, but at least deserves more attention.

Mycotoxins in animal feedingstuffs may pose risks for animal health and productivity. These aspects are only shortly reviewed in this report and deserve further study. That is a good reason for further research and monitoring on mycotoxins in feedingstuffs and feed ingredients, and for paying attention to possible effects in practice.

Chain analysis is necessary to enhance the control of mycotoxins in animal feed ingredients (with maize as priority), e.g. in the framework of HACCP or GMP safety control systems.

Research on critical aspects of decontamination methods for animal feed ingredients is recommended.

Much attention is necessary for methods of analysis for mycotoxins. For practical reasons it is desirable to focus on multimethods, so that many relevant mycotoxins can be analysed at the same time. Implementation of a validated multimethod (including the mentioned priority mycotoxins) in animal feedstuffs and animal products deserves priority.

ABSTRACT	blz. 1
INHOUD	3
SAMENVATTING	5
I OVERZICHT, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	7
I.1 Overzicht en conclusies	7
I.2 Aanbevelingen	10
II STAPSGEWIJZE PROCESBESPREKING	13
II.1 Toxiciteit	14
II.2 Blootstelling	17
II.3 Overdracht	18
II.4 Diervoedergrondstoffen	20
II.4.1 Mengvoeders	21
II.4.2 Ruwvoer	25
II.5 Risico beoordeling	26
II.5.1 HACCP	26
II.5.2 Risico-analyse	27
II.5.3 Oorzaak- en effect-analyse	30
II.5.4 Actiegrenzen	31
II.6 Decontaminatie	31
II.6.1 Ammoniering	31
II.6.2 Biologische decontaminatie	32
II.6.3 Detectie van behandelde partijen	32
II.6.4 Absorptieremmers	33
II.7 Analytiek	33
II.8 Diergezondheid	35
II.8.1 Slijterziekte en mycotoxinen	36
III INDIVIDUELE DOSSIERS	38
III.1 Aflatoxine B1	38
III.2 Sterigmatocystine	42
III.3 Cyclopiazonzuur	43
III.4 Ochratoxine A	45
III.5 Citrinine	49
III.6 Trichothecenen A: T-2, HT-2 en Diacetoxyscirpenol	51
III.7 Trichothecenen B: Deoxynivalenol en Nivalenol	55
III.8 Zearalenon	57
III.9 Fumonisin	60
III.10 Moniliformine	62
III.11 Patuline	63
III.12 Ergotoxinen	65
LITERATUUR	68

BIJLAGEN

- BIJLAGE 1.** Toxiciteitsgegevens van alle betrokken mycotoxinen
- BIJLAGE 2.** Literatuur over diervoedergrondstoffen
- BIJLAGE 3A.** Granen: voorkomen van elf verschillende mycotoxinen
- BIJLAGE 3B.** Vervolg: overige gewassen
- BIJLAGE 4A.** Incidenties in diervoedergrondstoffen
- BIJLAGE 5.** Basisgegevens van de risicobeoordeling
- BIJLAGE 6.** Basisgegevens diergezondheid

SAMENVATTING

Het doel van dit rapport is om op basis van literatuurgegevens de kans op het optreden van mycotoxinen in producten van dierlijke herkomst vast te stellen en dit te evalueren in relatie tot de humane gezondheid en op grond daarvan conclusies te trekken over de prioritering van verder onderzoek. Daarnaast is enige aandacht gegeven aan de diergezondheid. De opzet van het rapport is het bieden van een kort samenvattend overzicht, conclusies en aanbevelingen in deel I; in deel II staat de informatie per aspect gegroepeerd, deel III bevat de individuele dossiers van de mycotoxinen met alle details en in deel IV staan een aantal bijlagen in tabelvorm.

In totaal zijn 12 (groepen) mycotoxinen onderzocht op humane toxiciteit, humane blootstelling, metabolisering in dieren, overdracht naar dierlijke producten en maximale gehalten en frequentie van voorkomen in diervoeders. Daarnaast is aandacht besteed aan decontaminatie, analysemethoden en diergezondheid, het laatste vooral in verband met de slijtersproblematiek. Uit de literatuur blijkt dat de kennis over mycotoxinen nog steeds erg fragmentarisch is en dat veel gegevens en conclusies nog als voorlopig moeten worden aangemerkt. Binnen de beperkingen van deze kennislacunes is gestreefd naar het formuleren van prioriteiten voor verder onderzoek op dit gebied. Om hierover uitspraken te kunnen doen is een risico-analysemodel gebruikt. Dit model berekent vanuit vijf factoren het globaal te verwachten relatieve aandeel van de verschillende mycotoxinen per diersoort en dierlijk product in de totale humane blootstelling aan het mycotoxine. De gebruikte factoren zijn het aandeel van een ingrediënt in de diervoeding, het mycotoxinegehalte in de ingrediënt, de frequentie van voorkomen van het mycotoxine, de overdracht ervan naar het dierlijk product en de toxiciteit van het mycotoxine.

De onderzochte (groepen van) mycotoxinen zijn aflatoxinen, sterigmatocystine, cyclopiazonzuur, ochratoxine A, citrinine, trichothecenen A (T-2 en HT-2 toxine en diacetoxyscirpenol), trichothecenen B (deoxynivalenol en nivalenol), zearalenon, fumonisinen, moniliformine, patuline en ergotoxinen. Dit zijn op basis van de literatuur de meest relevante mycotoxinen als het gaat om de blootstelling van landbouwhuisdieren en mogelijke overdracht en voorkomen in dierlijke producten.

Qua toxiciteit zijn aflatoxinen en ochratoxine relatief het meest prominent. Hoewel in vrijwel alle gevallen de gegevens over de toxische eigenschappen nog incompleet zijn, is van de meeste stoffen een internationale beoordeling en een advies over een veilige dosis beschikbaar; in dit rapport is voor enkele stoffen waarbij dat niet het geval was een voorlopige toxicologische beoordeling gemaakt, namelijk voor cyclopiazonzuur, citrinine en diacetoxyscirpenol.

De humane blootstelling aan de besproken mycotoxinen is relatief (t.o.v. de TDI of vergelijkbare toxiciteitsparameter) in de Europese context het meest kritisch voor ochratoxine, deoxynivalenol, T-2 toxine, zearalenon, fumonisinen en patuline. Aflatoxinen zijn kritisch i.v.m. de carcinogene potentie.

In de huidige Nederlandse situatie zijn er geen duidelijke aanwijzingen gevonden dat overdracht van mycotoxinen naar dierlijke producten ernstige risico's voor de volksgezondheid oplevert. Hoewel dieren via de diervoeding zwaar belast kunnen worden met mycotoxinen, is de overdracht naar dierlijke producten doorgaans gering. De bijdrage van dierlijke producten aan de blootstelling van de mens aan mycotoxinen is daarom meestal ook belangrijk lager dan die uit plantaardige producten. De kennis over mycotoxinen in dierlijke producten is echter zeer onvolledig, en er zijn indicaties dat naast het bekende aflatoxine ook sommige andere mycotoxinen, zoals ochratoxine, citrinine en cyclopiazonzuur substantieel overgedragen kunnen worden. Over diverse andere mycotoxinen is hierover te weinig bekend. Verder onderzoek is gewenst om deze lacunes in de kennis aan te pakken. Rekening houdend met het al lopende of geplande onderzoek (o.a. aan duplicaatvoedingen) en met de beschikbare kennis over voorkomen en toxiciteit van de betrokken stoffen is het advies per stof voor wat betreft prioritaire stoffen in dierlijke producten:

- Aflatoxine M1: wordt voldoende onderzocht.
- Ochratoxine: aanbevolen wordt ook in Nederland surveillance- of survey-onderzoek in dierlijke producten uit te voeren.

- Cyclopiazonzuur: verder onderzoek naar voorkomen in diervoeder en dierlijke producten gewenst; dit is de meest prioritaire stof voor verder onderzoek qua toxiciteit en mogelijk voorkomen in dierlijke producten.
- T-2 en HT-2 toxine en zearalenon: survey-onderzoek in diervoeder en dierlijke producten wenselijk.
- Moniliformine: verder literatuuronderzoek en risico-analyse gewenst voor er conclusies kunnen worden getrokken; verdere aandacht is wenselijk.

Mycotoxinen in diervoeder kunnen risico's voor de diergezondheid vormen en de productiviteit aantasten. Op deze aspecten wordt in dit rapport slechts kort ingegaan en verdere studie hiernaar is wenselijk. Ook dat is een reden voor verder onderzoek in diervoeders en grondstoffen, en voor aandacht voor de mogelijke effecten in de praktijk.

Qua aanpak van het analytisch onderzoek is het uit efficiency-overwegingen gewenst dit met een multimethode te doen, waarmee zo veel mogelijk mycotoxinen tegelijk kunnen worden bepaald.

Nodig zijn qua soorten onderzoek:

- Implementatie van een gevalideerde multimethode (inclusief de prioritaire mycotoxinen) in diervoeders en dierlijke producten,.
- Survey van mycotoxinen (inclusief de prioritaire mycotoxinen) in diervoeder(grondstoffen) en in dierlijke producten uitvoeren, cq. intensiveren.
- Ketenganalyse om de beheersbaarheid van het vóórkomen van mycotoxinen in diervoedergrondstoffen te vergroten (prioriteit: mais).
- Waar dit nodig blijkt na verdere risico-analyse: onderzoek naar metabolisme en overdracht.
- Onderzoek naar kritische aspecten van decontaminatiemethoden voor diervoedergrondstoffen.

I OVERZICHT, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

I.1 Overzicht en conclusies

Het doel van dit rapport is om op basis van literatuurgegevens de kans op het optreden van mycotoxines in producten van dierlijke herkomst vast te stellen en dit te evalueren in relatie tot de humane gezondheid en op grond daarvan conclusies te trekken over de prioritering van verder onderzoek. Daarnaast is enige aandacht gegeven aan de diergezondheid. Naast het eerste deel met samenvatting en conclusies staat in deel II de informatie per aspect gegroepeerd, bevat deel III de individuele dossiers van de mycotoxinen met alle details en staan in deel IV een aantal bijlagen.

21 mycotoxinen verdeeld over 12 groepen zijn onderzocht op humane toxiciteit, humane blootstelling, metabolisering in dieren en overdracht naar dierlijke producten, en maximale gehalten en frequentie van voorkomen in diervoeders. Daarnaast is aandacht besteed aan decontaminatie, analysemethoden en diergezondheid, het laatste vooral in verband met de slijtersproblematiek. Uit literatuur blijkt dat de kennis over mycotoxinen nog steeds erg fragmentarisch is en dat veel gegevens en conclusies nog als voorlopig moeten worden aangemerkt. Dit wordt ook aangegeven in de studies van het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Unie (EU) en door de "Joint Expert Committee on Food Additives" (JECFA) van de Codex Alimentarius. Adviezen met betrekking tot Tolerable Daily Intakes (TDI's) of andere advieswaarden gaan dan ook van soms grote veiligheidsmarges uit. Voor diverse mycotoxinen zijn nog geen toxicologische advieswaarden opgesteld en is de beschikbare kennis over de gevaren voor de gezondheid zo beperkt dat uitspraken over een veilig niveau van inname niet mogelijk zijn. Daarnaast is duidelijk geworden dat ook van een aantal andere aspecten van verschillende mycotoxinen, zoals bijv. de blootstelling van de mens en de overdracht vanuit diervoer naar dierlijke producten nog weinig of niets bekend is. Onderzoek zal zich dus vaak moeten richten op aanvulling of verbetering van bestaande gegevens. Binnen de beperkingen van deze kennislacunes is gestreefd naar het formuleren van prioriteiten voor verder onderzoek op dit gebied. Deze prioriteiten zijn gebaseerd op het combineren van de indicaties over toxiciteit, humane blootstelling, voorkomen in diervoeders en overdracht naar dierlijke producten. Om hierover uitspraken te kunnen doen is een risico-analysemodel gebruikt waarin afwegingsfactoren voor diverse relevante aspecten zijn samengevoegd om tot een prioritering van onderzoek te komen.

De hoogste toxiciteit voor de mens wordt gevonden bij de aflatoxinen en ochratoxine A. Verder kan op dit punt nog sterigmatocystine genoemd worden (een precursor van aflatoxine) en T-2 toxine. De andere behandelde mycotoxinen zijn meest matig toxisch. Verder zijn voor een aantal mycotoxinen de gegevens nog sterk incompleet en zijn nog geen internationaal aanvaarde beoordelingen beschikbaar, zoals voor cyclopiazonzuur, citrinine, moniliformine en ergotoxinen. Om een indruk te krijgen van het relatieve belang van stoffen waarover indicaties zijn dat ze overgedragen kunnen worden naar dierlijke producten, is voor cyclopiazonzuur, citrinine en diacetoxyscirpenol een voorlopige toxicologische beoordeling opgesteld op basis van de beschikbare gegevens.

Op het gebied van blootstelling en overdracht zijn een aantal gegevens aanwezig, maar ook hier ontbreekt soms essentiële informatie, met name over de humane blootstelling vanuit dierlijke producten. Humane blootstelling via het volledige voedselpakket, uitgedrukt in een percentage van de TDI (tolerable daily intake), van 50 % of meer kan voorkomen bij ochratoxine A, deoxynivalenol, T-2 toxine, zearalenon, fumonisine B1 en patuline. De gemiddelde totale blootstelling als percentage van de TDI is het hoogst voor DON en lijkt voor de andere mycotoxinen in Nederland iets ruimer onder de TDI te blijven. Het is wel gewenst dit goed te blijven bewaken, omdat de gehalten van mycotoxinen sterk kunnen variëren en consumenten van bepaalde voedingsmiddelen zwaarder belast kunnen zijn. Voor verschillende toxines is geen TDI waarde vastgesteld vanwege hun genotoxisch-carcinogene potentie. Hier moet een zo laag mogelijk gehalte worden nagestreefd. De dierlijke bijdrage is in veel gevallen zeer moeilijk in te schatten. Aflatoxine M1 is een dierlijk stofwisselingsproduct van aflatoxine B1; het is in dierlijke producten het internationaal belangrijkste geachte mycotoxine dat overigens in

Nederland nu goed onder controle is en daarom weinig onderzoeksmatige aandacht meer nodig heeft. Bij cyclopiazonzuur, ochratoxine A, citrinine en zearalenon kan er een ongewenst hoge bijdrage zijn vanuit dierlijke producten, omdat er sprake kan zijn van een substantiele overdracht via diervoeder naar dierlijke producten (de drie eerstgenoemde, cyclopiazonzuur tot 70%) of omdat er incidenteel hoge gehalten gevonden zijn (voor zearalenon). Voor ochratoxine A kan gesteld worden dat de bijdrage aan de totale inname vanuit dierlijke producten voor de gemiddelde consument relatief gering is. Er is echter heel weinig onderzoek in Nederland gedaan naar actuele gehalten in dierlijke producten; uit regulier onderzoek in andere Europese landen blijkt dat in met name varkensnieren en worst significante gehalten worden gevonden en uit oogpunt van kwaliteitsbewaking is aandacht hiervoor in Nederland daarom gerechtvaardigd. Voor zearalenon wordt verdere informatie over de totale blootstelling verwacht in het kader van een komende Europese SCOOP-inventarisatie over *fusarium*-mycotoxinen en RIVM-onderzoek hiernaar in duplicaatdagvoedingen; dit zou afgewacht kunnen worden alvorens te besluiten over de prioriteit van verdere aandacht voor zearalenon in dierlijke producten. Voor cyclopiazonzuur zijn er voldoende indicaties over de mogelijkheid van significante overdracht naar dierlijke producten en over een relatief significante toxiciteit (al is dit nog onderwerp van verdere discussie) om te adviseren hieraan verder onderzoek te doen.

Bij de **diervoederingsrediënten** vertonen granen, maïs en soja de hoogste gehalten aan mycotoxinen. Deze ingrediënten zijn het beste onderzocht en vertegenwoordigen ruim de helft van het totale volume van gebruikte veevoederingsrediënten in Nederland. Er is echter te weinig overzicht in voorkomen van de fumonisines, citrinine en cyclopiazonzuur. Daarnaast is de situatie in **ruwvoer** zeer onduidelijk. Informatie over mogelijk voorkomen van fusariumtoxines in Europa (deoxynivalenol, T-2 toxine, zearalenon en verwante stoffen) in maïs, granen en bietenpulp, en over hun afbraaksnelheid, geeft aan dat kuilvoer (maïs en gras) en industriële bijproducten (bietenpulp, vinasse, bierbostel) onderzocht moeten worden op contaminatie.

Decontaminatie door ammoniëring leidt bij de aflatoxines tot een vermindering met 99 % van de uitgangsstof. De toxiciteit neemt echter veel minder af. De toxiciteit van de ontstane stoffen is veelal niet bekend. Bovendien kan niet worden gecontroleerd of decontaminatie heeft plaatsgevonden. De kwaliteit van de diervoedergrondstoffen neemt af als gevolg van de decontaminatie. Hierdoor kan slechts een (beperkt) deel van de diervoeding bestaan uit gedecontamineerde grondstoffen. Ammoniëring is niet voor andere mycotoxinen effectief, cq niet daarop onderzocht. Het effect van absorptieremmers is onduidelijk.

De beschikbare **detectiemethoden** zijn vaak niet goed toepasbaar voor alle gewenste matrices (humane voeding, mengvoeder, ruwe grondstoffen), en ze zijn bovendien niet in alle gevallen bij Nederlandse onderzoeksinstituten operationeel. In sommige gevallen is de methode voor verbetering vatbaar. De kwaliteit daarvan is onduidelijk en een validatie van de meeste methoden is noodzakelijk. Een **multimethode** is beschikbaar, maar er moet optimalisatie plaats vinden. Bovendien is deze LC-MS methode nog niet bij alle belangrijke onderzoeksinstituten geïmplementeerd. De multimethode is belangrijk om sneller te kunnen meten en om onbekende verwante stoffen te kunnen detecteren.

Op het gebied van **diergezondheid** ligt de situatie heel anders. Acute toxiciteit is in dit kader veel belangrijker dan bij de humane blootstelling via dierlijke producten. Met name DON is een probleem, vanwege de groeivermindering door voedselweigerings. Ook ZEN is in dit verband belangrijk (oestrogene werking). Daarnaast kan OTA leiden tot ziekteverschijnselen bij runderen, omdat de pensflora kan worden aangetast vanwege de hoge metabolisering door deze flora. Het verband tussen mycotoxinen en slijtersziekte is niet aangetoond, maar verdient wel de nodige aandacht.

Gezien vanuit de optiek van de individuele mycotoxinen kan de volgende samenvatting gemaakt worden:

Tabel 1. Samengevatte gegevens van een aantal mycotoxinen in volgorde van toxiciteit met gegevens over voorkomen in diervoeder, overdracht, en blootstelling via dierlijke producten. De relatieve blootstelling is de blootstelling via dierlijke producten t.o.v. de totale blootstelling (dierlijke en plantaardige producten).

Stof	Toxiciteit humaan ^A	Voorkomen in diervoeder ^B	Overdracht ^C	Relatieve bloot- stelling via dierlijk product ^D
aflatoxine B1	+++	hoog in noten, kokos en mais	0.2 - 2 %	< 10 %
aflatoxine M1	+++	—	1 - 6 %	100%
ochratoxine A	+++	hoog in kokos en mais; matig in granen	spoor - 20 %	< 10 %
T-2 en HT-2 toxines	+++	matig in haver, mais en soja	0.003 - 1 %	< 5%?
sterigmatocystine	++	laag	<0.2 - 0.4 %	?
citrinine	++	hoog in mais	- 50 %	?
deoxynivalenol	++	hoog in granen en mais	- 0.3 %	< 1 %
nivalenol	++	matig in granen	?	?
diacetoxyscirpenol	++	laag	?	?
patuline	++	?	?	?
zearalenon	+	hoog in tarwe, matig in andere granen, soja, mais	1 - 2 %	0- > 50 %
fumonisine B1	+	hoog in mais, matig in tarwe, gerst en soja	< 0.01 %	< 1 %
cyclopiazonzuur	?	hoog in mais en aardnoten, overigens onbekend	10 - 70 %	?
moniliformine	?	?	?	?
ergotamine	?	?	?	?

?: onvoldoende gegevens. Basis gegevens: A: tabel II.1.1; B: tabel II.4.1 en tabel II.4.2; C: tabel II.3.1; D: tabel II.2.1.

Op basis van deze samengevatte gegevens is er een prioriteitsstelling worden gemaakt, die aangeeft welke stoffen prioritair zijn t.a.v. verder uit te voeren onderzoek. De aangegeven volgorde is dus niet gelijk te stellen aan een evaluatie van het feitelijke risico, maar geeft aan welke feiten en onzekerheden er zijn en komt op basis daarvan tot een advies over de wenselijkheid van verder onderzoek naar de kans van het voorkomen van dit mycotoxine in diervoer en in dierlijke producten. De volgorde wordt nader uitgewerkt in het hoofdstuk risico-beoordeling (II.5.2), met name tabel II.5.1. De volgorde staat in tabel 2:

Tabel 2. Prioritaire mycotoxinen voor onderzoek gerelateerd aan risico voor de mens via dierlijke producten,.

	verantwoording
cyclopiazonzuur	vrijwel onbekende toxiciteit, hoge overdracht, voorkomen vrijwel onbekend, bijdrage dier onbekend
ochratoxine A	hoge toxiciteit, hoge overdracht, lange halfwaardetijd, hoog voorkomen (mais, granen)
T-2 en HT-2 toxines	hoge toxiciteit, relatief hoge blootstelling, matig voorkomen, bijdrage vanuit dier onbekend
zearalenon	matige toxiciteit, matig voorkomen, bijdrage vanuit dier vrijwel onbekend, effect op diergezondheid

De prioritaire mycotoxinen in tabel 2 worden niet beheerst in lopende monitoringsprogramma's. Aanvullend kunnen deoxynivalenol en de aflatoxines genoemd worden, die beide via een stelsel van normen voor diervoeders worden gereguleerd. Deoxynivalenol komt vooral met hoge gehalten voor in granen, maar er is een geschatte lage bijdrage vanuit dierlijke producten. Deoxynivalenol is belangrijk in het kader van diergezondheid. Aflatoxine B1 heeft een hoge toxiciteit, matige overdracht, en een gering voorkomen (alleen noten, mais, kokos). In termen van nieuw te entameren onderzoek hebben de aflatoxines geen hoge prioriteit, maar is een voortgaande aandacht in monitoringsprogramma's

noodzakelijk. De gegevens over de andere besproken mycotoxinen zijn dikwijls erg beperkt, maar geven voorshands geen aanleiding tot ongerustheid voor wat betreft de vraag of er problemen aan verbonden zijn t.a.v. residuen in dierlijke producten; dat neemt overigens niet weg dat het zinvol kan zijn verdere gegevens op dit gebied te blijven verzamelen en de mogelijke effecten op de diergezondheid te volgen. Over moniliformine wordt nog een nadere evaluatie afgewacht.

De conclusies van deze studie en de hieronder weergegeven aanbevelingen voor verder onderzoek moeten worden gezien in de context van de projectopdracht: inventarisatie van mycotoxinen in producten van dierlijke oorsprong. Er is naar gestreefd in de tekst van de samenvatting de merendeels relatief geringe bijdrage van dierlijke producten in het geheel van de humane blootstelling aan mycotoxinen en de gezondheidskundige inschatting daarvan adequaat weer te geven. Bij de conclusies is hiermee rekening gehouden, maar is ook de wenselijkheid meegenomen om op het gebied van de dierlijke productie t.a.v. dit aspect over voldoende kennis te beschikken en een voldoende mate van kwaliteitsbewaking te behouden of te bereiken. De conclusies t.a.v. het uit te voeren onderzoek in diervoeders en diervoedergrondstoffen kunnen verder worden beïnvloed door de mate waarin ook rekening wordt gehouden met het ongetwijfeld grote belang van de diergezondheid, die sterk door mycotoxinen kan worden bedreigd; dat aspect is in deze studie slechts zeer beperkt meegenomen.

Onderzoek gericht op het voorkómen van besmetting van gewassen met toxine-vormende schimmels, op versterkte resistentie van de betreffende gewassen en op voorkoming van toxinevorming tijdens de opslag en het transport van diervoedergrondstoffen is uiteraard ook zeer belangrijk, maar ligt buiten het terrein van deze studie.

In algemene zin is het gewenst dat de onderlinge contacten tussen beleidsinstanties en onderzoeksinstellingen op het gebied van mycotoxinen worden versterkt om de juiste prioriteiten te kunnen stellen bij de programmering van verder onderzoek en dat meer samenwerking cq. afstemming van onderzoek bij de verschillende Nederlandse instellingen plaats vindt om mogelijke duplicatie van onderzoeksinspanningen, maar ook lacunes, te voorkomen.

1.2 Aanbevelingen

De aanbevelingen uit deze studie kunnen voor wat betreft de prioritering van gewenst verder onderzoek in relatie tot de dierlijke productie worden samengevat op verschillende terreinen: methodenontwikkeling, surveillance van diervoeders, blootstellingsonderzoek en ketenanalyse. Er worden hier geen aanbevelingen gedaan op het gebied van toxicologische studies; in een latere fase zou dit opnieuw aan de orde kunnen komen als er voldoende aanwijzingen zijn dat dit uit oogpunt van dierlijke productie nodig is.

Het is mogelijk om per mycotoxine aan te geven welk type onderzoek de eerste prioriteit heeft. Dit vertaalt zich echter niet efficiënt naar de praktijk. Ontwikkeling van een multimethode leidt tot toepasbaarheid voor alle (prioritaire) mycotoxinen. Wanneer producten beschikbaar zijn voor een surveillance, is analyse voor alle prioritaire mycotoxinen het meest efficiënt, zeker bij de beschikbaarheid van een multimethode. Analyse van oorzaken van het voorkomen van mycotoxinen in de productieketen kan alleen per grondstof of groep van grondstoffen plaats vinden. De nu volgende voorstellen staan zo veel mogelijk in volgorde van onderzoeksprioriteit, per ond

- 1) Detectiemethoden
 - a) implementatie en optimalisatie van een multimethode (LC-MS), gericht op een snellere detectie van de prioritaire mycotoxinen in voor de dierlijke productie relevante substraten als diervoedergrondstoffen en dierlijke producten. Als vervolg hierop kan de multimethode gebruikt worden om ook andere mycotoxinen te detecteren dan de huidige zeer beperkte analyse van alleen aflatoxine M1. Voor cyclopiazonzuur moet een methode in Nederland worden geïmplementeerd.
 - b) de commercieel beschikbare screeningsmethoden voor de prioritaire mycotoxinen (tabel 2) moeten worden geoptimaliseerd en gevalideerd voor diervoedermatrices.
- 2) Surveillance in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Voor alle prioritaire mycotoxinen (tabel 2) is het noodzakelijk om de totale humane blootstelling te bepalen (bijv. door onderzoek in duplicaatvoedingen). Voor aflatoxine B1 en M1, en ochratoxine A is dit inmiddels uitgevoerd. Voor *fusarium*-mycotoxinen is dit gepland. Het is echter gewenst ook de blootstelling via afzonderlijke voedingsmiddelen, waaronder dierlijke producten, beter te inventariseren. Kwaliteitsbewaking is een ander argument voor surveillance in dierlijke producten. Voor ochratoxine wordt het om beide redenen gewenst geacht dit in surveillance-programma's of survey-onderzoek van relevante dierlijke producten op te nemen. Voor cyclopiazonzuur is onderzoekmatige aandacht in diervoeders en dierlijke producten gewenst vanwege de indicaties dat het relevant kan zijn voor de volksgezondheid. Voor de nog niet onderzochte andere prioritaire mycotoxinen (tabel 2) is het zinvol de blootstelling via dierlijke producten vast te stellen door onderzoek in relevante dierlijke producten, gevolgd door berekening van de potentiële inname, als deze stoffen via een multimethode op relatief eenvoudige wijze kunnen worden meegenomen. Ook berekening van de potentiële inname vanuit dierlijke producten via betere kennis van de blootstelling van mycotoxinen via diervoeder en van de overdracht naar dierlijke producten is een methode die gevolgd moet worden.
- 3) Diervoeders
 - a) er moet een surveillance van grondstoffen in het kader van AID, RVV of andere controle programma's uitgevoerd worden voor de prioritaire mycotoxinen (tabel 2). De grondstoffen tarwe, maïs en soja vertegenwoordigen meer dan 50 % van de omvang van diervoedergrondstoffen voor mengvoeders en verdienen daardoor extra aandacht.
 - b) mycotoxine gehalten van ruwvoeders zijn grotendeels onbekend. Met name de *fusarium* toxines (deoxynivalenol, T-2/HT-2 toxines, fumonisines en zearalenon) zullen nadere aandacht moeten krijgen in kuilgras, hooi en snijmaïs. Lokaal verhandelde bijproducten van industriële processen, zoals bietenpulp, vinasse, bierbostel en moutkiemen zullen in een surveillance moeten worden opgenomen.
 - c) teeltmaatregelen. Het beheer van landbouwgronden in termen van ploeg- en bemestingsregime moet worden onderzocht en zo mogelijk geoptimaliseerd.
 - d) ontwikkeling van *fusarium*-resistente rassen van maïs en granen voor de Europese markt is noodzakelijk.
- 4) Ketenanalyse. De keten van productie, opslag en transport zal in enkele gevallen moeten worden onderzocht om een betere analyse te kunnen maken van factoren en oorzaken die mycotoxinegehalten bevorderen. Belangrijke ingrediënten uit de EU zijn tarwe en maïs, en van buiten de EU zijn maïs, soja en kokos de belangrijkste producten. In een EU project wordt aandacht gegeven aan het landbouwkundige deel van de productieketen (teelt en oogst), met name gericht op de granen en het aandeel ochratoxine A daarin. Voorstel is om maïs de eerste prioriteit te geven voor een volledige ketenanalyse gericht op oorzaken van de aanwezigheid van de prioritaire mycotoxinen (tabel 2), zowel het Europese als het buiten-Europese deel van de keten. Dit is complementair aan het granenonderzoek. Op basis van de resultaten van het nu voorgestelde maïs-ketenonderzoek moeten de ketens van soja en kokos nader onderzocht worden.

- 5) **Decontaminatie.** Ammoniëring als decontaminatiemethode wordt in Nederland niet toegepast. Het is niet uitgesloten dat elders gedecontamineerde grondstoffen in Nederland worden geïmporteerd en gezien op mogelijke nadelige neveneffecten is het gewenst over een methode te beschikken om dit te kunnen controleren. De effectiviteit en eventuele nadelige neveneffecten van absorptieremmers moeten nader onderzocht worden.
- 6) **Onderzoek naar metabolisme en overdracht.** Voor de prioritaire mycotoxinen (tabel 2) zal op basis van een meer diepgaande studie naar het voorkomen en naar de overdrachtsgegevens uit literatuur en praktijk zo nodig besloten moeten worden tot feitelijk onderzoek naar metabolisme en overdracht. Dit onderzoek omvat in de experimentele fase dierproeven.
- 7) **De nu verzamelde gegevens en met name de gebruikte systematiek van risico-beoordeling** geven een overzicht van de huidige stand van zaken, op basis waarvan een aantal onderzoeksvoorstellen zijn geformuleerd. Verslaglegging in een Engelstalige samenvatting voor een reviewtijdschrift verdient hoge prioriteit.

II STAPSGEWIJZE PROCESBESPREKING

Mycotoxinen zijn stofwisselingsproducten van schimmels. Niet alle stofwisselingsproducten van schimmels zijn schadelijk voor de gezondheid; uit het feit dat sommige schimmels in de bereiding van voedingsmiddelen worden gebruikt (bijv. kaassoorten, worst) kan worden afgeleid dat normaliter de bestanddelen van schimmels niet giftig zijn, in ieder geval niet in de hoeveelheden waarin ze van nature voorkomen. Een aanzienlijk aantal schimmels bevat echter ook stoffen die een schadelijk effect op andere organismen kunnen hebben. Waarschijnlijk houdt de vorming van die stoffen verband met de verdediging van de schimmel tegen andere organismen, of speelt het een rol bij een succesvolle invasie van schimmels in andere levende organismen. In beginsel kan er van uit worden gegaan dat alle als mycotoxinen voorgestelde stoffen een duidelijke mate van toxiciteit voor dier of mens bezitten. Deze schadelijkheid wordt doorgaans ondervonden bij praktijkvergiftigingen van bijv. landbouwhuisdieren, of eventueel ook bij directe proefnemingen van door schimmels geïnfecteerde producten of van extracten van schimmels die worden gevoerd aan proefdieren. In een aantal gevallen is het aannemelijk gemaakt dat er ook sprake kan zijn van toxiciteit voor de mens.

De aanwezigheid van mycotoxinen in de voedselproductieketen begint bij een infectie van gewassen met een schimmel. Met name van de geslachten *Aspergillus*, *Penicillium* en *Fusarium* produceren een aantal soorten mycotoxinen. Onder gematigde klimaatomstandigheden groeien schimmels van de geslachten *Aspergillus* en *Penicillium* in de na-oogstfase, vooral als het vochtgehalte tijdens de bewaring hoger wordt. In tropische streken kunnen deze schimmels ook op het gewas groeien wanneer dit nog op het veld staat. Soorten van het schimmelgeslacht *Fusarium* zijn bodemschimmels die tijdens de groeifase van de gewassen infecteren. Veel neerslag tijdens het groeiseizoen en hoge vochniveaus en beschadiging van het product tijdens de opslag en bewerking verhogen het risico. Andere omstandigheden, zoals grondbewerking, mestbeleid, vruchtwisseling en zaaiomstandigheden hebben mogelijk ook invloed (Blonk et al., 2000; Scudamore en Livesey, 1998).

Inmiddels zijn van een aantal mycotoxinen toxicologische evaluaties uitgevoerd en ook advieswaarden in de vorm van TDI's opgesteld door het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Unie (EU) en/of door de "Joint Expert Committee on Food Additives" (JECFA) van de Codex Alimentarius. De reden voor het beoordelen van deze stoffen lag in het feit dat deze in een eerder stadium door experts als belangrijk waren aangemeld, op basis van de toxiciteit en de mate van blootstelling van mens en dier aan deze stof. Het betreft: aflatoxinen, ochratoxine A, deoxynivalenol, nivalenol, T-2 en HT-2 toxine, fumonisinen, zearalenon, patuline.

Er kan vanwege de complexiteit van de situatie rond mycotoxinen niet bij voorbaat van uitgegaan worden dat deze stoffen de enige belangrijke aandachtstoffen zijn. Relevante andere stoffen volgens voorlopige indicaties uit de literatuur zijn mogelijk cyclopiazonzuur, sterigmatocystine, citrinine, ergot alkaloiden (ergotoxinen), diacetoxyscirpenol en moniliformine. Deze lijsten zijn niet uitputtend en ook niet in volgorde van prioriteit. Prioriteitstelling zal plaats vinden na evaluatie van de beschikbare gegevens over toxiciteit en voorkomen en wordt in II.5 verder besproken. Bespreking van de toxicologie van deze stoffen is ondergebracht in II.2.1.

Ten behoeve van een goed overzicht over de behandelde mycotoxinen worden de basisgegevens hiervan weergegeven in tabel onder II.0.1. De in deze tabel voorgestelde afkortingen zullen verder zoveel mogelijk in de tekst gebruikt worden.

TABEL II.0.1. Voorkomen en basisgegevens van een aantal belangrijke mycotoxinen.

Groep	type	afkorting	bron	algemeen voorkomen	opmerkingen
Aflatoxine	B1, B2, G1, G2,	AFB1, enz	<i>Aspergillus</i>	(aard-)noten, oliehoudende zaden, mais, rijst, copra	
	M1, M2	AFM		melk	metaboliet van AFB1 en AFB2
Sterigmatocystine		SMC	<i>Aspergillus</i>	kaas, granen	precursor van AFB1
Cyclopiazonzuur		CPA	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>	mais	soms samen met Aflatoxinen
Citrinine		CIT	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>	granen, mais, rijst	vaak samen met OTA
Ochratoxinen	A	OTA	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>	granen, bonen, mais, koffie, wijn, bier	
Patuline			<i>Penicillium</i>	appels, soms granen	
Trichothecenen B	Nivalenol	NIV	<i>Fusarium</i>	granen	
	Deoxynivalenol	DON	<i>Fusarium</i>	granen	
Trichothecenen A	Diacetoxyscirpenol	DAS	<i>Fusarium</i>	mais, granen, pinda's?	mogelijk synergisme met T2 en Aflatox.
	T-2, HT-2		<i>Fusarium</i>	granen	
Zearalenon		ZEN	<i>Fusarium</i>	granen	vaak samen met Trichothecenen
Fumonisin	B1, B2, B3	FB1 enz.	<i>Fusarium</i>	mais	
Ergot alkaloiden	Ergotoxinen		<i>Claviceps</i>	rogge, andere granen	

II.1 Toxiciteit

In deel III (Individuele dossiers) wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste toxicologische eigenschappen van een aantal mycotoxinen. Deze bespreking beperkt zich tot toxicologische gegevens die gepubliceerd zijn in de openbare literatuur en mogelijk relevant zijn voor de risicoschatting bij de mens. De toxiciteit voor landbouwhuisdieren wordt in dit hoofdstuk buiten beschouwing gelaten. Hierbij wordt aangetekend dat de bespreking zich richt op de zogenaamde intrinsieke toxiciteit (of "hazard"), dus op het scala van mogelijke toxicologische effecten (of het toxicologisch profiel) van het desbetreffende mycotoxine. Bij gebrek aan goed onderbouwde humane gegevens betreft dit meestal gegevens die verkregen zijn in onderzoek met proefdieren. Het uiteindelijke risico ("risk") in termen van daadwerkelijk optredende gezondheidseffecten bij de mens wordt enerzijds bepaald door de "hazard" en anderzijds door de actuele blootstelling. De toxiciteit van een mycotoxine kan immers alleen dan tot uiting komen als er ook sprake is van blootstelling aan die stof. Onlangs werden de begrippen "hazard" en "risk" in de Europese Unie als volgt gedefinieerd (Europese Commissie, 2000a,b):

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

In de bespreking van de toxiciteit van de mycotoxinen is gebruik gemaakt van verschillende termen. Deze zijn als volgt aan te duiden:

No-Observed-Adverse-Effect Level: NOAEL: de hoogste dosering waarop nog geen schadelijk effect werd geconstateerd.

Lowest-Observed-Adverse-Effect Level: LOAEL: de laagste dosering waarop het eerste schadelijke effect merkbaar wordt.

Tolerable Daily Intake: TDI: de toelaatbare dagelijkse inname.

Provisional Maximum Tolerable Daily Intake: PMTDI: een voorlopige maximum dosering waarvan een dagelijkse inname nog toelaatbaar is.

Provisional Tolerable Weekly Intake: PTWI: een voorlopige aanduiding van de dosering die per week kan worden ingenomen zonder schade.

De gezondheidskundige normering voor mycotoxinen vindt plaats op basis van de NOAEL of LOAEL. Dit is de laagste dosis in proefdieren waarbij in het toxiciteitsonderzoek geen schadelijk effect meer optreedt, dat (mogelijk) relevant is voor de mens. Deze NOAEL wordt bepaald voor het meest gevoelige effect (het zogenaamde "kritische effect") in de meest gevoelige proefdiersoort. Vervolgens wordt de NOAEL met behulp van veiligheidsfactoren gecorrigeerd voor ondermeer interspecies-extrapolaties (van proefdier naar mens) en intraspecies-extrapolaties (van de gemiddelde mens naar risicogroepen in de algemene bevolking). In de regel is de totale veiligheidsfactor 100. Hieruit volgt dan de TDI-waarde (tolerable daily intake).

De besproken mycotoxinen zijn elk afzonderlijk beoordeeld; zie deel III voor de afzonderlijke dossiers. Hoewel in de praktijk doorgaans mengsels van mycotoxinen voorkomen is met andere woorden thans geen rekening gehouden met interacties tussen mycotoxinen wanneer ze in combinatie aanwezig zijn. In de praktijk zal verder niet zozeer kortdurende blootstelling aan hoge piekdoseringen plaats vinden, maar veeleer langdurige blootstelling aan lage doseringen. Vanuit die optiek bezien zou aan chronische effecten (zoals carcinogeniteit) meer belang gehecht moeten worden dan aan acute toxiciteit. Toch is ervoor gekozen om het blootstellingsaspect bij dit onderdeel van de programmeringsstudie niet mee te nemen, en puur de ernst van de toxicologische eigenschappen van de stof (de zogenaamde "hazard") te beoordelen. Een ander chronische of in ieder geval als ernstig aangemerkte effect is embryotoxiciteit (d.w.z. schade aan de ongeboren vrucht). Als de embryotoxiciteit veroorzaakt wordt door toxiciteit voor het moederdier (maternale toxiciteit, d.w.z. schade aan de moederdieren), dan is voor de risicoschatting niet de embryotoxiciteit maar de maternale toxiciteit het meest belangrijk. Zolang een dergelijk oorzakelijk verband niet aannemelijk is gemaakt moet worden aangenomen dat de stof direct embryotoxisch is en moet de embryotoxiciteit als zelfstandig aspect worden meegewogen bij de risicobeoordeling. Hetzelfde geldt voor teratogeniteit, dat een speciale vorm is van embryotoxiciteit (namelijk het optreden van permanente anatomische of functionele afwijkingen bij de vrucht).

Middels onderlinge vergelijking van het toxiciteitsprofiel van de besproken mycotoxinen is een ranglijst opgesteld, waarbij aan de verschillende stoffen een drielettercode is toegekend opgebouwd uit de letters A, B en C, waarbij geldt:

- Voor acute toxiciteit: A = hoog, B = matig en C = gering. Deze indeling is gebaseerd op de indeling die door de OECD (1998) is voorgesteld op basis van de orale LD₅₀. De LD₅₀ is de dosis waarbij 50% van de onderzochte dieren sterft. Hoe lager de LD₅₀ hoe hoger de acute toxiciteit. De indeling van de OECD is als volgt:

klasse 1 (zeer hoog):	LD ₅₀ < 5 mg/kg
klasse 2 (hoog):	5 < LD ₅₀ < 50 mg/kg
klasse 3 (matig):	50 < LD ₅₀ < 300 mg/kg
klasse 4 (gering):	300 < LD ₅₀ < 2000 mg/kg
klasse 5 (zeer gering):	2000 < LD ₅₀ < 5000 mg/kg

Voor de indeling van mycotoxinen die thans gepresenteerd wordt zijn de klassen 1 en 2 van de OECD samen genomen tot klasse A, is klasse 3 van de OECD gelijk aan klasse B, en zijn de klassen 4 en 5 van de OECD samen genomen tot klasse C.

- Voor carcinogeniteit: A = carcinogeen in proefdieren en de mens, B = carcinogeen in proefdieren, C = niet carcinogeen in proefdieren.
- Voor genotoxiciteit: A = (direct) genotoxisch (d.w.z. er is geen drempeldosis voor carcinogeniteit), B = indirect genotoxisch (d.w.z. er is mogelijk een drempeldosis voor carcinogeniteit) en C = niet genotoxisch (d.w.z. er is een drempeldosis voor carcinogeniteit).

Bij de klassificering zijn orgaan toxiciteit (bijvoorbeeld lever- en niertoxiciteit) en immunotoxiciteit niet meegenomen, omdat deze eindpunten te weinig discriminerend zijn. Ook de reproductietoxiciteit is buiten beschouwing gelaten omdat hierover voor de meeste mycotoxinen te weinig gegevens beschikbaar zijn om daarop een klassificering te baseren.

In tabel II.1.1 worden per stof achtereenvolgens de acute toxiciteit, carcinogeniteit en genotoxiciteit aangeduid. Vervolgens wordt de internationaal vastgestelde gezondheidkundige norm gegeven (TDI, t-TDI of PMTDI), of een schatting daarvan als er geen vastgestelde norm beschikbaar is. Tenslotte wordt in de laatste kolom de klassificering in de drielettercode vermeld, waarbij eerst de mate van acute toxiciteit, dan het al dan niet carcinogeen zijn en vervolgens wordt het al dan niet genotoxisch zijn van het desbetreffende mycotoxine aangegeven. Indien er voor één van deze eindpunten onvoldoende gegevens zijn om een bepaald mycotoxine te klassificeren wordt dit aangeduid door een vraagteken. Ten aanzien van de geschatte gezondheidkundige normen geldt dat deze waarden slecht onderbouwd zijn en slechts een grove indicatie geven. Indien geen drempelwaarde vastgesteld kan worden dient er gestreefd te worden naar zo laag mogelijke blootstellingsniveaus. Op basis van

Tabel II.1.1. Samengevatte toxiciteits gegevens van een aantal mycotoxines met een factor als aanduiding (TDI: tolerable daily intake).

Stof	Acute toxiciteit	Carcinogeniteit	Genotoxiciteit	Gezondheidskundige norm (TDI, t-TDI of PMTDI) (µg/kg)	Klasse
AFB1	Hoog	Ja* (proefdieren; mens)	Ja	-	A/A/A
SMC	Matig	Ja (proefdieren)	Ja	-	B/B/A
CPA	Matig	?	?	0,05 ***	B/?/?
OTA	Hoog	Ja (proefdieren; mens?)	Ja (indirect?)	0,005-0,014	A/B/A
CIT	Matig	Ja (proefdieren)	Vermoedelijk niet	10 ***	B/B/C
DON	Matig	Vermoedelijk niet	Ja (indirect)	0,5-1	B/C/B
NIV	Hoog	Vermoedelijk niet	Mogelijk	0,7	A/C/?
T-2 en HT-2	Hoog	Ja (proefdieren)	Ja (indirect)	0,06	A/B/B
DAS	Hoog	Vermoedelijk niet	Mogelijk	3 ***	A/C/?
ZEN	Gering	Ja (proefdieren)	Mogelijk	0,2-0,5	C/B/?
FB1	Gering	Ja** (proefdieren)	Nee	2	C/B/C
MON	Hoog	?	Mogelijk	-	A/?/?
Patuline	Hoog	Vermoedelijk niet	Mogelijk	0,4	A/C/?
Ergotamine	Gering	?	?	-	C/?/?

* geldt met name voor aflatoxine B1 (AFB1)

** geldt met name voor fumonisine B1 (FB1)

*** in deze studie geschat op basis van NOAEL of LOAEL gegevens

daadwerkelijke blootstellings- en carcinogeniteitsgegevens kan dan een kwantitatieve risico-evaluatie worden opgesteld (geschatte tumorincidentie).

Voor aflatoxinen is de klassificering gebaseerd op AFB1, voor fumonisinen op die van FB1 en voor ergot alkaloiden op die van ergotamine. De andere aflatoxinen, fumonisinen en ergot alkaloiden zijn veel minder goed toxicologisch onderzocht.

II.2 Blootstelling

In dit hoofdstuk wordt onder blootstelling verstaan de hoeveelheid van de verschillende mycotoxinen die door mensen via hun voeding wordt ingenomen. Dit kan een gemiddelde of range zijn, zo mogelijk uitgesplitst naar bevolkingsgroep of regio. De humane blootstelling bestaat in principe uit twee componenten: inname via plantaardige en via dierlijke producten. Bij een beoordeling van de blootstelling via dierlijke producten is het dus noodzakelijk om het relatieve voorkomen in de dierlijke producten te schatten. Het is duidelijk dat de bron van de mycotoxinen in principe in plantaardig uitgangsmateriaal zit. Als voorbeeld: de humane blootstelling aan DON verloopt voornamelijk via plantaardige producten (Freyer, 2000). Anderzijds is de blootstelling aan AFM1 principieel een zaak van dierlijke producten, omdat AFM1 een metaboliet is die door runderen wordt gemaakt en voornamelijk via melk wordt uitgescheiden.

Wanneer er een TDI waarde beschikbaar (zie hoofdstuk II.1) is kan de blootstelling worden uitgedrukt in procenten van de TDI. In de tabel II.2.1 wordt zoveel mogelijk de geschatte blootstelling vergeleken met de TDI uit dezelfde studie om de "% v. TDI" zo goed mogelijk vast te stellen. Deze schattingen van de blootstelling zijn in sommige gevallen, zoals bij ZEN en DON (Gezondheidsraad, 2001), uitsluitend gebaseerd op plantaardige producten. In de helaas spaarzame gevallen waar gegevens over gehalten in dierlijke producten beschikbaar zijn, kan een schatting worden gemaakt van het aandeel van dierlijke producten in de totale blootstelling. Vanwege de inschatting van de blootstelling uit uitsluitend plantaardige producten kan een dierlijke bijdrage relatief hoge waarden krijgen (ZEN). Hierbij moet aangetekend worden dat de actueel gevonden piekgehalten van 13 ng/g uit een Egyptische, dus niet-Europese, studie komen (El-Hoshy, 1999). Voor alle mycotoxinen geldt dat er opvallend weinig gegevens over actuele gehalten in voedingsmiddelen.

In enkele gevallen (OTA, DON en ZEN) bestaan er verschillende inschattingen van een TDI, gemaakt door verschillende instanties zoals JECFA of SCF. Voor OTA, DON, ZEN en T-2 wordt een substantieel deel van de TDI bereikt of overschreden volgens de ingeschatte blootstellingsgegevens. Voor SMC en de ergotoxinen zijn onvoldoende gegevens voorhanden om een inschatting van de blootstelling te maken. De afwezigheid van een TDI voor de aflatoxines wordt veroorzaakt door de genotoxiciteit, omdat voor dat effect geen drempelwaarde kan worden vastgesteld. De blootstelling van de aflatoxines kan daarom alleen in termen van zo laag als redelijk mogelijk worden besproken. In de overige gevallen (CPA en MON) is er geen factor vanwege het ontbreken van gegevens.

De factor voor blootstelling via dierlijke producten is gebaseerd op ruwe schattingen, onder andere op basis van bekende gehalten in plantaardige producten, die niet in de tabel staan weergegeven. Enkele indicaties staan in de dossiers in hoofdstuk III. Blootstelling via dierlijke producten van AFM1 is zoals bekend hoog. Voor OTA bestaat er een reële schatting van 5 %. Voor ZEN is er een incidenteel hoge bijdrage via dierlijke producten, wat leidt tot de factor waarde 9. Dit is echter prematuur en eerder een aanduiding van een worst case scenario.

Bij DON kan een zeer significante overschrijding van de TDI plaatsvinden. Dit wordt door de Gezondheidsraad (2001) niet als ernstig aangemerkt, mits deze overschrijding incidenteel is. De TDI van 500 ng/kg lg/dag is gebaseerd op groeivermindering; bij incidentele overschrijding is deze groeivermindering tijdelijk. Na 1999 wordt een limiet op de gehalten in tarwe gehanteerd, omdat tarwe de grootste bijdrage levert. Verder wordt door de Gezondheidsraad (2001) geen indicatie gegeven van de blootstelling via dierlijke producten.

Tabel II.2.1. Overzicht van de humane blootstelling per dag aan een aantal mycotoxines. De kolom 'actueel gevonden' geeft de gemiddeld gevonden gehalten in een aantal dierlijke producten (tussen haakjes: maxima met landaanduiding). De factor blootstelling is ingedeeld in drie klassen: blootstelling $\geq 100\%$ van de TDI: 9; $\geq 50\%$: 5; $<50\%$: 2. De factor die geeft de bijdrage vanuit dierlijk product in de totale blootstelling aan. Zie voor verdere toelichting de tekst.

mycotox.	TDI	blootstelling totaal	blootstelling in % v. TDI	% bl.st. vanuit dierlijk product	actueel gevonden (ng/g)	factor bl.st.	factor dier
AFB1	-	19 ng/p (Eur) ² 4.8 ng/p (Ned) ⁴ 2-77 ng/p (Eur) ⁴ 14-25 ng/p ⁷	-	?	lever varken: 0.04 (0.24) eieren: 0.05 (0.06)	9	2
AFM1	-	6.8 ng/p ² 2-4 ng/p ⁴	-	hoog	melk: 0.01 (0.5: VS)		9
CPA	-	ca. 10 ng/p	-	?	?		
OTA	5 ng/kg lg ¹ 14 ng/kg lg ²	0.7-4.6 ng/kg lg ¹ 6 (-12) ng/kg lg ² 0.5-3.3 ng/kg lg ⁴ 2-3 ng/kg lg ⁵	14-92 % 43-86 %	5 % ¹ 3-7 % melk	vlees varken: 0.05 (0.14) lever varken: 0.1 (6.1: Fr) 0.03 (9.3: UK, Dui) melk: 0.01 (0.06: No)	5	5
CIT	-	mogelijk hoger dan bij OTA	-	?	?	(5)**	
DON	1000 ng/kg lg ¹² 500 ng/kg lg ⁷	770-2400 ng/kg lg ² 400-700 ng/kg lg ³	77-480 %	(laag)***	?	9	2
NIV	700 ng/kg lg ¹	50-90 ng/kg lg ³	7-13 %	?	?	2	(2)*
T-2/HT-2	60 ng/kg lg ¹² 200 ng/kg lg ³	17 ng/kg lg ² 140 ng/kg lg ³	30 % 70 %	?	?	5	(2)*
ZEN	200 ng/kg lg ¹ 500 ng/kg lg ² 100 ng/kg lg ³	?? ng/kg lg ¹ 16-60 ng/kg lg ² 20 ng/kg lg ³ 30 ng/kg lg ⁶	4-60 %	0-70 %	vlees: 2 (13: Eg) melk: 2 (13: Eg)	5	9
FB1	2000 ng/kg lg ¹²	200 ng/kg lg (Eur.) ² 2400 ng/kg lg (Afr.) ² 600-1000 ng/kg lg (Ned)	10 % (Eur.) 120 % (Afr.) 30-50 % (Ned)	(laag)***	?	2	2
MON	-	10-30 ng/kg/lg ⁷	-	?	?		
patuline	400 ng/kg lg ²	100-200 ng/kg/lg ²	25-50 %	?	?	5	

Noten: *: schatting op basis van DON; **: schatting op basis van OTA; ***: schatting op basis van lage overdracht (zie tabel II.3.1).

Bronnen: 1: SCF; 2: JECFA; 3: Eriksen & Alexander (1998; Scandinavische landen); 4: SCOOP; 5: RIVM; 6: Verenigde Staten; 7: Nederland.

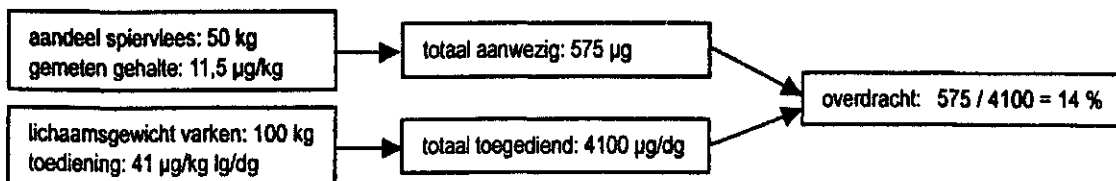
?: geen inschatting door experts of gegevens beschikbaar.

II.3 Overdracht

Wanneer mycotoxinen via diervoeder het dierlijk organisme ingaan, komt er een reactie op gang. In dit hele proces zijn een aantal parameters van belang, zoals opnamesnelheid via het maag/darm kanaal, metabolisering, verdeling over verschillende weefsels en organen, en mate van uitscheiding. Er zijn complicaties in de beoordeling van de aanwezige gegevens omdat deze vaak niet volledig zijn. In een aantal studies wordt na een éénmalige gift onderzocht wat de effecten zijn. In andere studies wordt gedurende een periode een mycotoxine toegediend, wat uiteindelijk leidt tot een heel andere effect. Soms is alleen een radiolabel-studie gedaan en is er wel informatie over waar de radio-activiteit zich bevindt na een bepaalde tijd, maar is niet duidelijk of dit nog in de vorm van het oorspronkelijke mycotoxine of een metaboliseringsproduct is. In veel studies is anderzijds alleen naar de uitgangsstof

gekeken en zijn mogelijk relevante metabolieten niet geanalyseerd. De beoordeling van de relevantie (bijv. toxiciteit) van metabolieten is daarnaast ook vaak niet goed mogelijk bij gebrek aan gegevens hierover. Hetzelfde geldt voor DNA/eiwit adducten, bijv. glucuronideconjugaten.

Om het belang van de overdracht naar dierlijke producten weer te geven wordt deze in getalswaarden uitgedrukt t.o.v. de totale dosering via het voer. De overdracht in termen van een percentage dat in dierlijke producten wordt gevonden ten opzichte van de toediening wordt op de hieronder geïllustreerde wijze berekend. Het resulterende percentage geeft het deel aan de totale toegediende hoeveelheid mycotoxine in de totale massa van het orgaan. De percentages van de verschillende organen kunnen worden opgeteld om de totale overdracht te krijgen. Het getalvoorbeeld komt uit de dierproef van Krogh et al. (1976) over de metabolisering van OTA in varkens:



Op dezelfde wijze worden overdrachtspercentages van andere organen naar rato van het lichaamsgewicht berekend in deze studie. Bij toedieningsgegevens met gehalten per kg voer wordt de totale omvang van het voer per dag meegerekend (indicaties in hoeveelheid droge stof zijn: melkvee: 20 kg; mestvee: 15 kg; varkens: 3 kg; pluimvee: 120 gram). Bij het beoordelen van gegevens hierover dient bedacht te worden dat voor slachterijproducten als vlees en organen de feitelijke overdracht voor een gehele opfokperiode tot aan de slacht lager zal zijn dan de hier gegeven percentages, omdat deze berekend zijn op de op één dag in het voer aanwezige dosering. Aangezien de meeste mycotoxinen (in relatie tot de metabolisering en uitscheidingsnelheid) niet of nauwelijks accumuleren is in wezen de blootstelling gedurende eerdere perioden van de groei niet van belang voor de residuen in het dierlijk product. Als het mogelijk zou zijn om de laatste dagen vóór de slacht voer zonder mycotoxinen te geven zouden de meeste residuen zijn verdwenen. Voor producten als melk en eieren geldt natuurlijk onvermijdbaar dat de overdracht reflecteert hoe de actuele belasting van het dier met mycotoxinen is.

Vanwege de situatie dat er in veel gevallen sprake is van een flinke metaboliseringsgraad van de oorspronkelijke metabolieten en van daaropvolgende uitscheiding, is er een logaritmische schaal opgesteld, dat wil zeggen dat het lagere deel van de schaal proportioneel is uitgerekt. Hierdoor wordt voorkomen dat de lage percentages van het aandeel dierlijke producten steeds resulteren in een factor van hooguit 1 of 2:

schaaldeel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
percentage blootstelling	<0.05	0.05-0.1	0.1-0.2	0.2-0.5	0.5-1.0	1-2	2-5	5-10	10-20	20-50	50-100

Op basis van deze verdeling is het percentage blootstelling via dierlijke producten omgezet in een schaal van 0-10 die gebruikt kan worden in een kwantitatieve risico-beoordeling (zie II.5). De overdrachtsgegevens en de bijbehorende factoren staan weergegeven in tabel II.3.1.

In een aantal gevallen vindt er een snelle omzetting of uitscheiding plaats in andere producten. Deze omzettingssnelheid kan in een meestal worden afgeleid uit de beschikbare studies en kan worden uitgedrukt in de tijd waarin 50 % van de oorspronkelijke hoeveelheid verdwijnt (halfwaarde tijd T_{50} , via uitscheiding of omzetting). De T_{50} kan variëren van 4 uur voor DON (Prelusky, 1989), 24 uur voor CPA in varkens (Byrem et al., 1999), 2-5 dagen voor OTA in varkens (Hagelberg et al., 1989) en tot 35 dagen voor OTA in humaan bloedserum (Studer-Rohr, 1995). Na 24 uur is de hoeveelheid AFB1 met 13-17 % afgenomen in melkgeiten (Dass en Arora, 1989). De metabolisering kan sterk verschillen tussen de diverse diersoorten; bij herkauwers kunnen bacteriën in het meermagensysteem bijv. tot sterke afbraak leiden voordat de stof kan worden opgenomen. In volwassen runderen wordt OTA

vrijwel volledig in de pens afgebroken; alleen bij hogere doseringen in het voer worden residuën gevonden in nieren en melk (Ribelin et al., 1978; WHO, 1990). Voor de trichothecenen (DON [zie eerder], T-2, DAS) en ZEN wordt een snelle en/of hoge mate van omzetting gemeld.

De lever is voor veel mycotoxinen het orgaan waar concentratie en omzetting plaats vindt; concentratie kan vaak ook in de nier worden waargenomen. Niettemin worden behoorlijke

Tabel II.3.1. Aanduiding van de mate van overdracht naar dierlijke producten van een aantal mycotoxines in dieren. Hogere omzetting in metabolieten en/of snellere uitscheiding resulteert in een lagere overdracht en dus waardering.

mycotox.	overdracht	factor
AFB1	lever: 0.1 % (rund), 0.2-2 % (kip) spier: 0.5 % (rund)	4
AFM1	melk 1-6 %	7
SMC	melk: < 0.2-0.4 %	3
CPA	spier: 70 % (varken), 20-30 % (kip) melk 3 %	10
OTA	rund volw.: spoor spier: 10-20 % (varken), 5-10 % (kip) lever: 10% (kip)	8
CIT	spier kip, eiwit: 50 %	9
DON	eieren: 0.3 %	3
T-2/HT-2	spier: 1% (kip), 0.2 % (varken), 0.03 % (rund)	5
ZEN	eieren: 1% melk: 0,5 - 2 %	5
FB1	eieren: < 0.01 % melk: < 0.01 % lever en nier: beperkt	1

percentages van verschillende mycotoxinen teruggevonden in spierweefsel met een maximum van ca. 70% van CPA (Byrem et al., 1999). Een rest van 37 % van AFB1 wordt na 24 uur gevonden in de lever van melkgeiten (Dass en Arora, 1989). Omdat alle hier beoordeelde mycotoxinen hydrofiële eigenschappen hebben lijkt concentratie in vet niet van belang; van OTA werd echter een overdracht van 2,9% gevonden naar vetweefsel van varkens (Krogh et al., 1976). Het feit dat concentratie vaak plaats vindt in de lever en soms in de nier maakt deze geschikt als indicator-organen, maar dat neemt niet weg dat vanwege de grotere hoeveelheid spierweefsel en ook de veel grotere consumptie daarvan de belasting van de mens meestal toch merendeels vanuit het vlees komt. Afhankelijk van de overdracht naar melk en eieren en de belasting van de hierbij betrokken dieren kunnen deze ook sterk aan de blootstelling van de mens bijdragen.

II.4 Diervoedergrondstoffen

De vraagstelling in programma 390 gaat in op de diervoedergrondstoffenmarkt. Enerzijds betekent dit dat mogelijke aanwezigheid van mycotoxinen in grondstoffen en hun aandeel op de markt moet worden onderzocht. De commerciële markt is echter niet de enige weg waarlangs het voeder voor dieren wordt verkregen door de eindgebruiker. Naast de mengvoerders hebben de ruwvoerders een grote plaats in het dieet van dieren. Op mengvoeder en ruwvoer zal apart worden ingegaan.

II.4.1 Mengvoeders

Bij een analyse van het voorkomen van mycotoxinen in veevoedergrondstoffen zijn drie aspecten van belang. Het eerste is het (maximum) **gehalte** waarin een toxine wordt aangetroffen. Uit deze gegevens kan worden vastgesteld of dit niveau gestelde normen of andere waarden overschrijdt of wanneer in bepaalde gewassen sterk verhoogde gehalten worden gevonden in vergelijking tot het algemene beeld. Het tweede aspect is de **incidentie**: het percentuele aandeel van de monsters in een studie waarin meer dan een gestelde grenswaarde wordt vastgesteld. Dit percentage is afhankelijk van de grenswaarde en dus beïnvloedbaar. Vaak wordt echter getracht om een grenswaarde te relateren aan het level of detection (LOD) of aan het level of quantification (LOQ). Bij meerdere studies over hetzelfde mycotoxine kunnen de grenswaarden zelf ook worden vergeleken. Het derde aspect is het **aandeel** van de betreffende grondstof in het totale voer of in mengvoeders van vee. Bij een lager aandeel van een grondstof zal een mogelijk voorkomend mycotoxine minder effect hebben in de vervolgstappen van de diervoederketen.

Gehalte

Het gehalte dat in grondstoffen wordt gevonden kan op verschillende wijzen worden aangegeven: als gemiddelde, zo mogelijk met standaarddeviatie of -error, als mediaan, als percentielen, of als range (minimum - maximum; zo mogelijk met outliers). Statistisch gezien lijkt een gemiddelde of een mediaanwaarde een correcte presentatie. Bij de gegevens over het gehalte is echter sprake van een

TABEL II.4.1. Maximum aangetroffen gehalten van elf verschillende mycotoxines in een aantal brongewassen van veevoedergrondstoffen (in µg/kg). Voor enkele mycotoxines zijn slechts gemiddelde gehalten beschikbaar; deze staan *cursief* gedrukt. De *vetgedrukte* cijfers geven overschrijdingen van Nederlandse normen aan.

	AFB1	OTA	T-2 tox.	ZEN	DON	NIV	FB1	CIT	HT-2 tox.	DAS	SMC
aardnoten											
noten, overig	165										
kokos/copra	186	18		-	230						
katoenzaad	20	-		-				-			-
zonnebloem	20	260	250	55	270	-		-			-
palm	11	13		-	-			7			-
gerst	43			8	-	100	7800				
rijst	53	30		44	-	20		28			-
maïs	760			1350	5400	2000				-	-
tarwe	-	320	370		1000	1200	8800	80	107	10	18
gerst	-	250	310	140	1500	2000	11600	100	140	-	6
soja	36	350	450	580	1400	700	8700	-			-
haver		200	360	290	5600					10	
rogge		250	150	520	590	120			100	-	
peulvruchten	160	480		0,1				9			-
citrus	-	-		-	370			-			
tapioca	-	2		-	-						
producent	<i>Asp</i>	<i>Asp, Pen</i>	<i>Fus</i>	<i>Fus</i>	<i>Fus</i>	<i>Fus</i>	<i>Fus</i>	<i>Asp, Pen</i>	<i>Fus</i>	<i>Fus</i>	<i>Asp</i>

(groot) aantal getalwaarden "0". De gehalten van de positieve monsters vertegenwoordigen de staart van een statistische verdeling, waar een gemiddelde geen betekenis heeft. Verschillende grote studies en reviews (Scudamore et al., 1997; Petterson, 1995; Placinta et al., 1999) geven dan ook alleen ranges. Slechts ongeveer de helft van de betrokken publicaties (zie bijlage 2) geeft een gemiddelde, en een mediaan wordt vrijwel nooit opgegeven. Verder is meestal niet duidelijk of een gemiddelde wordt berekend over alle monsters of alleen over de positieve monsters. Gemiddeldes die op deze verschillende manieren worden berekend zijn absoluut niet vergelijkbaar. In de hiernavolgende vergelijking wordt dan ook uitgegaan van ranges en maxima.

In tabel II.4.1 staat een samenvatting van alle gegevens over de range en maximum gehalten van mycotoxinen. De volledige tabellen zijn opgenomen in bijlage 3. Per mycotoxine is in tabel II.4.1 aangegeven in welke grondstoffen de hogere of hoogste gehalten zijn aangetroffen met twee tinten grijsarcering voor AFB1, OTA, T-2 toxine, ZEN en DON. Voor de andere mycotoxinen is slechts één kleur grijsarcering gebruikt omdat van deze mycotoxinen te weinig gegevens voor handen zijn; die ene kleur geeft alleen de hoogstgevonden gehalte(s) aan. De arcering duidt niet op een statistische analyse van de resultaten, maar beoogt een visuele nadruk in de tabel te geven.

Uit tabel II.4.1 kunnen enkele duidelijke lijnen worden geconcludeerd. Maïs kan niet beschouwd worden als één van de granen, maar heeft een aparte karakterisering nodig. Verder is er van soja meer bekend dan van de overige peulvruchten (erwten en bonen), maar het beeld van voorkomende mycotoxinen is toch verschillend. AFB1 is vooral een probleem in aardnoten en maïs, maar in verschillende andere ingrediënten worden normen wel overschreden. In maïs en granen is er duidelijk een (hoog) voorkomen van OTA, T-2 toxine en ZEN en in mindere mate van DON en NIV. Dit beeld wordt enigszins beïnvloed door gebrek aan meetwaarden bij allerlei andere ingrediënten (T-2 toxine), maar OTA en ZEN worden in een aantal ingrediënten niet of weinig aangetroffen, bijv. palm, citrus en tapioca. FB1 is vooral bekend van maïs. CIT, DAS en HT-2 toxine kunnen moeilijk beoordeeld worden, omdat uitgebreid vergelijkingsmateriaal ontbreekt. SMC komt in lage concentraties alleen voor in tarwe en gerst, maar vertoont veel hogere waarden in kaas.

Naast de in tabel II.4.1 genoemde mycotoxinen worden incidenteel nog andere gevonden. Deze toxines zijn minder bekend en er is daarvan nog heel weinig surveyonderzoek uitgevoerd. Een nadere bespreking volgt bij de apart te bespreken mycotoxinen; zie deel III.

Incidentie

De incidentie van de in tabel II.4.1 genoemde toxines in de verschillende gewassen wordt in de studies vermeld. De basisgegevens hiervan staan in bijlage 4; een samenvatting staat in tabel II.4.2. Ook hier wordt per mycotoxine (dus per kolom) aangegeven waar de hoogste incidenties werden aangetroffen.

Een frequent voorkomen van AFB1 in aardnoten en van DON in tarwe is reeds bekend. Er zijn echter heel weinig studies die de hoge incidentie van AFB1 en OTA in kokosproducten aangeven. Dit is dus een nieuwe conclusie uit deze survey. Daarnaast komen er redelijk hoge frequenties in voorkomen van AFB1 voor in verschillende ingrediënten, zoals maïs. Daarnaast worden DON, NIV en ZEN veel gevonden in de granen en soja. OTA en T-2 toxine komen minder vaak voor. FB1 staat bekend als een typisch probleem in maïs. Ook voor wat betreft de incidenties kan de situatie rond CIT, SMC, HT-2 toxine en DAS nog niet afdoende geëvalueerd worden.

Het is opvallend dat er soms sterk verschillende grenswaarden worden gebruikt in de verschillende studies. Vooral bij DON is dit duidelijk. Hier bestaat er een factor 100 verschil tussen de laagste en hoogste grenswaarde. Wanneer de grenswaarde hoger is gesteld mag verwacht worden dat een kleiner aantal monsters een gehalte heeft dat boven de grenswaarde uitkomt. Bij verschillende combinaties van toxine en gewas is deze trend duidelijk, bijvoorbeeld in tarwe bij NIV, DON en ZEN, bij NIV in rogge, haver en gerst, en bij ZEN in maïs. Sterke afwijkingen zien we echter bij maïs (DON) en bij soja (NIV, DON en ZEN). Hier neemt het aandeel monsters met een gehalte boven de grenswaarde juist toe bij een hogere grenswaarde. In de situaties van DON in maïs en van NIV en ZEN in soja wordt dit veroorzaakt door de behoorlijke tot zeer grote verschillen in de maximum gehalten per studie (bijlage 2). Verder wijken met name de incidenties in gerst van DON en ZEN af. Dit wordt veroorzaakt doordat slechts twee monsters van gerst in de studie van v. Raamsdonk (2001) waren betrokken en deze resultaten moeten dan ook als niet representatief worden beschouwd.

TABEL II.4.2. Incidentie van voorkomen. Aanduiding van relatief aantal monsters met een gemeten niveau boven de aangegeven grens (in µg/kg). *: 0-20 % van de onderzochte monsters bevat het betreffende mycotoxine met een hoeveelheid boven de aangegeven grens; **: 21-60 %; ***: 61-80 %; ****: 81-100 %. Bij ongelijke grenswaarden in de oorspronkelijke studies is een extrapolatie toegepast.

	AFB1	OTA	T-2	DON	NIV	ZEN	FB1	CIT	SMC	HT-2	DAS
grens	1	1	50	100	20	50	1000	50	15	50	10
noten, overig	*										
aardnoten	****										
kokos + copra	****	****		*		*					
katoenzaad						*		*	*		
zonnebloem		*	*	*	*	*		*	*		
palm	**	*		*		*		*	*		
gierst	**			*	*	*	*				
rijst	**	*		*	*	*		**	*		
maïs	**	**	**	**	*	*		*	*		
tarwe	*	*	*	****	**	**	**	*	*	*	*
gerst	*	*	*	**	**	**	**	**	*	*	*
soja	*	*	*	**	**	**		*	*		
haver		*	**	**	**	*				**	*
rogge		*	**		**	*				*	*
citrus	*	*				*		*			
peulvruchten	*	*				*		*	*		
tapioca	*	*		*		*					
producent	Asp	Asp, Pen	Fus	Fus	Fus	Fus	Fus	Asp, Pen	Asp	Fus	Fus

Aandeel grondstoffen

De mate waarin een ingrediënt wordt vervoerd aan dieren kan op twee verschillende manieren worden aangegeven. De eerste manier is om het gebruik van verschillende ingrediënten te analyseren en daar de verhoudingen uit destilleren.

Uit tabel II.4.3 blijkt dat tarwe, maïs en soja een groot aandeel hebben in de mengvoeders voor de verschillende typen vee. Verder is het aandeel van palmpit en bietenpulp voor rundvee en van tapioca voor varkens groot. Uit de gegevens van tabel II.4.3 kan geen verschil worden afgeleid tussen de mengvoeders van melkvee en mestvee. Dit is echter wel belangrijk, omdat de betreffende mengvoeders nogal verschillen en slachtvee ook jongvee betreft (kalveren). Mycotoxinen (vooral OTA) worden door volwassen runderen anders verwerkt. Tabel II.4.4. geeft hier een nadere onderverdeling in door middel van cijfers van de EU (1999) en via gemiddelden van in de praktijk in gebruik zijnde mengvoeders. Er is enig verschil tussen de aanduiding van de EU en de samenstelling van de verschillende recepten, vooral bij tarwe voor mestvee. Dit wordt veroorzaakt door de achtergrond van de EU cijfers, die het maximum aandeel aangeven dat een ingrediënt zou kunnen bereiken. In het betreffende EU rapport (EU, 1999) worden deze cijfers gebruikt om de maximale potentiële blootstelling van de mens aan pesticiden en herbiciden via diervoeders uit te rekenen. Knollen en peulvruchten worden door de EU opgegeven, maar door de mengvoederfabrikanten weinig of niet in de beschikbare recepten verwerkt. Voor deze producten geldt dat er ook vervoeding plaats vindt in zuivere vorm (lokaal geproduceerde en afgezette industriële bijproducten). Een verder bespreking volgt in hoofdstuk II.4.2 Ruwvoer. Er zijn geen gegevens gevonden van mycotoxinegehalte in knollen (behalve biet), raapzaad en molasse.

Tabel II.4.4. Indicatie van de samenstelling van mengvoeders. De percentages geven het maximum aan

II.4.3. Aandeel in percentages van een aantal voedergewassen in het mengvoer van runderen, varkens en kippen. Voor de runderen zijn de gegevens niet gesplitst voor melkvee en mestvee. Volledige zaden, hullen, schroten en meel zijn voor tarwe, mais, soja en kool-/raapzaad tezamen genomen.

product	dier	rund		varken		pluimvee	
	jaar	1995/96	1998/99	1995/96	1998/99	1995/96	1998/99
mais		26,3	32,9	3,3	1,7	22,2	27,7
tarwe		0,7	1,8	12,1	10,9	25,1	30,3
gerst		0,0	0,1	9,0	8,9	0,0	0,5
soja		16,3	9,9	12,7	14,8	20,6	17,2
tapioca		0,1	0,2	18,9	20,9	3,4	3,9
palmpit		10,0	13,6	3,1	2,4	0,0	0,1
kool- / raapzaad		2,4	1,8	6,0	7,8	3,0	0,9
zonnebloem		1,9	1,1	6,5	6,7	3,5	1,3
bietenpulp		12,0	14,9	6,6	5,4	0,0	0,0
citruspulp		7,8	8,3	0,5	0,1	0,0	0,0
aardappelvezel		4,9	3,8	0,0	0,0	0,0	0,0
kokos		5,1	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
peulvruchten		1,5	3,5	6,8	7,3	3,4	1,4
totaal aandeel (%)		89,0	94,4	85,6	86,8	81,3	83,3
totaal in 1000 ton		3879	3867	6194	6240	2875	3776
totaal alle ingrediënten in 1000 ton		4359	4095	7240	7193	3537	4533

Bron: LEI, 2001.

Een tweede benadering is om het aandeel in de import van verschillende grondstoffen te gebruiken. Gegevens zijn beschikbaar van het PDV (v. Raamsdonk, 2001; PDV, 2001). Aan deze benadering kleven enkele nadelen. In de mengvoeders worden meer producten verwerkt dan alleen de geïmporteerde grondstoffen, en deze worden bij uitsluitend gebruik van importgegevens weggelaten. Bovendien vindt er van sommige grondstoffen een grote export naar overige EU landen plaats. Een voorbeeld hiervan vormt het sojaschroot, dat voor een groot deel naar Groot Brittannië en Duitsland wordt doorgevoerd. Ondanks dat de uitvoer van sojaschroot ongeveer even groot is als de invoer in Nederland, wordt er toch een grote hoeveelheid verwerkt in mengvoeders (1,8 Mt in 1998/99 binnenlands gebruik; zie tabel II.4.3). Dit wordt veroorzaakt door een binnenlandse productie als bijproduct van de sojaoliewinning in Nederland (Brenninkmeijer, 1995). Een laatste nadeel van het gebruik van importgegevens is dat er geen onderscheid gemaakt kan worden tussen de samenstellingen van mengvoeders voor de verschillende veesoorten. Dit is wel van belang omdat de aandelen van de verschillende grondstoffen en het effect van mycotoxinen verschilt voor rundvee, varkens en pluimvee. Bij een ketenanalyse van één of meer diervoedergrondstoffen is echter wel van belang om de import en export situatie mee te nemen, omdat controle van grondstoffen die van buiten de EU worden aangevoerd op andere wijze wordt uitgevoerd en consequenties van aanwezigheid van mycotoxinen anders zijn dan bij binnen de EU geproduceerde grondstoffen. Bovendien is er een mogelijk gekoppeld verschil in gebruik als mengvoeder of ruwvoer.

II.4.2 Ruwvoer

Naast de industrieel geproduceerde kracht- en mengvoerders vormt het ruwvoer een belangrijk aandeel in het menu van vee. Dit ruwvoer wordt door veetelers zelf geproduceerd (kuilvoer: gras en maïs, luzerne, klaver; bieten- en aardappelloof) of wordt lokaal verhandeld als bijproduct van industriële processen (bierbrouwerij: bierbostel, moutkiemen; suikerraffinage: bietenpulp, vinasse; zetmeel: aardappelvezels). Uit tabel II.4.5 blijkt dat gras (vers, gekuild of gedroogd) voor runderen het enige onderdeel van de voeding gedurende een bepaalde periode kan zijn. Verder zijn luzerne (runderen), peulvruchten (varkens en kippen), kool (runderen), verschillende soorten knollen, suikerbietloof (runderen), vruchtenpulp (mestvee) en stro (mestvee) van belang. De hoeveelheid geoogst gras (verwerkt als kuilgras of hooi) is ca. tweemaal zo groot als de hoeveelheid verwerkt snijmais. In totaal bedroegen deze twee ruwvoergrondstoffen 6.9 miljoen ton droge stof in 2000 (CBS Persbericht PB01-, 2001). Er is wel een toename in het aandeel maïs vast te stellen.

Inkuilen leidt tot anaërobe omstandigheden, wat tot gevolg heeft dat de meeste *Fusarium* soorten niet kunnen overleven omdat dit aërobe schimmels zijn. Reeds gevormde *Fusarium* toxines kunnen lang aanwezig blijven (Scudamore en Livesey, 1998). Sommige soorten van de geslachten *Aspergillus* en *Penicillium* overleven wel onder anaërobe omstandigheden. *P. roquefortii* is veelvuldig aangetroffen in aangetaste kuilmaïs in Nederland. Het betreffende toxine, PR-toxine, werd niet gevonden, maar wordt aangeduid als hoog acuut toxisch (Scudamore en Livesey, 1998).

Gegevens over het voorkomen van mycotoxinen in de genoemde ruwvoedermiddelen zijn slechts fragmentarisch beschikbaar. Voor een deel worden grondstoffen zoals beschreven in hoofdstuk II.4.1 Mengvoerders ook als ruwvoer gebruikt. Opmerkingen en gehalten zijn dan eveneens van belang bij het gebruik als ruwvoer. Aparte aandacht verdienen de grondstoffen waarvan de productiestroom als mengvoer en als ruwvoer verschillend is, of die niet in mengvoerders worden verwerkt.

Tabel II.4.5. Indicatie van het aandeel van ruwvoerders in het dieet van vee. De percentages geven het maximum aan dat een bestanddeel kan hebben in het totale voer van de aangegeven nutsdieren zoals opgegeven door EU (1999).

product	melkvee	mestvee	varkens	pluimvee
gras	100	100	-	-
hooi	100	100	15	-
kuilvoer (gras, maïs, klaver)	100	100	15	-
luzerne en klaver	40	40	15	-
peulvruchten	20	20	40	30
raapzaad	-	35	15	-
kool	35	35	15	5
knollen (aardappelen, koolraap, voederbiet, suikerbietpulp)	30	60	60	20
suikerbietloof	30	30	25	-
vruchtenpulp (o.a. appel)	10	30	-	-
stro	20	50	-	-

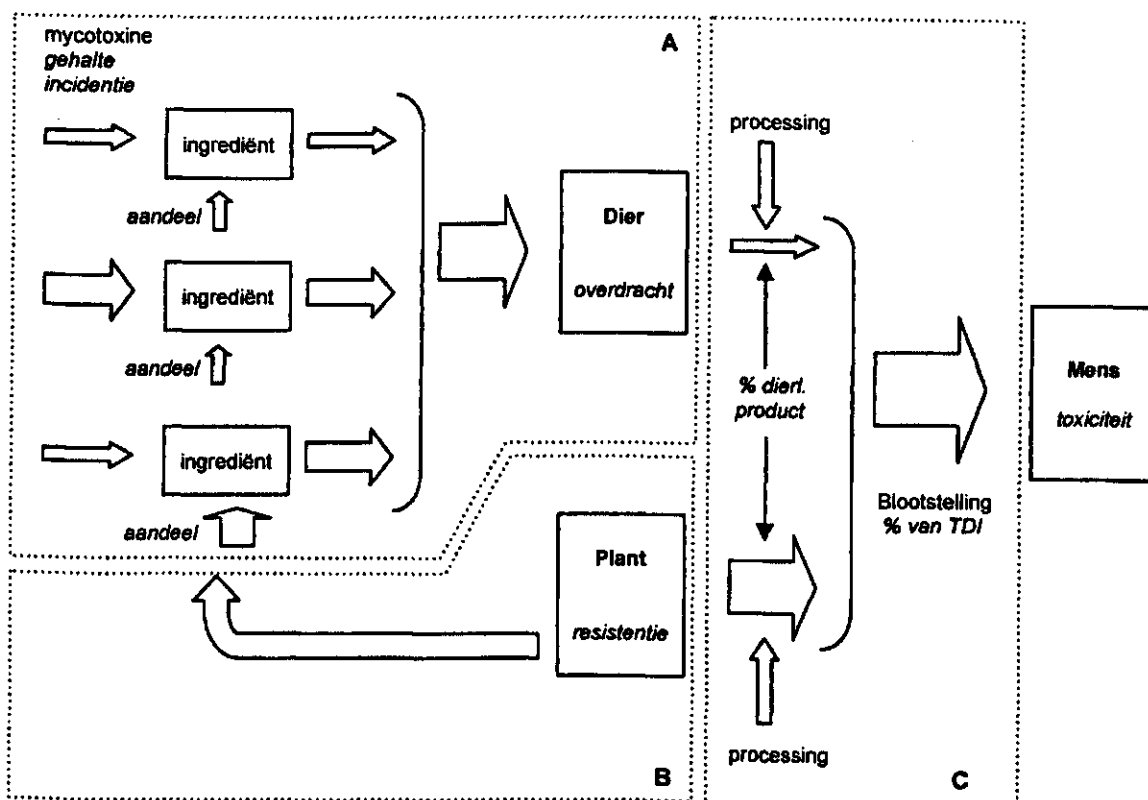
II.5 Risico beoordeling

II.5.1 HACCP

Het kwaliteitssysteem Hazard Analysis en Critical Control Points (HACCP) is vooral in gebruik in de levensmiddelensector. In de diervoederindustrie is al circa 10 jaar een GMP benadering in gebruik, waaraan in de periode 2000-2001 de HACCP benadering is toegevoegd (GMP+; Heidenreich, 2000; Hartog, 2001). De HACCP benadering bestaat uit zeven stappen:

- ① gevaar analyse (hazards): identificatie van gevaren en inschatting van kansen en potentieel
- ② vaststellen van kritische punten (critical control points)
- ③ vaststellen van criteria (limieten of normen) te gebruiken bij de monitoring
- ④ voortgaande monitoring van de kritische controle punten
- ⑤ vaststellen van acties bij limietoverschrijding
- ⑥ controle van de implementatie van het HACCP programma
- ⑦ vastleggen van alle data

Het is opvallend dat in de voedingssector HACCP veel wordt toegepast in plaats van de ISO 9000 serie. Met name in de nieuwe versie 9000:2000 kent ISO een procesbenadering en verder valt er een tendens te bespeuren dat kwaliteitssystemen meer naar elkaar toe groeien. Er is mogelijk toch een belangrijke reden aan te geven voor de keuze voor HACCP. In de meeste bedrijfstakken veranderen halffabrikaten niet nadat ze zijn geproduceerd. Producten als assen, bouten of koperdraad veranderen niet tussen het moment van productie en het moment dat het eindproduct waarin ze zijn verwerkt daadwerkelijk in gebruik wordt genomen. Controle hoeft dus slechts éénmalig te worden uitgevoerd en dan liefst zo kort mogelijk na productie. Dit vereist vanzelfsprekend een ketenbenadering, maar wel een andere keten dan bij levende producten. De HACCP benadering staat toe om op elk punt in het proces een kritisch controlepunt vast te stellen en controles uit te voeren of te herhalen. Dit is herkenbaar in de normstelling. Een goed uitgewerkte norm zoals voor AFB1 kent zowel limieten voor de grondstoffen als voor de uiteindelijke mengvoeders. Er moet dus controle in beide fasen van het productieproces plaats vinden. Diervoederfabrikant NUTRECO is begonnen in het kader van HACCP programma's om grondstoffen reeds in het land van herkomst te keuren. Het programma voor tapioca uit Thailand is inmiddels operationeel (NUTRECO mondelinge mededeling, 2001). De uitvoering van dit programma neemt niet weg dat in Nederland nog een ingangscntrole moet plaatsvinden, omdat tijdens de zeereis een uitbundige schimmelmenging en daarmee productie van mycotoxinen kan plaatsvinden.



Figuur II.5.1. Model van de productieketen van humane voeding gericht op de parameters (in *cursief* die van invloed zijn op de aanwezigheid van mycotoxines. De omvang van de pijlen is een indicatie voor de bijdrage van de proceselementen. Bij een laag aandeel van een diervoedergrondstof en een laag gehalte en/of frequentie van een toxine is de bijdrage laag. Bij een hoog aandeel maar lage aanwezigheid kan er toch een substantiele bijdrage zijn.

Verskillende stappen uit de HACCP benadering zijn in deze studie al aan de orde geweest of kunnen nader worden uitgewerkt. Stap ① (vaststellen van criteria) is voor een deel al uitgevoerd door de overheid en stap ② (monitoring) wordt uitgevoerd door overheid en bedrijven en is gerapporteerd in hoofdstuk II.4. In de nu volgende paragrafen zal een hazard analysis (stap ③) worden uitgevoerd met elementen uit de Failure Mode and Effect Analysis (FMEA), zullen kritische punten (stap ④) worden aangegeven, en zal nader worden ingegaan op actiegrenzen (stap ⑤).

II.5.2 Risico-analyse

De actuele blootstelling van de mens aan mycotoxinen bestaat uit een bijdrage vanuit dierlijke producten en vanuit plantaardige producten. De bijdrage uit de dierproductieketen is ingewikkeld: het dier heeft een inname die bepaald wordt door het aandeel van de verschillende grondstoffen in het voedselpakket en door de aanwezigheid van mycotoxinen daarin (gehalte en frequentie). De toxinen worden geproduceerd door verschillende schimmels die ieder een voorkeur hebben voor groei op bepaalde gewassen. In het dier vindt metabolisering, orgaanverdeling en uitscheiding plaats (overdracht). Een model waarin de genoemde parameters worden vermeld staat weergegeven in figuur II.5.1.

Een risico beoordeling beoogt een indicatie te geven van het totale risico van de verschillende mycotoxinen met inachtneming van de relevante parameters. Zoals reeds eerder aangegeven (hoofdstuk II.1) kan er onderscheid gemaakt worden tussen "hazard" en "risk". Hoewel in een veel toegepaste techniek voor risico-analyse, de Failure Mode and Effect Analyse (FMEA, zie o.a. van Ool,

1997) wordt gesproken over detectiekans, foutkans en effect, kiezen we hier voor een aparte indicatie van het effect: de humane toxiciteit wordt niet in de analyse betrokken maar als externe parameter gebruikt, omdat een numerieke weergave onvoldoende de toxiciteitsaspecten weergeeft. De risico-analyse zal dus vooral een aanduiding van "hazard" geven. Daarnaast zal het aandeel dierlijk product in de totale blootstelling (figuur II.5.1: deel C) ook apart worden weergegeven. Bij de dierlijke producten (figuur II.5.1: deel A) gaat het vooral om de analyse van de bronnen. In de analyse moet dus een uitsplitsing plaats vinden per mycotoxine over de mogelijke grondstoffen. Vanuit hoofdstuk II.4 zijn gegevens beschikbaar voor 11 mycotoxinen verdeeld over een aantal grondstoffen (mogelijke gastheergewassen voor de schimmels). In termen van de FMEA worden de parameters detectiekans, foutkans en effect vertaald in:

- ◆ detectiekans: gehalte (hoofdstuk II.4)
- ◆ foutkans: incidentie (hoofdstuk II.4), aandeel (hoofdstuk II.4) en overdracht (hoofdstuk II.3)
- ◆ impact of gevolg: toxiciteit als a-posteriori externe factor (hoofdstuk II.1)

Voor elk van deze aspecten is een schaal opgesteld. Het maximum van deze schaal bepaalt het aandeel van het aspect op het uiteindelijke risico-getal. Voor vier van de vijf aspecten is een maximum van 10 gesteld. Voor gehalten is gekozen voor een maximum van 5, omdat acuut optreden van dierziektes leidt tot acties om de dieren uit het productieproces te halen. De hier gepresenteerde risico-beoordeling is gericht op humane effecten. De resulterende risico-getallen zijn gevoelig voor de schaalkeuzes. De getallen geven daarom geen absolute informatie, maar geven de rangorde aan voor het stellen van prioriteiten. De volledige risico-analyse voor negen mycotoxinen in mengvoeders voor vier typen vee staat weergegeven in bijlage 5. De conclusie staat in tabel II.5.1.

Uit de risico-beoordeling kunnen een paar duidelijke conclusies getrokken worden. De granen en maïs vormen een risico-bestanddeel. Dit wordt vooral veroorzaakt door hun relatief grote aandeel in de mengvoeders, maar ook door het frequent voorkomen van sommige mycotoxinen. Daarnaast zijn de losstaande gevallen van AFB1 in kokos en ZEN in soja belangrijk. Zowel de aanvoerketens in de EU (tarwe, maïs) als buiten de EU (maïs, kokos, soja) verdienen nadere aandacht. Het lage aandeel van OTA in de tabel voor melkvee wordt veroorzaakt door de vrijwel volledige metabolisering van OTA in volwassen runderen. Het risico van OTA is via varkens veel belangrijker. De aflatoxines komen in dermate lage gehalten voor dat ook hier geen hoge bijdrage uit de dierketen komt.

Met deze analyse is een eerste aanduiding ontstaan van stap ① van een HACCP die tot een verbetering van de monitoring in stap ④ kan leiden.

Tabel II.5.1. Samengevatte gegevens van een aantal mycotoxines weergegeven in een risico-getal dat een berekend voorkomen in dierlijke producten aangeeft, met een aanduiding van de humane toxiciteit. De scores bij "berekend voorkomen in dierlijk product" zijn de vermenigvuldiging van de scores voor maximum gevonden gehalten (tabel II.4.1), incidentie (tabel II.4.2), aandeel van ingrediënt (samengevat uit tabel II.4.3 en II.4.4) en overdracht (tabel II.3.1). Zie bijlage 5 voor de basisberekeningen.

Stof	Berekend voorkomen in dierlijk product			Toxiciteit
	melkvee	varkens	pluimvee	
CPA	400: mais,	300: mais	600: mais	?
OTA	40: mais	240: mais, 32: tarwe	480: mais, 40: tarwe	+++
DON	120: tarwe, 120: mais	240: tarwe, 90: mais	300: tarwe, 180: mais	++
T-2 en HT-2	200: mais	150: mais, 40: tarwe	300: mais, 50: tarwe	+++
ZEN	100: tarwe, 40: mais	200: tarwe, 60: gerst	250: tarwe, 60: mais, soja	+
CIT	180: mais	135: mais 108: gerst	270: mais, 45: tarwe	++
FB1	100: mais	75: mais	150: mais	+
AFB1	64: mais, 40: kokos	48: mais	96: mais	+++
AFM1	112: mais, 70: kokos			+++
NIV	60: mais	45: mais	90: mais, 30: tarwe	++
SMC	12: tarwe	9: tarwe	18: tarwe	++
DAS				++
Patuline				++
MON				?
Ergotamine				?

De nu gepresenteerde risico-beoordeling is gebaseerd op aanwezige gegevens, en zegt niets over de gegevens die nog ontbreken. Deze moeten gehaald worden uit de lege plekken in de verschillende tabellen. Samengevat leidt dat tot de volgende aanvullingen:

Van een aantal grondstoffen in mengvoeders zijn geen of vrijwel geen gegevens voorhanden. Dit betreft knollen (aardappelen, bieten), raapzaad en molasse.

Het effect van inkuilen is nauwelijks bekend. Mycotoxine gehalten van gras, mais en klaver na inkuilen zijn belangrijke parameters.

Knollen (naast aardappel ook voederbiet en suikerbietpulp), luzerne, suikerbietloof en vruchtenpulp zijn belangrijke ruwvoedermiddelen. Gehaltes en incidenties van mycotoxinen zijn niet bekend.

Incidentele situaties: Fumonisines kunnen in granen verwacht worden, maar er zijn geen gegevens over; ZEN in soja kent in een deel van de partijen een hoge incidentie; ZEN komt met een relatief hoog residue niveau voor in eieren; de halfwaardetijd van OTA in humaan bloedserum is hoog.

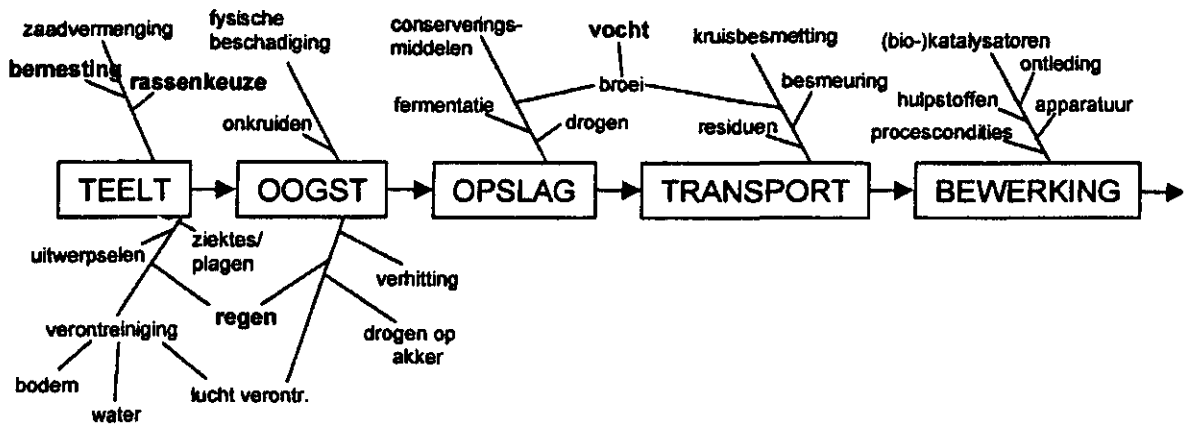
De parameters voor overdracht en blootstelling zijn in een aantal gevallen zeer ruwe schattingen. Meer nauwkeurige gegevens zijn noodzakelijk.

De meeste toxiciteitsgegevens zijn onvolledig. Bij blootstelling zowel via plantaardige als via dierlijke producten moeten waarden als TDI's kunnen worden afgeleid.

Daarnaast zijn er voor AFB1 en voor DON, ieder in vier grondstoffen, gehalten gevonden die gestelde normen overschrijden (tabel II.4.1).

11.5.3 Oorzaak- en effect-analyse

Het optreden van ongewenste contaminaties wordt veroorzaakt door een aantal factoren (Breitbarth et al., 1999; Blonk et al., 2000). De belangrijkste hoofdoorzaken liggen op het gebied van teelt van de (plantaardige) grondstoffen, oogst, transport, opslag en bewerking. Deze hoofdoorzaken lopen feitelijk parallel met de grote stappen in de productieketen. Het is dus mogelijk om oorzaak-gevolgdiagrammen (visgraatdiagrammen) te maken die gericht zijn op zowel de hoofdgroepen als op het proces.



Figuur 11.5.2. Visgraat diagram (Cause and effect analysis) van een aantal oorzaken die kunnen leiden tot verontreiniging met mycotoxinen. De factoren zijn geordend in 5 fasen van het diervoeder-productieproces.

In sommige gevallen horen factoren thuis bij verschillende hoofdoorzaken: luchtverontreiniging, broei en schimmelgroei. Sommige factoren zijn verder uit te splitsen, zoals drogen en de verschillende bronnen van verontreiniging die buiten het primaire proces liggen. Deze opsplitsing kan ook gelden voor bijvoorbeeld apparatuur. Een defect dat uitsluitend leidt tot stilstand, heeft een heel andere gevolg dan een olie lekkage die niet direct ontdekt wordt.

In het procesgeoriënteerde visgraatdiagram (figuur 11.5.2) zijn de factoren die tot verontreiniging kunnen leiden gesplitst in twee groepen: de primair binnen het proces te beïnvloeden factoren staan boven het proces afgebeeld, en de factoren waar het proces van afhankelijk is zonder directe beïnvloeding staan onder in het schema. Hiermee is duidelijk geïllustreerd dat de teelt en oogst mede onder invloed staan van klimaat en weer, terwijl de processtappen die daarna komen geen invloeden meer hebben die niet tenminste ten dele onder directe invloed staan van de proceseigenaar.

Verontreiniging door mycotoxinen is een speciale situatie van verontreinigingen in het algemeen. De oorzaken liggen vooral in de eerste stappen van teelt, oogst, opslag en transport. Tijdens de bewerking van grondstoffen tot mengvoeders kunnen mycotoxinen niet meer ontstaan (Spreeuwenberg, 2001: We don't generate mycotoxins in our process of feed production, we purchase them). De belangrijkste factoren zijn: resistentie van de planten tegen schimmelgroei, vocht tijdens groei (regen) en opslag/transport, beschadiging van zaad (kneuzing, insektenvraat), bemesting en het voorkomen van besmetting (Shetty en Bhat, 1997; Osman et al., 1999; Knight et al., 2001). Er is in Nederland een tendens te bespeuren dat gebruikte maïsvelden niet worden omgeploegd voordat het veld opnieuw wordt gebruikt. In combinatie met toenemende regenval en mestinjectie in uitsluitend het bovenste deel van de bodem, leidt dit tot een gunstiger wordend groei-klimaat voor bodemschimmels, zoals *Fusarium*. Deze factoren verhogen het belang van controle van ruwvoeders, die lokaal worden verbouwd. De kritische controle punten (stap ②) zijn de oogst, begin en einde opslag en einde transport, afhankelijk van het betreffende mycotoxine zoals reeds geconcludeerd in de risico-analyse (stap ①).

II.5.4 Actiegrenzen

Vaak wordt in het kader van een borgingssysteem voor voedingsveiligheid slechts de vraag gesteld hoeveel overschrijdingen optreden voor stoffen waar een norm voor bestaat. Hier zit de gedachte achter dat alle steekproeven die niet de norm overschrijden en dus niet afgekeurd hoeven te worden daarmee automatisch goedgekeurd worden. Er wordt dan in de praktijk geen actie ondernomen bij monsters die met hun gehalte dicht onder de norm zitten. De groeiende toepassing van de HACCP principes in de diervoedersector zal overigens moeten leiden tot het vaststellen van actiegrenzen en van bijbehorende acties als de grenzen worden overschreden (stap ③ en ④).

Wanneer slechts wordt aangegeven hoeveel monsters in totaal zijn gemeten en welk deel daarvan de norm overschreden heeft, zijn hieruit geen gegevens af te leiden over het aantal monsters dat een gehalte heeft dicht tegen de normwaarde, of het aandeel monsters met meer dan de helft van de norm. Met andere woorden, tolerantie- en actiegrenzen zijn in deze gevallen in de praktijk niet te hanteren.

De aanwezigheid van de gegevens uit het RVV survey programma voor gehalten mycotoxinen in diervoedingredienten maakt het mogelijk om een nadere analyse te maken van de verdeling onder en boven een norm of richtwaarde. In verschillende product/contaminant combinaties werden gehalten gemeten die een nadere analyse ten opzichte van een actiegrens en een norm mogelijk maken of zouden maken als er een geldende norm zou zijn. De gehalten AFB1 in kokosproducten vereisen al een voortgaande bewaking vanwege normoverschrijding. De gehalten DON in tarwe zijn allen lager dan 50 % van de PDV norm voor graan(producten) voor mengvoeders voor overig vee, in mais wordt een 50 % grens wel overschreden (van Raamsdonk, 2001). De incidentie van AFB1 in zonnebloem, van DON in citrus, van OTA in kokos en van ZEN in tarwe en soja vragen wel nader aandacht, ook al is er geen norm beschikbaar om een actielimiet te kunnen vaststellen.

II.6 Decontaminatie

Het gebruik van decontaminatieprocessen kan mogelijk een oplossing bieden om met mycotoxinen besmette voedingsmiddelen geschikt te maken voor consumptie door mens en dier. Met name voor aflatoxines zijn een groot aantal methodes ontwikkeld, variërend van selectieve verwijdering, bestraling met UV licht, behandeling met chemische stoffen of microorganismen. Selectieve verwijdering van bv besmette pinda's kan plaatsvinden op basis van veranderde gewichten of kleur, maar is alleen interessant wanneer slechts een klein gedeelte van de partij besmet is. Het is van groot belang dat de verwijderde, relatief hoog besmette producten niet opnieuw worden gebruikt voor bv veevoeders. Behandeling met UV-licht lijkt ook mogelijk maar is waarschijnlijk niet geschikt voor grote partijen.

II.6.1 Ammoniering

De meest effectieve manier om aflatoxines te verwijderen is ongetwijfeld chemische decontaminatie, en dan met name de behandeling met ammoniak. In de VS is deze procedure in een aantal staten toegestaan, maar van een algemene acceptatie is voorlopig geen sprake. In Europa wordt de behandeling met ammoniak bij hoge temperatuur en druk door een aantal bedrijven in Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk op een commercieel rendabele wijze toegepast. Daarnaast wordt dit proces ook in Senegal gebruikt, waarna de gedecontamineerde producten naar Europa worden uitgevoerd. Over de officiële acceptatie door de EU bestaat grote onduidelijkheid. Onderzoek, waaronder een door het RIKILT gecoördineerd Europees project, heeft aangetoond dat deze behandeling zeer effectief kan zijn en kan leiden tot afbraak van meer dan 99% van de aanwezige aflatoxines (Park 1993, Hoogenboom *et al.* 2001a). De daarbij ontstane afbraakproducten binden grotendeels aan de bestanddelen van het voedermiddel en lijken daardoor niet langer te worden opgenomen in het maag-darmkanaal. Als gevolg daarvan worden ook de gehalten van aflatoxine M₁ in de melk van runderen sterk gereduceerd,

al lijkt de relatieve verhouding M_1/B_1 iets toe te nemen. Residugehaltes in vlees en organen nemen eveneens sterk af. Toxicologische testen, zowel *in vitro* als *in vivo*, wijzen eveneens op een sterke reductie van de toxiciteit en daarmee de gevormde afbraakproducten van aflatoxines (Neil et al. 2001, Hoogenboom et al. 2001b). Op basis van deze resultaten kan daarom geconcludeerd worden dat ammoniëring leidt tot een relatief veilig produkt.

Daarentegen moet bedacht worden dat de uitgangsprодукten zelf niet acceptabel zouden zijn voor dierlijke consumptie en dat er dus niet zozeer gekeken moet worden naar de afname van de toxiciteit, maar puur naar de resterende toxiciteit van de ontstane produkten. Dit laatste levert grote problemen op omdat de identiteit van de gevormde produkten onbekend is, en deze dus niet op grote schaal kunnen worden getest op hun veiligheid. Studies zijn daardoor beperkt tot gecontamineerd voer of extracten van dat voer. Dat met name bij dierproeven daarmee de gewenste gevoeligheid niet gehaald wordt, blijkt al uit het feit dat het resterende aflatoxine (<1%) niet langer leidt tot negatieve effecten. Toch zijn er aanwijzingen dat ook gedecontamineerd voer bij ratten wel degelijk leidt tot effecten, waarbij nog onduidelijk is of deze worden veroorzaakt door afbraakprodukten van aflatoxine of andere tijdens de behandeling gevormde produkten. Ook *in vitro* studies met extracten tonen niet éénduidig de veiligheid van de afbraakprodukten aan (Hoogenboom et al. 2001b). Een belangrijk punt daarbij is de mogelijke aanwezigheid in de besmette partijen van andere mycotoxinen, die veel minder gevoelig zijn voor een behandeling met ammoniak of waarvan de afbraakprodukten hun toxiciteit niet verliezen. Zo blijkt ammoniëring ook te werken bij fumonisine B₁, maar lijkt met name bij deze stof geen sprake van een afname van de toxiciteit van de gevormde afbraakprodukten.

Decontaminering heeft effect op de kwaliteit van diervoeders. Gedecontamineerde partijen kunnen slechts voor een gedeelte het voer voor runderen uitmaken. Bij varkens en kippen mag het zelfs niet meer dan een klein deel van dieet zijn (Fink-Gremmels, 1999). Mogelijk worden naast de mycotoxinen eveneens nutriënten omgezet.

II.6.2 Biologische decontaminatie

Eenzelfde problematiek geldt bij de biologische decontaminatie (behandeling met schimmels of bacteriën), die in veel gevallen leidt tot een gedeeltelijke afbraak. In het geval van aflatoxine B₁ kan echter één van de afbraakprodukten, het aflatoxicol, in het dier weer worden omgezet in het oorspronkelijke aflatoxine. Ook blijkt aflatoxicol zelf eveneens carcinogeen te zijn. In algemeenheid lijkt het mogelijke gebruik van deze biologische processen veelbelovend en in theorie breder van toepassing dan de meer specifieke chemische processen. Interessant daarbij is ook de mogelijkheid om dusdanige omstandigheden te creëren, dat de reeds aanwezige microorganismen zelf de aanwezige mycotoxinen gaan afbreken.

II.6.3 Detectie van behandelde partijen

Een belangrijk probleem is de detectie van behandelde partijen. Aangezien bij ammoniëring de afbraakprodukten van aflatoxines onbekend zijn, kunnen deze stoffen niet gebruikt worden om behandelde partijen te onderscheiden. Onderzoek binnen het eerder genoemde EU-project heeft wel duidelijke verschillen laten zien in de chromatografische profielen van zowel melk van koeien als ook urines van ratten gevoerd met het oorspronkelijke dan wel behandelde materiaal. Opvallend daarbij was dat in het geval van melk gebruik was gemaakt van een opzuivering met immunoaffiniteitskolommen gericht op aflatoxine M₁. Alhoewel de verschillen niet veroorzaakt lijken door afbraakprodukten van aflatoxines, maar eerder van andere voerbestanddelen, biedt dit mogelijk een aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van een specifieke detectiemethode. Een andere mogelijkheid zijn de aan voederbestanddelen gekoppelde afbraakprodukten van aflatoxines, die wellicht al dan niet na chemische behandeling m.b.v. een immunologische of chemische methode kunnen worden aangetoond.

II.6.4 Absorptieremmers

Naast decontaminatie biedt het gebruik van zogenaamde absorptieremmers een andere mogelijkheid om de opname van mycotoxinen in het maag-darmkanaal te verhinderen. Momenteel wordt er op grote schaal geadverteerd met deze producten en worden ze zeer waarschijnlijk al toegepast in veevoeders. Veelal betreft het hierbij mineralen, zoals natrium en calcium aluminiumsilicaten (bv Myco-ad en Klinofeed). Vanuit de open literatuur zijn er tot dusver nauwelijks aanwijzingen dat deze middelen in grote landbouwhuisdieren daadwerkelijk de opname van mycotoxinen uit natuurlijk besmette partijen kunnen remmen. Bovendien is het van groot belang dat niet tevens de biologische beschikbaarheid van andere voor het dier essentiële bestanddelen wordt verminderd, door absorptie. Een bijkomend risico is de besmetting van dit soort producten met dioxines, waarvoor tot dusver geen goede verklaring is. Mogelijk is er echter sprake van zeer oude bronnen, waardoor moeilijk te voorspellen valt welke partijen besmet zijn.

II.7 Analytiek

Het eerder genoemde RIVM-rapport (Jonker et al., 1999) bevat een hoofdstuk over analysemethoden, dat hier verder niet uitgebreid herhaald wordt. In principe zijn voor de behandelde mycotoxinen wel analysemethoden in de literatuur beschreven; deze zijn echter niet altijd voldoende uitgetest en gevalideerd voor de verschillende van belang zijnde substraten. Meestal gaat het om specifieke en goed kwantificeerbare DLC-, GC- of HPLC-technieken; daarnaast zijn in toenemende mate ook ELISA-technieken beschikbaar, die echter meer semi-kwantitatief zijn, geschikt voor screening. Vanwege de lagere kosten kan dat bij reguliere monitoring van groot belang zijn. Alleen voor AFB₁ en AFM₁ en voor OTA zijn gevalideerde methoden in dierlijke producten beschikbaar. Bij onderzoek naar andere mycotoxinen in dierlijke producten zal daarom aandacht gegeven moeten worden aan verdere

Tabel II.7.1. In Nederland door een aantal instituten toegepaste methoden.

Toxine	KvW	RIKILT	RIVM	TNO
Aflatoxines	multi methode LC-MS	HPLC (EEG) Immunochemie +HPLC	Immunochemie +HPLC (EEG)	Immunochemie +HPLC - FLU (EEG)
SMC	multi methode LC-MS	-	-	-
CPA	multi methode LC-MS	-	-	-
CIT	multi methode LC-MS	-	-	-
OTA	multi methode LC-MS	Immunochemie +HPLC Immunochemie (screening)	Immunochemie +HPLC	Immunochemie +HPLC
Patuline	-	-	-	HPLC -DAD
DON / NIV / DAS/ HT2 / T2	multi methode LC-MS	GC na derivatiseren Immunochemie +HPLC Immunochemie (screening)	GC-FID na derivatiseren	GC-ECD na derivatiseren
ZEN	multi methode LC-MS	Immunochemie +HPLC Immunochemie (screening)	Immunochemie +HPLC	Immunochemie +HPLC
Fumonisine	multi methode LC-MS	Immunochemie (screening)	Immunochemie +HPLC - FLU	Immunochemie +HPLC - FLU
Ergot alkaloiden	-	-	HPLC	HPLC

methode-ontwikkeling en validatie. Ook t.a.v. de analytische aspecten van de controle op mycotoxinen in veevoedergrondstoffen is meer specifieke aandacht nodig. Op de verdere concretisering van gewenste ontwikkelingen m.b.t. de analytische aspecten wordt hieronder dieper ingegaan. Het onderzoek in diervoeders is tot nu toe beperkt tot het incidenteel meten van slechts enkele mycotoxinen (aflatoxinen, OTA, ZEN en DON). Voor het snel en semi-kwantitatief aantonen van mycotoxinen zijn diverse screeningsmethoden commercieel verkrijgbaar. Deze methoden, meestal

Tabel II.8.1. Overzicht van de belangrijkste effecten van mycotoxines op de diergezondheid.

Mycotoxine	Runderen	Een-magige dieren: varkens e.d.	Pluimvee
AFB1		Hepatotoxisch groei­vermindering immunosuppressie	Hepatotoxisch
CPA			Neurotoxisch
OTA		Nefrotoxisch	Nefrotoxisch
DON	Pensacidose> dysbacteriose mogelijk ontstekingen	Voedselweiger­ing en braken Groeivermindering	Reductie sommige organen
NIV		Voedselweiger­ing	Voedselweiger­ing
T-2		Verminderde vruchtbaarheid Voedselweiger­ing Groeivermindering	Verminderde vruchtbaarheid Groeivermindering Reductie sommige organen
DAS	Anorexia Diarree Verminderde melkgif	Huidleasies	Voedselweiger­ing Groeivermindering
ZEN	Onvruchtbaarheid Verminderde melkgif	Verminderde vruchtbaarheid	Hepatotoxisch
FB1		Neurotoxisch groei­remming; Voedselweiger­ing Reductie sommige organen	Verhoogde sterfte Organleasies Diarree
MON			Leasies hart, hart oedeem
Patuline		neurale verschijnselen (incoördinatie, verlamming)	

bron: D'Mello et al., 1999; Fink-Gremmels, 2001

Ten slotte dient de moderne landbouw zich te realiseren dat vernieuwende plantproductie eventueel meer optimale omstandigheden voor schimmelontwikkeling/groei en daarmee toxine productie kan bewerkstelligen.

II.8.1 Slijterziekte en mycotoxinen

Slijterziekte wordt door de EU Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare (EU Sanco, "Chronic wasting in cattle", July 2001) als volgt gekarakteriseerd. Dieren worden kreupel, het zijn dieren die recent hebben gekalfd, veelal vaarsen en tweedejaars melkkoeien, dalende melkproductie, slechter wordende conditie, fertiliteit daalt, de aandoening reageert niet op conventionele therapieën. Een bedrijf is een slijtersbedrijf, wanneer >20% van de dieren bovenstaande verschijnselen vertonen. In genoemd rapport onder andere geconcludeerd dat er niet een eenduidige omschrijving van "slijters" bestaat, die klinische afwijkingen zijn te variabel en dat er geen link is naar de vaccinatie met het IBR marker vaccin.

Verder vermeldt het rapport dat geen onderzoek is gedaan naar de genetische achtergrond van de dieren en naar de relatie slijterziekte en mycotoxinen.

In het Tijdschrift voor Diergeneeskunde, maart 2001, schrijft J. Fink-Gremmels "dat de op slijterbedrijven gevonden ziektebeelden een sterke mate van overeenkomst hebben met het symptomencomplex zoals wordt veroorzaakt door mycotoxinen. Daarom lijkt het mij niet onwaarschijnlijk dat mycotoxinen een rol hebben gespeeld in deze problematiek".

Verder "Mycotoxinen hebben vele gezichten: zij liggen ook vaak ten grondslag aan secundaire aandoeningen. Indien de pensflora is aangetast, kunnen secundaire intestinale infecties ontstaan ten gevolge van schimmelspecies, die normalitair niet automatisch tot systemische ziekten leiden. Een voorbeeld hiervan is aspergillose, bij runderen voornamelijk door *Aspergillus fumigatus* veroorzaakt. Deze schimmel presenteert zich bij runderen in het darmkanaal, het longweefsel, de lever, het uierweefsel en de uterus (in geval van dracht leidt dit tot abortus). De door *A. fumigatus* geproduceerde stof gliotoxine is reeds eerder in dit hoofdstuk genoemd.

In het verslag van het Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare wordt geconstateerd

Tabel II.8.2. Tolerantie gehalten in voer per mycotoxine per diersoort.

Mycotoxine	Runderen	Varkens	Pluimvee	Overig
OTA		Granen end : meerdere weken <200 mcg/kg		
AFB1		Granen, sojabonen, noten, oliezaden <> 1000 mcg/kg en chronische blootstelling		
CPA			Mais, pinda's > 10 mg/kg	
DON	Granen: 10 mg/kg gerst: 15 mg/kg ²⁾	Granen: 5 mg/kg 1 mg/kg voer ³⁾ (braken > 12 mg/kg)	Granen: 10 mg/kg	tarwe voor eenden: 6 mg/kg
DON+ ZEN			3+0.6 mg/kg voer ¹⁾	
NIV				
T-2		0,5 mg/kg voer ³⁾		
DAS				
ZEN	2000 mg/kg	0,2 -0,4 mcg/kg voer	300 mg/kg	Schapen: 3 mg/kg/ voer
ZEN+NIV		1.8+6.9 mg/kg voer ⁴⁾		
FB1	400 mg /kg	0.1-10 mg/kg/ voer		6 mg/kg voor paarden (Fumonisins erg lage biologische beschikbaarheid , 1%)
MON			50 mg/kg voer ⁵⁾	

1): kuikens en leghennen; 2): melkkoeien; 3): biggen; 4): dragende zeugen; 5) kuikens.
bron: D'Mello et al., 1999.; J. Fink-Gremmels, 2001

dat er momenteel geen boerderijen meer bekend zijn waar de slijtersziekte endemisch is en worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek als het probleem zich weer voor mocht doen. Bij deze aanbevelingen zijn onderzoeksvorstellen die er op gericht zijn om ook de mogelijke relatie met toxische stoffen in de voeding van het dier na te gaan, dus impliciet worden mycotoxinen hier in betrokken.

Gezien de snelle verdwijning van mogelijk vroeger in de diervoeding aanwezige residuen van mycotoxinen en het vrijwel ontbreken van methoden waarmee blootstelling aan mycotoxinen in een later stadium ondubbelzinnig kan worden vastgesteld, moet worden geconstateerd dat het niet goed mogelijk is om achteraf vast te stellen of mycotoxinen bij de slijtersproblematiek een rol hebben gespeeld. Op dit moment zijn er geen officieel gepubliceerde gegevens over het optreden van slijtersziekte in Nederland. Er is echter geen aanleiding om te veronderstellen dat een dergelijk probleem zonder aanleiding verdwijnt. Vanwege het feit dat een mogelijk effect van mycotoxinen ook niet kan worden uitgesloten, is aandacht voor deze mogelijkheid gewenst. De aanbevelingen van het SCAHAW kunnen i.h.a. als richtsnoer dienen.

III Individuele dossiers

III.1 Aflatoxine B1

Aflatoxinen zijn de meest bekende mycotoxinen, die ook het verst in normstelling en controles in veevoer en dierlijke producten zijn betrokken. Het gaat over stofwisselingsproducten van vooral de schimmel *Aspergillus flavus* (vandaar de naam) en ook andere *Aspergillus*-soorten, met name *A. parasiticus*. Deze schimmels groeien vooral in warme, (sub)tropische omstandigheden, in o.a. maïs, aardnoten, noten en oliehoudende zaden.

Het gaat over een groep van nauw verwante stoffen (cumarine-derivaten) waarvan de meest bekende zijn aflatoxine B₁, B₂, G₁, G₂ en voor wat betreft de residuen in dierlijke producten ook de uit de meest voorkomende vorm B₁ de in het dierlijk organisme hieruit door hydroxylering gevormde metaboliet M₁. Daarnaast komt ook de M₂-vorm voor en er is ook een melding over een M₄-vorm. Ook andere metabolieten komen voor, die soms ook nog toxicologisch zeer relevant kunnen zijn, zoals aflatoxicol. Aflatoxinen zijn tamelijk stabiel en verdwijnen niet door verhitting of dergelijke verwerkingsprocessen. Vanwege de genotoxische carcinogeniteit van aflatoxinen kan geen veilige dosis worden aangegeven. De normstelling in voedingsmiddelen is gebaseerd op het principe dat de gehalten zo laag mogelijk dienen te zijn voor de mens (ALARA-principe). Er zijn Europees geharmoniseerde normen opgesteld voor AFB in granen en aardnoten en AFM in melk.

Toxiciteit

Aflatoxine B1 is na orale toediening aan proefdieren in hoge mate acut toxisch (orale LD₅₀-waarde 6 mg/kg lichaamsgewicht; Terao, 1983).

In 1993 werd door de "International Agency for Research on Cancer" (IARC) van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) vastgesteld dat mengsels van aflatoxinen zowel bij proefdieren als bij de mens kankerverwekkend (of carcinogeen) zijn (IARC, 1993a). Er ontstaan met name goed- en kwaadaardige tumoren in de lever. Bij ratten zijn ook niertumoren gezien. Muizen zijn veel minder gevoelig voor de carcinogene werking van aflatoxinen dan ratten. Ten aanzien van de carcinogene werking van aflatoxinen bij de mens tekent IARC aan dat niet alleen deze stoffen maar ook hepatitis B infecties in belangrijke mate bijdragen aan het ontstaan van levertumoren. Hepatitis B infecties zijn endemisch in gebieden waar het verband tussen blootstelling aan aflatoxinen en het ontstaan van levertumoren is onderzocht (IARC, 1993a). Recent is bevestigd dat hepatitis B infecties inderdaad een belangrijke risicofactor zijn (Omer, 2001).

De carcinogeniteit van aflatoxinen komt tot stand via een genotoxisch mechanisme, waarbij schade ontstaat aan het genetische materiaal (DNA) in de cel door directe interactie van het mycotoxine met het DNA-molecuul. Inherent aan dit werkingsmechanisme is dat er geen veilige drempeldosis kan worden vastgesteld waaronder geen toxiciteit meer optreedt. Zelfs bij extreem lage doseringen kunnen dus tumoren geïnduceerd worden.

De twee toxicologisch meest onderzochte aflatoxinen zijn aflatoxine M1 (AFM1) en aflatoxine B1 (AFB1). AFM1 is een metaboliet van AFB1. AFB1 is één van de meest potente carcinogene stoffen die bekend zijn. Door de "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives" (JECFA) is vastgesteld dat de carcinogene werking van AFB1 bij de rat ongeveer 10x sterker is dan die van AFM1 (JECFA, 2001). De *in vitro* genotoxiciteit (d.w.z. het vermogen om bij bacteriën of bij geïsoleerde zoogdier- of humane cellen DNA-schade te genereren) van AFM1 is in een aantal testsystemen vergelijkbaar met die van AFB1, maar in een aantal andere testsystemen een factor 2 tot 6 lager (JECFA, 2001). Van AFB1 is bekend dat het ook *in vivo* (d.w.z. in intacte proefdieren) genotoxisch is, maar de *in vivo* genotoxiciteit van AFM1 is minder goed onderzocht dan die van AFB1 (IARC, 1993a).

AFB2 is niet uitgebreid onderzocht. Er zijn berichten dat AFB2 *in vitro* en *in vivo* genotoxisch is na omzetting in AFB1 (IARC, 1993a). Ook aflatoxine G1 (AFG1) is genotoxisch *in vitro* en *in vivo* (IARC, 1993a).

Volgens IARC (1993a) is er bij de mens voldoende bewijs voor de carcinogeniteit van AFB1. Mogelijk is ook AFM1 carcinogeen bij de mens. Bij proefdieren is er voldoende bewijs voor de carcinogeniteit van AFB1, AFM1 en AFG1, en beperkt bewijs voor de carcinogeniteit van aflatoxine B2 (AFB2). Er is bij proefdieren onvoldoende bewijs voor de carcinogeniteit van AFG2 (IARC, 1993a).

AFB1 heeft een schadelijk effect op lever (hepatotoxiciteit) en nieren (nefrotoxiciteit) en onderdrukt de immunologische afweer bij proefdieren (IARC, 1993a). Reproductietoxiciteit (d.w.z. nadelige effecten op de ongeboren vrucht en de voortplanting) wordt in de literatuur niet vermeld.

Een maat voor de carcinogene potentie van stoffen is de zogenaamde TD₅₀. De TD₅₀ is de dosering waarbij tumoren voorkomen in de helft van het aantal onderzochte dieren aan het eind van een periode van levenslange blootstelling. Hoe lager de TD₅₀ hoe potenter de carcinogene werking van een stof (Krewsky et al., 1990). Voor AFB1 geldt bij ratten een TD₅₀ van 0,0032 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database).

Aangezien aflatoxinen (verdacht of bewezen) genotoxische carcinogeen zijn, kan geen norm worden vastgesteld met betrekking tot de inname die voor mensen veilig zou zijn.

Blootstelling

In de Europese SCOOP studie (1997) zijn schattingen van de inname van aflatoxinen gemaakt die sterk variëren door methodologische problemen. De gemiddelde bijdrage vanuit pinda's en pindaproducten werd door Nederland geschat op 4,8 ng/p/d voor AFB1. Schattingen van de bijdrage vanuit andere relevante producten (noten, gedroogde vijgen, specerijen, granen) zijn nationaal op 14,5 ng/persoon/dag geschat, maar zijn erg onzeker. De schattingen van andere landen voor de bijdrage vanuit plantaardige producten variëren sterk (tussen 77 ng volgens Frankrijk en ca 2 ng volgens Duitsland en Engeland. In de context van de bijdragen van andere landen bezien lijkt het niet waarschijnlijk dat de totale gemiddelde inname van AFB1 per persoon per dag belangrijk hoger is dan 10 ng. Veel hangt af van de feitelijke gehalten in een belangrijk consumptieproduct als graan. Een betrouwbaar gemiddeld gehalte voor Europa is hiervoor niet beschikbaar omdat in onderzoeken de detectiegrens slechts zelden wordt overschreden. Voor aflatoxine M1 is de blootstelling vanwege de adequate monitoring van melk beter in te schatten en kan de gemiddelde inname op ca 2-4 ng/dag worden berekend, op basis van een gemiddeld gehalte AFM1 in melk van ca 0,01 ng/g.

In recent duplicaatvoedingenonderzoek (mond. med. Van Egmond) zijn voor AFB1 in omstreeks de helft van de monsters gehalten gevonden (LOD varieerde tussen <5 en 26 ng/kg) en voor AFM1 geen goed kwantificeerbare gehalten (tussen <7 en <24 ng/kg); dit wijst op een gemiddelde dagelijkse inname in de grootte-orde van hoogstens enkele tientallen ng voor AFB1 en een lagere hoeveelheid voor AFM1. Aangenomen mag worden dat de andere aflatoxinen (B2, G1 en G2) een met AFB1 vergelijkbare bijdrage aan de inname leveren.

In 1997 schatte de JECFA de gemiddelde inname van aflatoxinen in Europa op 19 ng per persoon per dag. In een recente JECFA-evaluatie (feb. 2001) wordt voor AFM1 een gemiddelde dagelijkse inname geschat voor Europa van 6,8 ng, op basis van een wat hoger gemiddeld gehalte aan AFM1 in melk dan in Nederland voorkomt, namelijk 0,023 ng/g.

Op basis van deze (voor AFB1 nog steeds wat onzekere) gegevens kan gesteld worden dat de inname van aflatoxinen in de huidige Nederlandse situatie gemiddeld grotendeels (voor ca 80-90%) via de plantaardige sector plaats vindt en overigens sterk afhankelijk is van de inname van pinda's en noten en andere voor aflatoxinen risicovolle producten. Voor kinderen kan de bijdrage van AFM1 via melk relatief hoger zijn. Deze gemiddeld lage blootstelling aan AFM1 via dierlijke producten is voor een belangrijk deel te danken aan de inspanningen om het AFM1-gehalte in melk te beheersen. De bijdrage van AFB1 en andere metabolieten vanuit andere dierlijke producten (vlees en eieren) is

onvoldoende bekend, maar waarschijnlijk belangrijk lager dan die van AFM1 in melk (op basis van de overdrachtgegevens voor vlees en eieren waarschijnlijk in de grootte-orde van minder dan 2% t.o.v. de bijdrage vanuit melk). Ook als rekening wordt gehouden met de mogelijkheid dat de bijdrage vanuit vlees en eieren vooral in de vorm van het sterker carcinogene AFB1 is, is deze bijdrage toch veel kleiner dan die vanuit melk.

Overdracht

Het metabolisme van aflatoxine door het dier en de residuen die in dierlijke producten worden gevonden zijn voor het eerst in een overzicht behandeld door Rodricks en Stoloff (1977). Aflatoxine wordt na opname in het dier voor een groot deel redelijk snel uitgescheiden, maar voor een deel vindt enige concentratie en omzetting van AFB1 naar AFM1 plaats in de lever. Dass en Arora (1989) melden in een studie met een dosering gedurende 35 dagen van radioactief gelabeld AFB1 in het voer van melkgeiten dat in 24 uur 13% en 17,5% hiervan werden uitgescheiden via urine resp. faeces, en 0,5% via de melk, terwijl in lever en nier een retentie van de dosering van resp. 37% en 8,3% werd gevonden. Andere studies melden ook wel enige concentratie in lever en nier, maar toch beduidend minder. Op de overdracht naar melk en eieren, organen en spiervlees wordt hieronder verder ingegaan.

Betrouwbare overdrachtsstudies zijn vooral voor de melk gedaan, en het is goed gedocumenteerd dat de carry-over bij melkgevende koeien van AFB1 naar AFM1 kan variëren tussen ca 1 en 6% (berekend als relatie tussen de totale dosis in het voer resp. het deel hiervan dat in de vorm AFM1 wordt teruggevonden in de melk). Ook is aangetoond dat de overdracht naar melk hoger is bij lagere concentraties AFB1 in het voer en bij hoog producerende dieren. Er zijn ook studies die wijzen op de mogelijkheid om de toxiciteit voor het dier en de overdracht van residuen naar het dierlijk product te verminderen door het toevoegen van absorbentia.

In het algemeen overheerst de indruk dat de overdracht van AFB1 naar vlees en organen veel minder belangrijk is. Bij proeven met hoge doseringen zijn echter soms wel residuen gevonden van AFB1 en soms ook AFM1 in vooral lever van kalf, tot ca 5 ng/g (Stoloff, 1979), en verder ook in nier en spiervlees van varkens, konijnen en eenden (tot 80 ng/g, Maryamma, 1989). Voor runderen is ook bij hoge belasting van vleesstieren echter geen meetbaar gehalte aan AFB1 of AFM1 gevonden (Helferich, 1986). Bij een proef met varkens die voer kregen met 500 - 800 µg/kg aan AFB1 werden residuen van AFB1 in de lever gevonden van ruim 1 µg/kg, en in spiervlees van 0,15 - 0,25 µg/kg (=ng/g) (Bononi, 1995). Als dit lineair wordt omgerekend naar het toegestane gehalte in varkensvoer van 20 ng/g, zouden residuen tot ca 0,05 ng/g in de lever en ca 0,005 ng/g in spiervlees kunnen voorkomen. Oudere publicaties geven soms zelfs hogere overdrachtswaarden aan. De resultaten van Bononi kunnen omgerekend worden tot een totale overdracht van ruim 0,1% van de in één dag opgenomen dosis naar de lever en ca 0,5% naar het spiervlees. Vanwege het feit dat aflatoxine niet accumuleert is het kwantitatieve belang van de overdracht naar vlees minder zwaarwegend dan de overdracht naar continu geproduceerde dierlijke producten zoals melk en eieren.

Micco et al. (1988) toonden bij slachtkippen en legkippen aan dat residuen van AFB1, soms ook AFM1 en met name de metaboliet aflatoxicol in vlees en organen kunnen voorkomen bij blootstelling aan AFB1 via het voer. Bij een gehalte van 50 ng/g in het voer gedurende langere tijd werd tot 0,1 ng/g AFB1 in lever gevonden en tot 1,1 ng/g aflatoxicol. Belangrijk hierbij is, dat aflatoxicol een met aflatoxine vergelijkbare toxiciteit heeft. De totale overdracht op basis van de dosering in één dag naar de hoeveelheid in kippenlever is op basis van de opgaven van Micco et al. ca 0,2%. Espada et al. (1991) vindt bij kippen ca 0,02% overdracht naar de lever. Al bij 2 dagen wachtperiode na het stoppen van de dosering is geen AFB1 meer aantoonbaar in de lever.

Aflatoxinegehalten in dierlijke producten

Het gehalte aan AFM1 in melk wordt in Nederland en in de andere EU-landen regulier bewaakt. De gehalten in Nederland zijn al sinds vele jaren gemiddeld op een niveau van 0,01 ng/g of lager en er zijn weinig uitschieters (de monitoring vindt plaats in mengmelkproducten). De norm van 0,05 ng/g in melk wordt niet overschreden, dankzij een strikte controle in diervoeders voor melkvee. In een verwerkt product als kaas vindt ongeveer een factor 4 concentratie plaats t.o.v. het gehalte in melk; in boter is het te verwachten gehalte belangrijk lager dan dat in melk, omdat aflatoxine niet in het vet concentreert, maar meer geassocieerd is met de eiwitfractie.

Er is geen reguliere controle op AFB1 of andere aflatoxines of metabolieten daarvan in andere dierlijke producten. In de VS is door Stubblefield et al. (1991) onderzoek uitgevoerd naar aflatoxine in varkenslever in productiegebieden die waarschijnlijk vrij zwaar besmet voer hadden en daarbij werd slechts in 7,5% van de gevallen AFB1 gevonden, in gehalten tot 0,24 ng/g (bij een LOD van 0,04 ng/g). Stoloff (1978) vond in eieren van kippen uit verdachte gebieden slechts in 1 van de 112 monsters AFB1, op een niveau van 0,06 ng/g in het eiwit. In varkenslever (601 monsters) vond Stoloff geen residuen. In de SCOOP inventarisatie van de EU (1997) is geen onderzoek in vlees en eieren gemeld.

Grondstoffen

De aflatoxine groep is verreweg het beste bekend van alle mycotoxinen. De meest voorkomende is B1, oplopend tot zeer hoge waarden in grondnoten (tabel II.4.1). Het algemeen beeld van voorkomen (oliehoudende zaden en maïs) wordt vanuit de huidige survey aangevuld met kokos en gierst, waar zowel redelijk hoge gehalten als een hoge incidentie worden aangetroffen.

Maïs die onder invloed van veel regen was opgegroeid heeft gemiddeld een hoger AFB1 gehalte dan maïs met normale groeiomstandigheden (14.4 vs. 2.6 µg/kg; Shetty & Bhat, 1997). Één maïs monster van de normaal opgegroeide maïs vertoonde echter een zeer hoog gehalte van 4030 µg/kg AFB1; een oorzaak werd verder niet genoemd (Shetty & Bhat, 1997). Een relatieve vochtigheid van meer dan 10 % tijdens opslag van rijst verhoogt het gehalte AFB1 van 1.3 µg/kg tot 10.4-15.7 µg/kg (Osman et al., 1999). Insectenvraat van rijstkorrels heeft eveneens een verhogend effect: tot 17.4 µg/kg (Osman et al., 1999). Aflatoxine die gevormd is in maïs tijdens de groei breekt langzaam af na inkuilen (Scudamore en Livesey, 1998).

AFB2 is in verschillende studies onderzocht in relatie tot het voorkomen van AFB1: in Argentijnse maïs (Resnik et al., 1996), in maïs en aardnoten (Urano et al., 1992), in vier Colombiaanse diervoedergrondstoffen (Céspedes en Diaz, 1997) en Braziliaanse bonen (Scussel et al., 1998). De gehalten AFB2 liepen uiteen van 5 tot 23 % van het AFB1-gehalte in maïs. In aardnoot werd een AFB2 gehalte van 10 % van het AFB1 gehalte gevonden. AFB2/AFB1 ratio's tussen 6 en 18 % werden gevonden in gierst, sojaboon, rijstmeel en katoenzaadmeel. De Braziliaanse bonen vertoonden ratio's tussen 0 en 50 %. De gehalten in Argentijnse maïs van AFB1 en AFB2 gemeten tussen 1983 en 1994 vertonen een correlatie: bij lage gehalten of afwezigheid van AFB1 werd nooit AFB2 gevonden (Resnik et al., 1996).

Voor AFB1 bestaat er een EU norm voor veevoedingrediënten (zie overzicht in van Raamsdonk 2001). De nu gevonden maximumgehalten (tabel II.4.1) voor aardnoot en maïs zijn hoger dan de norm van 200 µg/kg voor verwerking door erkende diervoederfabrikanten, en de maximumgehalten voor overige noten, peulvruchten en rijst zijn hoger dan de norm van 50 µg/kg. Als de huidige discussie over de AFB1 norm leidt tot andere limieten, zal er ook een andere afweging volgen over potentiële overschrijding.

III.2 Sterigmatocystine

SMC is een precursor in de biosynthese van AFB1 (Terao., 1983; Chu, 1991). SMC is in granen gevonden, maar ook in met schimmel geïnfecteerde harde kazen, in de bovenste lagen in gehalten van 5-600 ng/g (Northolt et al., 1980).

Toxiciteit

De stof wordt na orale toediening bij proefdieren slecht opgenomen (Terao, 1983). De acute toxiciteit van SMC bij proefdieren is gering tot matig (orale LD₅₀: 60-800 mg/kg lichaamsgewicht; Purchase & Van der Watt, 1969; Enomoto et al., 1982; Terao, 1983). De orale acute toxiciteit is bij proefdieren ongeveer 100x geringer dan die van aflatoxine B1 (Terao, 1983). Bij herhaalde toediening aan proefdieren zijn de lever en de nieren de doelwitorganen voor toxiciteit (Terao, 1983).

De genotoxiciteit van SMC is uitgebreid onderzocht. SMC is zowel *in vitro* als *in vivo* genotoxisch (Wehner et al., 1978a,b; Noda et al., 1981; Terao, 1983; Curry et al., 1984; Reddy et al., 1985; Ueda et al., 1986; Mori et al., 1984, 1986; Stetina, 1986; Ji et al., 1994). In bacteriën is aflatoxine B1 potenter genotoxisch dan SMC (Raney et al., 1992).

SMC is een potent carcinogeen in proefdieren. Bij ratten is al bij een orale dosering van ongeveer 0,02 mg/kg lichaamsgewicht een verhoogd voorkomen van kwaadaardige levertumoren geconstateerd (Purchase & Van der Watt, 1970). Bij muizen komen onder invloed van SMC in de lever en in het bruine vet zogenaamde angiosarcomen voor; dit zijn kwaadaardige vaat tumoren die bij onbehandelde muizen zeldzaam zijn (Enomoto et al., 1982). Verder worden longtumoren gezien in met SMC behandelde muizen (IARC, 1976; Xie, 1990). Voor SMC geldt bij ratten een TD₅₀ van 0,152 en bij muizen een TD₅₀ van 0,908 mg/kg lichaamsgewicht, terwijl voor AFB1 bij ratten een veel lagere TD₅₀ geldt van 0,0032 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database). In proefdieren is de carcinogene werking van sterigmatocystine dus beduidend minder potent dan die van AFB1.

Er zijn geen gegevens over de reproductietoxiciteit van SMC.

Aangezien sterigmatocystine een genotoxisch carcinogeen is, kan geen norm worden vastgesteld met betrekking tot de inname die voor mensen veilig zou zijn.

Blootstelling

Er zijn geen gegevens over de blootstelling van de mens aan sterigmatocystine gevonden.

Overdracht

De mogelijke overdracht vanuit veevoer naar melk is onderzocht in Nederland (van Egmond et al., 1978); bij een dosering van ca 10 mg/koe werden geen residuen in de melk aangetroffen, bij de gehanteerde detectiegrens van 1 ng/g melk is de overdracht dus in ieder geval lager dan 0,2 - 0,4%. Er is bij deze studie niet gezocht naar mogelijke metabolieten.

Gehalten in dierlijke producten

SMC is niet opgenomen in Nederlandse monitoring-programma's, en voor zover bekend ook niet in het buitenland. Het voorkomen in harde kaas in relatie tot lokale beschimmelings aan de korst is onderzocht door het RIVM (...); daarbij bleek dat SMC slechts weinig doordrong naar diepere lagen.

Grondstoffen

SMC is een van de precursors van AFB1 (Brown et al., 1998). Een gezamenlijk voorkomen van AFB1 en SMC mag dan ook verwacht worden. Er is echter weinig surveyonderzoek uitgevoerd naar SMC, en de enige studie die SMC aanwezigheid in een aantal producten heeft onderzocht (Scudamore et al., 1997) gebruikt detectiegrenzen (15-40 µg/kg; afhankelijk van de grondstof) die hoger liggen dan de gevonden niveaus AFB1 (4-20 µg/kg; in maïs 41 µg/kg). Het is dan niet waarschijnlijk dat op deze wijze een substantiele aanwezigheid van SMC kan worden aangetoond.

III.3 Cyclopiazonzuur

Deze stof wordt geproduceerd door *Aspergillus* en *Penicillium*-soorten die op diverse planten en plantaardige producten kunnen groeien, o.a. granen, en komt soms voor samen met aflatoxinen. Rapportages over gehalten van cyclopiazonzuur (CPA) in voedingsmiddelen zijn schaars en de indruk kan ontstaan dat het wat dat betreft geen prioritaire aandachtstof is. Vanwege publicaties waarin gemeld wordt dat CPA toxische niveau's voor dieren kan bereiken en dat overdracht naar dierlijke producten kan plaats vinden wordt CPA hier toch behandeld.

Toxiciteit

CPA is een potente remmer van het zogenaamde Ca²⁺-ATPase pomp, een enzym dat ondermeer aanwezig is in de gladde spiercellen van de bloedvaatwand. Dankzij deze eigenschap wordt CPA in de farmacologie veelvuldig gebruikt als modelstof om de betekenis van intracellulair calcium (Ca²⁺) te onderzoeken, bijvoorbeeld bij vaatvernauwing (Asano et al., 1998) en de bloedstolling (Huang & Kwan, 1998).

Na intraperitoneale toediening is de acute toxiciteit in proefdieren matig (LD₅₀ 13 mg/kg lichaamsgewicht; Nishie et al., 1985). Er worden na eenmalige intraperitoneale toediening van hoge doseringen (5-14 mg/kg lichaamsgewicht) neurotoxische effecten gezien (Nishie et al., 1985). Er wordt een orale LD₅₀ gerapporteerd van 36-63 mg/kg lichaamsgewicht (Purchase, 1971).

Er zijn aanwijzingen dat CPA in hoge doseringen (12 mg/kg lichaamsgewicht/week) bij proefdieren hartschade veroorzaakt (Van Rensburg, 1984; Hill et al., 1986; Jaskiewicz et al., 1988). Bij de hond is schade aan de vaatwand (vasculitis) en thrombose gezien en ten gevolge van een sterk verminderde zuurstoftoevoer (ischemie) ook zweren (ulcera) en locale celdood (necrose) in diverse organen (met name in het maagdarmkanaal en de nieren). Bij de hond zijn in dezelfde studie ook neurotoxische effecten en necrose van de lymfoïde organen gerapporteerd.

- In een 90-dagen studie is de orale NOAEL bij de hond 0,05 mg/kg lichaamsgewicht; het kritisch effect is vasculitis (Nuehring et al., 1985). Burdock & Flamm (200) geven aan dat in deze studie de groepsgrootte laag is (n=5/groep) en dat er relatief veel achtergrond ruis is ("spontane" pathologische afwijkingen). Desondanks is er een duidelijke dosis/respons relatie en kan een NOAEL worden afgeleid (Nuehring et al., 1985).

- Bij de rat is ontsteking/necrose waargenomen in het maagdarmkanaal en in de lymfoïde cellen van de milt; ook is bij de rat levertoxiciteit gezien (Morrissey et al., 1985; Voss et al., 1990). De orale NOAEL bij de rat bedraagt 0,2 mg/kg lichaamsgewicht; het kritisch effect is ontsteking van het maagdarmkanaal (Voss et al., 1990).

- Door Lomax et al. (1984) wordt een NOEL tussen 0.01 en 0.1 mg/kg geconcludeerd uit een studie bij varkens waarbij de dieren (n= 4/ groep) gedurende 14 dagen oraal belast werden met 0; 0,01; 0,1; 1,0 en 10 mg/kg/dag (Lomax et al., 1984). Niet alleen bij 1,0 mg/kg, maar ook bij 0,1 mg/kg werden lesies in het maagdarmkanaal gevonden. Volgens Burdock & Flamm (2000) overschatten de onderzoekers deze toxiciteit. Burdock en Flamm stellen daarom dat een NOEL van 1 mg/kg/dag een

betere interpretatie is van de door Lomax et al. gevonden gegevens. Echter, de door Lomax et al. (1984) beschreven maag-darm-toxiciteit is "adverse" en is duidelijk dosis-gerelateerd, zodat een NOEL van 0,01 mg/kg uit deze studie het meest reëel is.

In de rat wordt een immuunsuppressieve werking gemeld (LOAEL 0,1 mg/kg lichaamsgewicht; Hill et al., 1986). Er zijn echter zowel *in vitro* (Breitmayer et al., 1983; Marin et al., 1996a,b) als *in vivo* (namelijk in cavia's; Pier, 1989) ook aanwijzingen dat CPA het immuunsysteem juist stimuleert.

Er zijn nauwelijks gegevens over genotoxiciteit/mutageniteit. CPA is *in vitro* zwak mutageen in *Salmonella typhimurium* in aanwezigheid van een enzympreparaat dat de stof omzet in metabolieten. Andere *Salmonella* stammen zijn echter niet gevoelig (Wehner et al., 1978a; Sorenson et al., 1984). Er zijn geen gegevens over carcinogeniteit.

In proefdieren wordt alleen embryotoxiciteit gezien samen met maternale toxiciteit (orale NOAEL 1 mg/kg lichaamsgewicht). Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit (Morrissey et al., 1984).

Burdock & Flamm (2000) leiden een ADI af van 10 µg/kg/dag op basis van een NOEL van 1 mg/kg/dag (alternatieve NOEL uit de studie van Lomax et al., 1984) en een veiligheidsfactor 100. Aangezien de ADI (of TDI) geacht wordt een veilige norm te zijn voor levenslange blootstelling dient bij de selectie van een geschikte NOEL echter met name aandacht besteed te worden aan studies met een lange bloot-stellingsduur. In dit opzicht pleit vóór de hondenstudie van Nuehring et al. (1985) dat in deze studie 90 dagen is gedoseerd, terwijl in de studie van Lomax et al. (1984) bij varkens de blootstellingsduur slechts 14 dagen bedroeg. Verder is in plaats van de standaard veiligheidsfactor 100 een grotere veiligheidsfactor van 1000 gebruikelijk bij incomplete gegevens. Zo is voor CPA de genotoxiciteit zeer beperkt onderzocht en ontbreekt carcinogeniteitsonderzoek. Ook het onderzoek naar de reproductietoxiciteit is onvolledig omdat er geen gegevens zijn over de mogelijke invloed op de fertiliteit en de peri- en postnatale toxiciteit.

Op basis van de beschikbare gegevens is het redelijk om te veronderstellen dat de TDI in de grootte orde van 0,05 µg/kg lichaamsgewicht zou kunnen liggen. Deze schatting is gebaseerd op de NOAEL voor vaattoxiciteit in honden van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht (Nuehring et al., 1985) en een veiligheidsfactor 1000 in plaats van de standaardveiligheidsfactor 100. Het kan echter niet worden uitgesloten dat CPA een genotoxisch carcinogeen is. In dat geval zou geen veilige drempeldosis en dus ook geen norm kunnen worden vastgesteld.

Blootstelling

Er zijn geen gegevens gevonden over de totale blootstelling aan CPA. Vanuit het aangetoonde voorkomen op de korst van camembert-type kazen wordt maximaal een inname van ca 4 µg verwacht (Le Bars, 1990). Vanwege het vaak aan AFB gecorreleerde voorkomen in maïs en aardnoten zou uit andere bronnen een inname in dezelfde grootte-orde als AFB kunnen worden aangenomen, d.w.z. in de grootte-orde van 10 ng. Mogelijk is de inname van CPA vanuit de korst van zachte kazen dus de belangrijkste bron.

Overdracht

Byrem et al. (1999) beschrijven het resultaat van een overdrachtsproef in varkens. Hieruit blijkt dat bij vervoeding van een diëet met 10 mg CPA/kg na 6 dagen dosering gehalten in spiervlees tot 545 ng/g worden gevonden. Dat is een zeer hoge overdrachtsquote (ca 70%!). Omdat in de literatuur gehalten worden genoemd tot 10 mg/kg in plantaardige producten die gevoerd kunnen worden kan geconcludeerd worden dat meetbare en relevante gehalten in dierlijke producten onder praktijkomstandigheden niet zijn uit te sluiten. In andere overdrachtsstudies wordt melding gemaakt van meetbare gehalten in pluimveevlees en eieren en in melk. CPA wordt kennelijk goed opgenomen en snel verspreid in de diverse weefsels van het dier. De halfwaardetijd in bloedplasma na eenmalige dosering is bij varkens 24 uur (Byrem et al., 1999). Norred et al. (1988) doseerde CPA in het voer van

kippen. Bij een dosis van 0,5 mg/kg lg werd een gehalte van ca. 0,3 mg/kg in spiervlees bereikt, en bij dosering van 5 mg CPA/kg lg werd ca 2 mg/kg in het spiervlees teruggevonden. Ook bij de kip is de overdrachtsfactor dus hoog (ca 20-30% naar spiervlees). Norred et al. (1988) zien ook mogelijke metaboliëten en verder een snelle depletie na het stoppen van de dosering (een afname van ca 75% per dag). In een eerdere publicatie (Norred et al., 1987) wordt 14,5% overdracht naar spiervlees vermeld, bij zeer hoge dosering (10 mg/kg lg). Dorner et al. (1994) bestudeerden de overdracht naar eieren en melk. In melk werd bij dosering van schapen op een niveau van 5 mg CPA/kg lg gedurende 2 dagen een gehalte van maximaal 0,5 mg/kg gevonden. Dat komt overeen met een overdracht van ca 0,3% naar de melk. Ook in eieren ontstaan gemakkelijk residuen bij dosering van CPA in het voer. CPA concentreert zich meer in het eiwit dan in het eiageel.

Gehalten in dierlijke producten

Er is geen regulier onderzoek naar CPA in dierlijke producten en er zijn geen gegevens over het voorkomen in praktijkomstandigheden gevonden.

Grondstoffen

Dit is een minder onderzocht mycotoxine dat gevonden is in een paar grondstoffen. Het komt voor in maïs: < 20 - 47 µg/kg (Byrem et al., 1999) of met hogere gehalten tot 800 µg/kg (Urano et al., 1992). Daarnaast in rijst (<100 - 220 µg/kg; Scudamore et al., 1998) en in aardnoten (<50 - 1260 µg/kg; Urano et al., 1992). Er zijn extreme waarden in respectievelijk maïs en aardnoten gevonden van 2771 en 2926 µg/kg. Incidenties daarbij zijn 51 % in maïs en 89 % in aardnoot. Er is een duidelijke correlatie in voorkomen van AFB1 en CPA in maïs en aardnoot (Urano et al., 1992), maar de onderzochte rijstmonsters in de studie van Scudamore et al., (1998) vertoonden slechts een maximum van 21 µg/kg AFB1.

III.4 Ochratoxine A

Ochratoxinen zijn een groep van ca 7 verwante stoffen, die geproduceerd worden door *Aspergillus* en *Penicillium*-soorten, vooral bij graansoorten en verder ook bonen, zowel op het veld als vooral ook bij opslag, en ook in de gematigde luchtstreken. De belangrijkste en best onderzochte stof is Ochratoxine A (OTA). Bij dieren en waarschijnlijk ook bij de mens is het een stof met een vooral voor de nier toxische werking (nefropathie). Belasting van de mens via de voeding is vooral vanuit graan; daarnaast zijn koffie, wijn en chocola relevante bronnen. De verblijftijd van OTA in het lichaam van de mens is waarschijnlijk relatief lang. Het Europese SCF adviseert een zo laag mogelijke inname na te streven, bij voorkeur < 5 ng/kg lg/dag (SCF, 1998). De huidige inname van OTA in Europa wordt geschat op tussen 0,7 en 4,6 ng/kg lg/dag. Ochratoxine is een tamelijk hitteresistente stof die niet of slechts in beperkte mate verdwijnt door normale bewerkingen van voedingsmiddelen; bij de bewerking van graan vindt wel enige vermindering plaats door uitsorteren van sterk aangetaste delen.

Geharmoniseerde normstelling voor OTA in granen is nu in Europa tot stand gekomen, op het niveau 5 ng/g in onbewerkt graan en 3 ng/g in bewerkte graanproducten.

Toxiciteit

IARC stelde in 1993 vast dat er op dat moment onvoldoende bewijs was dat OTA carcinogeen is bij de mens. Er was wel voldoende bewijs dat OTA carcinogeen is bij proefdieren (IARC, 1993c).

JECFA (2001) geeft aan dat OTA na orale toediening aan zowel proefdieren als de mens langzaam wordt opgenomen en ook langzaam weer wordt uitgescheiden. De eliminatie-halfwaardetijd bij de mens is ongeveer 35 dagen. De biotransformatie is slecht onderzocht.

Bij proefdieren is de acute toxiciteit hoog (orale LD₅₀ 22mg/kg lichaamsgewicht: Ueno, 1985). Bij de mens zijn geen berichten van acute intoxicaties. De stof is in proefdieren toxisch voor de nieren. Ook bij de mens is dit het geval. Zo wordt OTA in hoge doseringen geassocieerd met een ernstige nierziekte in de Balkan ("Balkan endemic nephropathy") (JECFA, 2001).

In ratten en mannelijke muizen leidt blootstelling aan OTA tot een verhoogd voorkomen van met name zowel goed- als kwaadaardige niertumoren. OTA is zowel *in vitro* als *in vivo* genotoxisch. Het genotoxisch mechanisme is niet goed bekend. Mogelijk is er sprake van zogenaamde indirecte genotoxiciteit (wellicht veroorzaakt door oxidatieve stress), waarbij er geen rechtstreekse interactie van het mycotoxine met DNA optreedt. Het is onduidelijk of de tumoren, die in proefdieren optreden, door (directe of indirecte) genotoxiciteit worden veroorzaakt (JECFA, 2001). Voor een indirect genotoxisch mechanisme geldt net als voor een niet-genotoxisch mechanisme dat er een veilige drempeldosis bestaat waaronder geen toxiciteit meer optreedt (Henderson et al., 2000).

In proefdieren is OTA embryotoxisch en teratogeen. Het passeert in proefdieren de placenta. Ook heeft de stof in proefdieren een immuunsuppressieve werking. De immunotoxische en teratogene werking treedt echter pas op bij doseringen die hoger zijn dan die welke niertoxiciteit veroorzaken (JECFA, 2001).

Voor ochratoxine A geldt bij ratten als maat voor de carcinogene potentie een TD₅₀ van 0,103 en bij muizen een TD₅₀ van 6,41 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database).

Er zijn berichten dat OTA niet alleen in proefdieren, maar ook in de mens carcinogeen is. Blootstelling zou leiden tot tumoren van de urinewegen (Nikolov et al., 1996). Een oorzakelijk verband is echter niet overtuigend vastgesteld.

JECFA (2001) heeft voor OTA een PTWI van 100 ng/kg lichaamsgewicht op basis van een LOAEL van 8 µg/kg lichaamsgewicht voor verminderde nierfunctie in varkens en een veiligheidsfactor 500. De LOAEL is de laagste dosis in proefdieren waarbij in het toxiciteitsonderzoek een schadelijk effect optreedt, dat (mogelijk) relevant is voor de mens. Een NOAEL voor verminderde nierfunctie in varkens ontbreekt. De genoemde PTWI komt overeen met TDI van 14 ng/kg lichaamsgewicht.

Door het SCF (1998) wordt aangegeven dat er toenemende bezorgdheid is over het mechanisme achter de potente carcinogene werking van OTA in proefdieren, waarbij het al dan niet aanwezig zijn van een direct genotoxische werking centraal staat. Het SCF beveelt aan om een TDI van 5 ng/kg lichaamsgewicht te hanteren (SCF, 1998).

Blootstelling

Ochratoxine is tamelijk persistent in het lichaam wanneer het is opgenomen, de halfwaardetijd van intraveneus ingebracht OTA in bloed is voor de mens ca 35 dagen (Studer-Rohr, 1995), terwijl dit voor de meeste dieren veel korter is (Hagelberg et al., 1989). Behalve apen zijn ook varkens relatief gevoelig, hoewel de halfwaarde tijd in plasma voor dit dier veel korter is, ca 2 dagen volgens Hagelberg et al., of ca 5 dagen volgens Harwig et al., 1983. De persistentie in bloed maakt het mogelijk om de inname van dit mycotoxine door de mens redelijk betrouwbaar te bepalen door analyse van bloedplasma. De beschikbaarheid van OTA bij orale inname is overigens niet volledig, ca 57%. Uitscheiding vindt plaats via de lever en de gal, en via de nieren en de urine. In relatie met deze orgaanfuncties zijn lever en nier concentratie-organen. Breitholtz et al. (1991) hebben een methode uitgewerkt om uit de gemeten OTA-gehalten in bloedplasma de inname van OTA te bepalen, en er zijn veel onderzoeken naar de OTA-gehalten in humaan bloed gedaan, die aantonen dat blootstelling veelvuldig voorkomt. Skaug et al. (2001) bestudeerden de relatie tussen OTA-gehalten in humane melk in relatie tot de inname. In 21% van de monsters moedermelk in Noorwegen werd OTA gevonden, in een gehalte variërend tussen de LOD van 10 ng/l tot 182 ng/l. Behalve de hieruit

voortvloeiende blootstelling van de zuigeling, wordt overigens ook de foetus al aan OTA blootgesteld (Zimmerli en Dick, 1995). Berekend werd dat de voorgestelde Nordische TDI bij de zuigeling kan worden overschreden. De relatie tussen de gehalten in melk en in de voeding werd niet naar gehalten in de voeding uitgewerkt (bij gebrek aan betrouwbare gegevens daarover), maar alleen naar gegeten voedingsmiddelen. Er werd een relatie gesuggereerd met consumptie van leverproducten, koek en cake, en graanproducten.

In het kader van de EU-SCOOP studie (1996) naar de inname van ochratoxine zijn gegevens verzameld over gehalten gevonden in bloedplasma en soms ook in moedermelk door verschillende Europese landen. Daarnaast zijn innames via de voeding berekend uit monitoringgegevens in voedingsmiddelen en consumptiegegevens. De inname ligt meest in de grootte-orde 1-2 ng/kg lg. Door Nederland is geen bloedplasma of moedermelk onderzocht. De in de SCOOP-studie vermelde Nederlandse schatting van de inname van 2 ng/kg lg beruiste op oude gegevens van onderzoek in tarwe, haver, rogge en koffiebonen (Keuringsdienst van Waren, 1983). Het RIKILT kwam op basis van meer recente en preciese innamegegevens (VCP) maar met gebruikmaking van dezelfde gehalten uit 1983 tot een berekende dagelijkse inname van 1,3 ng/kg lg. Bij gebruikmaking van meer recente gegevens over gehalten (periode 1995-1997) was de berekende dagelijkse inname 0,8 ng/kg lg.

Inmiddels is een nieuwe SCOOP-inventarisatie van de gegevens over OTA onderweg; hieruit blijkt dat in Europa de berekende gemiddelde inname van OTA varieert tussen ca 0,5 en 3,3 ng/kg lg per dag. Voor Nederland was de berekende inname 1,59 ng/kg lg/dag. De grootste bijdrage (ca 75%) in Nederland is vanuit tarwe; verdere relevante bijdragen komen uit koffie en wijn. In Noordelijke landen levert de consumptie van rogge de grootste bijdrage vanwege de hierin gevonden hogere gehalten. Chocola en andere cacaoproducten, rozijnen, vruchtensappen en bier kunnen ook relevante bijdragen leveren. In Duitsland wordt een niet verwaarloosbare bijdrage (ca 5%) vanuit dierlijke producten berekend, voornamelijk vanwege het relatief hoge gevonden gehalte in worst (gemiddeld 0,09 ng/g). De hogere gehalten in (varkens)nieren (in Duitsland werd gemiddeld 0,8 ng/g gevonden) dragen nauwelijks bij aan de berekende inname vanwege de zeer geringe consumptie van nieren. Het in worst gevonden hoge gehalte hangt waarschijnlijk samen met de verwerking in worst van andere OTA-houdende dierlijke producten, zoals bloed.

Zweden en Noorwegen melden een niet verwaarloosbare bijdrage vanuit melk (3 resp. 7%). Dit is vooral gebaseerd op het soms vinden van OTA in melk boven de bepalingsgrens van 0,01 mg/kg (maximaal gevonden gehalte 0,03 mg/kg) en het meerekenen van de gehalten onder de LOD op een niveau van 50% van de LOD. In Duitsland is melk onderzocht en is geen residu gevonden (met een LOD van 0,005 mg/kg). Nederlandse melk is niet onderzocht op OTA.

In Nederland is een nieuw onderzoek naar OTA in duplicaatvoedingen onderweg (RIVM). Voorlopige mededelingen daarover houden in dat er steeds residuen van OTA worden gevonden, in hoeveelheid variërend tussen ca 76 en 150 ng/kg. Dat betekent een inname in de grootte-orde van ca 2-3 ng/kg lg per dag.

De JECFA (2001) evalueerde de inname van OTA en komt tot een schatting van ca 6 ng/kg lg /d in een aanpak die waarschijnlijk overschatting inhoudt. De inname van de 95^e percentiel van consumenten van granen zou ca 12 ng/kg lg/d kunnen bereiken, dicht bij de PTWI van 14 ng/kg lg/dag.

Concluderend: OTA is in ieder geval een prioritair mycotoxine t.a.v. de blootstelling in het algemeen, omdat de blootstelling dicht bij de toxicologische advieswaarden komt en deze potentiëel kan overschrijden. In de tot nu toe verzamelde literatuur wordt de bijdrage vanuit dierlijke producten aan de inname van OTA door de mens steeds als laag beschouwd t.o.v. de totale inname (ca 5% of minder). De preciese bijdrage is vaak niet goed bekend doordat er weinig onderzoek in dierlijke producten wordt gedaan en de gehalten vaak onder de detectiegrens liggen.

Overdracht

Voorals varkens lijken gevoelig voor OTA te zijn; in proeven is verband aangetoond tussen nefropathie bij varkens en OTA in diervoeder (bij OTA-gehalten van ca 200 ng/g). In de praktijk ligt dat verband echter niet zo duidelijk; nefropathie wordt soms aangetroffen bij varkens, maar kan niet worden gecorreleerd aan OTA. Er is in Nederland geen verschil gevonden tussen de gehalten aan OTA die in nieren van varkens worden aangetroffen, al of niet lijdend aan nefropathie. De gehalten bleken echter laag (ca 0,2 -2 ng/g) (van Egmond, 1984). Volwassen runderen zijn nauwelijks gevoelig voor OTA, dat wordt in de pens omgezet in minder giftige verbindingen, zoals de metabooliet ochratoxine α (Hult et al. 1976; WHO, 1990). Dit heeft overigens wel effect voor diergezondheid (zie hoofdstuk II.8 en bijlage 6). Er kan pens acidose en vernietiging van de pensflora plaats vinden. In melk van koeien gevoederd met 0,38-1,9 mg OTA per kg krachtvoer is geen OTA gevonden; een residu van 5 μ g/kg werd incidenteel gevonden in nieren (Shreeve et al., 1979). Overdracht naar melk is wel gevonden bij nog hogere doses (>1,66 mg/kg lg) (Ribelin et al., 1978). De detectielimiet van de toen gebruikte analysemethoden was echter relatief hoog. Bij kalveren wordt OTA nog niet volledig in de pens omgezet (WHO, 1990). Krogh et al. (1976) vond bij varkens bij een dosering van ca 41 ng/g gehalten van ca 25,7 resp. 17,8 resp. 11,5 resp. 5,9 in nier, lever, spiervlees en vet. Bij het stoppen van de dosering waren de residuen na 4 dagen (spier en vet) resp. na 5 dagen (lever) niet meer aantoonbaar. Deze getallen wijzen op een overdracht van ca 10-20% OTA uit het voer naar dierlijke producten (merendeels naar het spiervlees, ondanks de hogere gehalten in lever en nier).

Bij kippen is aangetoond dat de overdracht van OTA significant is naar lever (concentratie-orgaan), maar ook naar nier en spiervlees (Micco et al., 1988). Er werd een verhoogde overdracht gevonden voor zowel OTA als AFB-residuen als OTA samen met AFB wordt gedoseerd in het voer. De overdracht uitgedrukt als percentage van de belasting die in het dierlijk product terecht komt was ca 5-10% voor spiervlees en ca 10% voor lever (voor dosering van alleen OTA). De nier is bij kippen vanuit consumptie-oogpunt niet van belang.

Gehalten in dierlijke producten

OTA is in Nederland niet bij reguliere monitoring betrokken. In sommige andere landen vindt wel monitoring in met name varkensnieren en soms ook in -vlees plaats. In de EU-SCOOP studie verzamelde gegevens laten zien dat in Duitsland in 58 monsters varkensvlees 8 maal OTA werd aangetoond (bij een LOD van 0,01 ng/g), met een maximum van 0,136 ng/g. In kippenvlees werd geen OTA aangetroffen. In varkensnieren en (mogelijk?) ook in varkenslever wordt meer onderzoek gedaan. Frankrijk vindt hier in 103 van 1011 monsters OTA (bij een LOD van 0,05 ng/g), een gemiddelde in de positieve monsters van 1,14 ng/g en een range tot 6,1 ng/g. Duitsland is vergelijkbaar met een score aan positieven van 37 uit 120 (LOD 0,01 ng/g), een gemiddelde van de positieven van 2,57 en een range tot 9,33 ng/g. Het VK vindt 15 uit de 104 positief (met een LOD van 1,0 ng/g), een gemiddelde van 2,58 in de positieven en een range tot 9,3 ng/g.

In melk wordt door Duitsland geen OTA gevonden (LOD 0,005 ng/g, 69 monsters), maar door Noorwegen en Zweden wel (in 13 van de 165 monsters, max. 0,06, resp. in 5 van de 36 monsters, LOD 0,01 ng/g, max. 0,03 ng/g).

In Nederland is door van den Top et al. (1991) wel onderzoek gedaan naar OTA in vlees en vleesproducten, waarbij geen OTA is aangetroffen. Eerder (1984) waren door van Egmond soms lage gehalten (0,2-2 ng/g) gevonden.

Grondstoffen

In gematigde streken wordt OTA bijna exclusief veroorzaakt door de schimmel *Penicillium verrucosum* (Scudamore en Livesey, 1998), in (sub-)tropische streken ook door *Aspergillus ochraceus* (Smith et al., 1994). Deze schimmels zijn vooral bekend van granen en peulvruchten (WHO, 1990): het

voorkomen van OTA in deze grondstoffen wordt in deze survey bevestigd. Daarnaast valt het OTA gehalte in zonnebloemproducten en de incidentie van OTA in kokos op. *Aspergillus* en *Penicillium* schimmels komen vooral voor in een hele reeks opgeslagen producten, met name granen (Scudamore en Livesey, 1998). Dit kan effect hebben bij inkuilen, maar het voorkomen in ruwvoerders is onvoldoende bekend.

Mills et al. (1989) rapporteert hoge waarden van OTA en CIT na een kunstmatige opslag bij hoge relatieve vochtigheid (tot 21 %). Na een bewaartijd van 20 weken werd 4000 µg/kg OTA in gerst en 700 µg/kg in tarwe gevonden. Een verlengde opslag van 52-60 weken resulteerde in 3600 µg/kg OTA in maïs en 970 µg/kg in gerst. Deze lange opslagperiodes en hoge vochtigheden zijn niet de normale praktijk, maar kunnen volgens Mills et al. (1989) incidenteel voorkomen.

In twee Nederlandse studies (Sizoo en van Egmond, 1997; van Raamsdonk, 2001) werden vrijwel geen gehalten boven 1 µg/kg gevonden in Europees materiaal bestemd als diervoedergrondstof. Een monster gerst uit Duitsland bevatte 33 µg/kg. Het maximumgehalte in mengvoerders voor slachtkuikens was 3.5 µg/kg (25 % positieve monsters) en voor varkens 1.6 µg/kg (30 %; Sizoo en van Egmond, 1997).

In de jaren zeventig van de 20^e eeuw werden in mengvoerders de volgende gehalten gevonden: tot 5900 µg/kg in Canada en tot 70 000 µg/kg in Australië. In twee studies met verschillende granen in respectievelijk Canada en Denemarken bevatten deze tot 27 500 µg/kg OTA (WHO, 1990). Deze hoeveelheden zijn aanzienlijk hoger dan in de meer recente literatuur wordt gemeld (tabel II.4.1).

In Nederland bestaat er geen norm voor OTA bij verwerking van grondstoffen voor diervoeders (zie van Raamsdonk, 2001). De ogenschijnlijk lage norm van 5 µg/kg die Roemenië stelt wordt intern door Cehave Landbouwbelang eveneens gehanteerd voor granen (Spreeuwenberg, 2001). Een aantal grondstoffen vertonen potentiële gehalten (tabel II.4.1) die veel hoger zijn.

III.5 Citrinine

Toxiciteit

In 1986 werd door IARC vastgesteld dat er beperkt bewijs was voor de carcinogene werking van CIT in proefdieren. Bij mannelijke ratten was namelijk een verhoogd vóórkomen van niertumoren geconstateerd. Gegevens over de carcinogeniteit bij de mens ontbraken. IARC tekende hierbij aan dat er *in vitro* geen aanwijzingen waren voor genotoxiciteit. Er waren op dat moment geen gegevens over de genotoxiciteit *in vivo* (IARC, 1986).

De acute toxiciteit van CIT bij proefdieren is matig; bij konijnen wordt een orale LD₅₀ gerapporteerd van 134 mg/kg lichaamsgewicht (Hanika et al., 1983).

In proefdieren is CIT toxisch voor de nieren (Kitchen et al., 1977; Hanika et al., 1983; Kogika et al., 1993; Krejci et al., 1996). De hond is de meest gevoelige proefdiersoort voor niertoxiciteit ten gevolge van CIT (orale LOAEL 10 mg/kg lichaamsgewicht; Kitchen et al., 1977). Net als OTA is ook CIT in verband gebracht met "Balkan endemic nephropathy" bij de mens (Castegnaro, 1990). De immunotoxiciteit van CIT is nauwelijks onderzocht, maar er zijn aanwijzingen dat CIT in proefdieren immuunsuppressief zou kunnen zijn (Pestka & Bondy, 1990; Sharma, 1993).

Er zijn beperkte aanwijzingen voor genotoxiciteit *in vitro* (Thust & Kneist, 1979; Stetina & Votava, 1986; Pfeiffer et al., 1998; Müller, 1987). De meeste *in vitro* genotoxiciteitstesten zijn echter negatief (Wehner et al., 1978a; Belitsky et al., 1985; Krivobok et al., 1987; Wurgler et al., 1991; Sakai et al., 1992; Sabater-Vilar, 1999). *In vivo* zou CIT chromosoomafwijkingen geven (Jeswal, 1996), maar dit effect is niet door andere auteurs bevestigd.

Bij ratten is CIT carcinogeen: bij een dosering van 0,1% CIT in het voer wordt er een verhoogd vóórkomen van niertumoren gezien. De dosering omgerekend naar mg/kg lichaamsgewicht is niet

bekend (Arai & Hibino, 1983). Bij ratten geldt als maat voor de carcinogene potentie een TD₅₀ van 7,48 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database).

Er zijn bij een hoge dosering CIT teratogene effecten gerapporteerd in proefdieren, maar deze dosering veroorzaakte ook ernstige toxiciteit bij de moederdieren (Reddy et al., 1982). In combinatie met OTA wordt de teratogeniteit van CIT in proefdieren versterkt (Mayura et al., 1984). Deze experimenten werden niet volgens de daarvoor geldende standaarden uitgevoerd en is daarom moeilijk te interpreteren. Ook door andere onderzoekers wordt melding gemaakt van teratogeniteit in proefdieren, maar het is niet duidelijk of dit effect ook optreedt in afwezigheid van maternale toxiciteit. Uit *in vitro* studies blijkt dat CIT in ieder geval niet een potent teratogeen is (Yang et al., 1993). Bij de rat wordt voor teratogeniteit een orale LOEL genoemd van 30 mg/kg lichaamsgewicht (Mayura et al., 1984).

Er is geen TDI voor CIT vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens is het echter redelijk om te veronderstellen dat de TDI in de grootte orde van 10 µg/kg lichaamsgewicht zou kunnen liggen. Deze schatting is gebaseerd op een LOEL voor niertoxiciteit in honden van 10 mg/kg lichaamsgewicht en een veiligheidsfactor 1000 in plaats van de standaardveiligheidsfactor 100. Deze extra grote veiligheidsfactor is gekozen om enerzijds te compenseren voor het feit dat de toxiciteitsgegevens onvolledig zijn (zo ontbreekt goed reproductietoxiciteits- en teratogeniteitsonderzoek) en anderzijds om te compenseren voor het feit dat er geen goed onderbouwde NOAEL beschikbaar is. Bovendien dient rekening te worden gehouden met het feit dat CIT carcinogeen is bij de rat, terwijl het niet vaststaat dat CIT vrij is van een genotoxische werking. Het is met andere woorden niet duidelijk of er een drempeldosis gepostuleerd kan worden waaronder CIT niet carcinogeen is bij ratten. Mocht blijken dat CIT een genotoxisch carcinogeen is, dan kan geen norm worden vastgesteld.

Blootstelling

Er zijn geen schattingen gevonden over de totale blootstelling aan CIT in Nederland of in andere landen. CIT is in Bulgaarse granen uit regio's waarin Balkan endemische nephropathie voorkomt in hogere gehalten gevonden dan OTA (tot 420 ng/g gevonden aan CIT volgens Vrabcheva et al., 2000), dus potentiëel is de blootstelling aanzienlijk. In Aziatische gefermenteerde rijstproducten, die met de schimmel *Monascus* worden bereid om roodgekleurde rijst te verkrijgen dat als additief bijv. aan vegetarische worstproducten kan worden toegevoegd, zijn CIT-gehalten tot 50 mg/kg gevonden (Wild, 2000), en in de vegetarische worstproducten gehalten tussen 20 en 105 ng/g (Dietrich et al., 1999). In Egyptisch onderzoek (El Sayed, 1996) wordt CIT veel gevonden in gerst en rijst, in gehalten tot 100 ng/g. CIT wordt i.h.a. weinig onderzocht en er zijn dus weinig gegevens waaruit de blootstelling kan worden afgeleid. Er zijn overigens geen indicaties dat deze blootstelling in Nederland zorgwekkend hoog zou kunnen zijn. Bij gebrek aan een toxicologische advisering over grenswaarden voor CIT is interpretatie van de blootstelling ook moeilijk.

Overdracht

Er zijn slechts enkele sporadische gegevens over metabolisme en overdracht van CIT gevonden. Abdelhamid en Dorra (1990) melden bij een overdrachtsproef bij legkippen waaraan voer werd gegeven met 100 ng/g aan AFB, CIT en PAT een gehalte aan CIT van 10 ng/g in spiervlees en 6 ng/g in het eiwit. Dat wijst op een mogelijk significante overdracht van CIT; op basis van de voorgaande gegevens kan dat tot 50 % oplopen.

Gehalten in dierlijke producten

CIT is niet opgenomen in reguliere onderzoekprogramma's in dierlijke producten.

Grondstoffen

In tegenstelling tot het algemeen aangegeven beeld van optreden (granen, bonen en rijst) levert de literatuursurvey vooral een duidelijk CIT gehalte in maïs en in mindere mate in tarwe en gerst op. Vermeldenswaardige incidenties treden op bij rijst en gerst. CIT is klassiek bekend als mycotoxine in gele rijst en maïs uit zuid-oost Azië (Smith et al., 1994).

Mills et al. (1989) rapporteert hoge waarden van OTA en CIT na een kunstmatige opslag bij hoge relatieve vochtigheid (tot 21 %). CIT bereikte na 60 weken opslag een gehalte van 80000 µg/kg in durum tarwe. Deze lange opslagperiodes en hoge vochtigheden zijn niet de normale praktijk, maar kunnen volgens Mills et al. (1989) incidenteel voorkomen.

Scudamore et al. (1998) vinden vooral in granen een vaak gezamenlijk voorkomen van OTA en CIT. Dit kan verklaard worden doordat de belangrijkste OTA producent (*P. verrucosum*) eveneens CIT maakt (Smith et al., 1994; Scudamore en Livesey, 1998).

III.6 Trichothecenen A: T-2, HT-2 en Diacetoxyscirpenol

De trichothecenen is een grote groep chemisch verwante stoffen die merendeels worden geproduceerd door schimmels van het genus *Fusarium* (en volgens sommige auteurs ook door enkele andere schimmelsoorten) en die veelal gevonden worden in granen. Chemisch onderscheidt men van de ca 150 uit laboratoriumproeven of uit praktijkmonsters geïsoleerde verbindingen verschillende groepen, de typen A-D (Ueno, 1977). Alle typen hebben een tetracyclische structuur met een epoxygroep, het 12,13-epoxytrichotheceen gemeen. Type A omvat bijv. T-2 toxine, HT-2 toxine, T-2 tetraol, diacetoxyscirpenol en neosolaniol; dit zijn alle verbindingen die zich voornamelijk van elkaar onderscheiden in het al of niet voorkomen van geacetylerde hydroxygroepen. Type B bevat een ketongroep op de plaats C-8, maar is verder sterk vergelijkbaar met type A; deze groep omvat o.a. DON en NIV (zie III.6). Type C heeft een tweede epoxy-groep en omvat o.a. crocotine en baccharine. Type D heeft een extra macrocyclische ringverbinding en omvat o.a. roridine, satratoxinen en verrucarine.

Het T-2 toxine is een van de eerste geïdentificeerde trichothecenen, die in relatie tot dierziekten werden gevonden, en hoort ook tot de meest acut toxische van de trichothecenen. Het in Rusland bij mensen gevonden ATA-syndroom wordt ook aan T-2 toxine toegeschreven (WHO, 1990). Het wordt vooral gevonden in granen uit Noord- en Oost-Europese landen, maar er zijn ook meldingen uit meer tropische gebieden (India, Egypte, Taiwan). Er zijn geen Nederlandse onderzoeksresultaten bekend.

Hoewel DAS wat minder bekend en in Nederlandse onderzoeken tot nu toe niet meegenomen, is dit toch een mycotoxine dat door verschillende onderzoekers als belangrijk en soms in hoge gehalten in de praktijk voorkomend wordt aangemerkt, vooral in maïs, wat minder ook in andere granen, maar er zijn ook rapporten over het voorkomen in pinda's. Er zijn diverse praktijkgevallen van dierziekte door DAS beschreven (D'Mello and Macdonald, 1998). Smith & Solomons (1994) melden een relatief gering aantal positieve monsters voor DAS in Europese studies naar voedselcontaminatie. De NOEL voor varkens is in ieder geval lager dan 2 mg/kg in het voer (Weaver et al., 1981).

Diverse studies noemen synergisme in het toxische effect bij combinatie van DAS met T-2 toxine, resp. aflatoxine.

Toxiciteit

- T2 en HT-2 toxines

Volgens IARC waren er in 1993 geen gegevens over de mogelijke carcinogeniteit van T-2 toxine bij de mens. Bij proefdieren was er op dat moment onvoldoende bewijs voor een carcinogene werking (IARC, 1993d).

In 2001 zijn T-2 en HT-2 toxine uitgebreid toxicologisch beoordeeld door het SCF. Bij proefdieren wordt T-2 toxine na orale toediening snel opgenomen, uitgebreid gemetaboliseerd en ook weer snel uitgescheiden. HT-2 toxine is een metaboliet van T-2 toxine. Bij de mens zijn in tegenstelling tot proefdieren geen gegevens over de lotgevallen in het lichaam beschikbaar. T-2 toxine is een potente remmer van de eiwitsynthese en induceert celdood (apoptose) (SCF, 2001).

T-2 toxine is in proefdieren in hoge mate acuut toxisch (orale LD50-waarden: 5-10 mg/kg lichaamsgewicht). Er is geen orale LD50-waarde voor HT-2 toxine bekend, maar de acute toxiciteit is vergelijkbaar met die van T-2 toxine. De bloedvormende cellen in het beenmerg en de wand van het maag-darmkanaal zijn het belangrijkste doelwit bij acute blootstelling aan T-2 toxine. *In vitro* gegevens suggereren dat ook bij de mens het beenmerg onder invloed van T-2 toxine beschadigd kan raken. Bij proefdieren worden verder effecten waargenomen op het cardiovasculaire systeem (hypotensie en aritmie) (SCF, 2001).

Bij proefdieren heeft T-2 toxine een immuunsuppressieve werking. Mogelijk is T-2 toxine ook bij de mens immunotoxisch (SCF, 2001).

Bij chronische toediening bij proefdieren treedt schade aan de slokdarm op. T-2 is carcinogeen bij mannelijke muizen (16 maanden toediening): er wordt een toename gezien in de incidentie van goedaardige tumoren in de longen en in de lever. Er zijn ook berichten over voormaagtumoren bij ratten. T-2 toxine heeft alleen bij hoge concentraties, die gepaard gaan met cytotoxiciteit, een genotoxische werking *in vitro* en *in vivo*. Deze genotoxische effecten zijn daarom vermoedelijk secundair aan een remming van de eiwitsynthese (SCF, 2001).

Bij proefdieren treedt alleen embryotoxiciteit op bij hoge doseringen van T-2 toxine, waarbij ook maternale toxiciteit wordt gezien. Er zijn alleen incidentele aanwijzingen voor teratogeniteit in aanwezigheid van maternale toxiciteit. T-2 toxine passeert de placenta van proefdieren (SCF, 2001).

Het SCF beschouwt de algemene toxiciteit, hematotoxiciteit (schade aan de bloedvormende cellen) en immunotoxiciteit als de kritische effecten (SCF, 2001).

Bij de mens gaat intoxicatie aan T-2 toxine gepaard met schade aan het maag-darmkanaal, een verminderd cel aantal van leucocyten (witte bloedlichaampjes) en schade aan het beenmerg (JECFA, 2001). Het feit dat blootstelling aan hoge doseringen T-2 toxine bij mannelijke muizen tot long- en levertumoren leidt wordt door JECFA (2001) geïnterpreteerd als een weinig overtuigend bewijs voor de carcinogene werking van T-2 toxine. In ieder geval is T-2 toxine niet een potent carcinogeen. De conclusie van het SCF (2000a) dat de genotoxiciteit van T-2 toxine secundair is wordt door JECFA (2001) onderschreven.

In afwachting van verdere gegevens heeft het SCF een voorlopige TDI ("temporary" of t-TDI) vastgesteld van 60 ng/kg lichaamsgewicht voor de som van T-2 toxine en HT-2 toxine. De basis hiervoor is een LOAEL van 30 µg/kg lichaamsgewicht in varkens voor immuunsuppressie en een veiligheidsfactor van 500. Er kon geen NOAEL worden afgeleid (SCF, 2001). Op dezelfde wijze heeft JECFA (2001) een PMTDI afgeleid van eveneens 60 ng/kg lichaamsgewicht voor T-2 en HT-2 toxine alleen of in combinatie. Voor de Scandinavische landen is een t-TDI vastgesteld op 200 ng/kg lichaamsgewicht (Eriksen en Alexander, 1998).

- Diacetoxyscirpenol

DAS (of anguidine) is een potente remmer van de eiwitsynthese. Na orale toediening wordt het reeds in de darm door de daar aanwezige bacteriën omgezet in metabolieten (Swanson et al., 1988).

De acute toxiciteit bij proefdieren is hoog. Er is in proefdieren een orale LD₅₀ gerapporteerd van 7-16 mg/kg lichaamsgewicht (Ueno, 1985; Conner et al., 1986). Na eenmalige intraperitoneale toediening wordt necrose en depletie gezien van de lymfoïde organen, necrose van het maagdkanaal en necrose van de testis (NOAEL 1 mg/kg lichaamsgewicht na eenmalige intraperitoneale toediening; Conner et al., 1986).

Herhaalde toediening van DAS resulteert in necrose en lymfoïde depletie in de lymfoïde organen (orale LOAEL bij de rat 7 mg/kg; Janse van Rensburg et al., 1987). *In vitro* is DAS een potente remmer van de activatie van humane lymfocyten. In deze test is DAS ongeveer net zo potent als T-2 toxine, maar beduidend minder potent dan OTA of ZEN (Cooray, 1984). Bij muizen heeft DAS een immuunsuppressieve werking (Bottex et al., 1990; Ziprin & Corrier, 1987); de orale LOAEL voor dit effect bedraagt 3 mg/kg lichaamsgewicht (Ziprin & Corrier, 1987).

DAS is in ontwikkeling geweest als potentieel antikanker-middel bij de mens. Bij intraveneuze toediening werd bij gezonde vrijwilligers neurotoxiciteit, hypotensie en beenmergdepressie gezien (Goodwin et al., 1978). *In vitro* zijn cytotoxische effecten op bloedvormende cellen uit het humane beenmerg beschreven (Parent-Massin et al., 1994; Rio et al., 1997).

Er zijn weinig gegevens over genotoxiciteit/mutageniteit. DAS is wisselend negatief en positief in bacterietesten (Wehner et al., 1978a,b; Sinsheimer et al., 1989) en een *in vitro* genotoxiciteitstest met human lymfocyten (Cooray, 1984), en positief *in vivo* waar een verhoogd vóórkomen van chromosoomafwijkingen is geconstateerd (Hassanane et al., 2000).

De carcinogeniteit van DAS is niet onderzocht in standaard carcinogeniteitsonderzoek. Bij ratten stimuleert DAS de celdeling in dat deel van de maag, dat op microscopisch niveau een vergelijkbare structuur heeft als de slokdarm bij de mens (Craddock et al., 1987). Bij langdurige toediening verdwijnt dit effect weliswaar, maar bij een nieuwe blootstellingsperiode mag opnieuw een golf van verhoogde celdelingsactiviteit verwacht worden (Craddock et al., 1988). Het is bekend dat het weefsel in zo'n periode van verhoogde celdelingsactiviteit extra vatbaar is voor tumorvorming. Bij de rat is evenwel vastgesteld dat DAS geen versterkend effect heeft op het vóórkomen van slokdarmtumoren na blootstelling aan een nitrosamine (Craddock et al., 1986). Ook geeft beperkt biochemisch onderzoek geen aanwijzingen dat DAS geassocieerd zou zijn met leverkanker (Craddock & Henderson, 1987).

Bij proefdieren wordt embryotoxiciteit (LOAEL 1 mg/kg lichaamsgewicht) gezien in afwezigheid van maternale toxiciteit. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit, althans niet in afwezigheid van maternale toxiciteit (Mayura et al., 1987). Bij ratten treedt na eenmalige intraperitoneale toediening van een hoge dosis DAS testisdegeneratie op. Tevens is er sprake van een vermindering van de spermaproductie (Conner et al., 1990). Het is niet duidelijk of dit ook een reductie betekent van het mannelijk voortplantingsvermogen. Van ratten is bekend dat alleen een zeer substantiële spermareductie tot een functioneel defect leidt.

Er is geen TDI voor DAS vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens is het echter redelijk om te veronderstellen dat de TDI in de grootte orde van 3 µg/kg lichaamsgewicht zou kunnen liggen. Deze schatting is gebaseerd op een LOAEL voor immunotoxiciteit bij muizen van 3 mg/kg lichaamsgewicht en een veiligheidsfactor 1000 in plaats van de standaardveiligheidsfactor 100. Deze extra grote veiligheidsfactor is gekozen om te compenseren voor het feit dat de toxiciteitsgegevens in hoge mate onvolledig zijn. Zo is de genotoxiciteit slechts beperkt onderzocht en ontbreekt standaard carcinogeniteitsonderzoek. Het kan dus niet worden uitgesloten dat cyclopiazonzuur een genotoxisch carcinogeen is. In dat geval zou geen veilige drempeldosis en dus ook geen norm kunnen worden vastgesteld. Bovendien dient men zich te realiseren dat er geen goed onderbouwde NOAEL beschikbaar is.

Blootstelling

De JECFA (2001) concludeert dat de geschatte gemiddelde inname voor T-2 en HT-2 toxine samen in de orde van 17 ng/kg lg is voor het Europese diët en dus ruim onder de PMTDI van 60 ng/kg lg blijft.

De Nordische schatting van de inname (Eriksen en Alexander, 1998) is ca 0,08-0,09 ng/g lg voor T-2 en 0,05 voor HT-2; omgerekend is dat dus ca 140 ng/kg lg voor T-2 en HT-2 samen, en dat is dicht bij de Nordische t-TDI van 200 ng/kg lg. De discrepantie tussen deze resultaten moet verder worden nagegaan; mogelijk ligt dat aan de omgang met de resultaten van monsters waar geen gehalte in is aangetroffen (vaak het merendeel van de monsters).

Voor DAS zijn geen schattingen gevonden.

Overdracht

Radiolabel-studies geven aan dat inname, verspreiding in het lichaam, maar ook de metabolisering en uitscheiding van T-2 via faeces en urine vrij snel verloopt. De metabolisering is redelijk onderzocht en omvat deacetylering, hydroxylering, glucuronide conjugatie en de-epoxidatie. Ondanks dat het dus zeker geen accumulerend residu is moet bij hoge blootstelling van het dier toch rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van lage residugehalten in vlees, en iets hoger ook in lever, met name bij kippen. De overdracht naar melk en vlees bij koeien was veel lager. Als overdrachtsfactoren (ratio tussen het gehalte in het vlees t.o.v. dat in het voer) worden genoemd voor vlees: Bij het rund 0,0003; bij de kip 0,01 en bij het varken 0,002 (WHO, 1990). HT-2-toxine is een van de metabolieten, dus hoewel in radiolabel-onderzoek niet duidelijk is in hoeverre de residuen uit onveranderd T-2 toxine bestaan, moet er toch in ieder geval rekening worden gehouden met de mogelijkheid van toxische residuen.

Hoewel voor T-2 toxine wat meer onderzoek gedaan is naar metabolisering en residuvorming dan bij andere trichothecenen is ook hier de beschikbare kennis niet echt bevredigend.

DAS wordt snel gemetaboliseerd, vooral gedeacetyleerd, maar het is niet duidelijk of dat inhoudt dat de toxiciteit belangrijk is afgenomen, want ook van de gedeacetyleerde natuurlijk voorkomende variant scirpentriol worden toxische effecten beschreven. T.a.v. de kans op het voorkomen van eventuele residuen van DAS of van relevante metabolieten in dierlijke producten zijn in deze beperkte studie geen concrete gegevens gevonden. Gezien de metabolisering en uitscheiding van deze groep trichothecenen lijken relevante hoge residuwaarden niet aannemelijk. Het (zelden) kunnen aantonen van met name hydroxymetabolieten kan echter niet uitgesloten worden.

Gehalten in dierlijke producten

Hierover zijn geen gegevens gevonden.

Grondstoffen

Voor zover de gegevens enige conclusie toelaten, komt HT-2 meer voor en met hoger gehalten dan T-2. Dit blijkt met name uit een overzicht van Europese studies van trichothecenen (Pettersson, 1995). Een zelfde beeld geeft een analyse van Canadese granen die door Placinta et al. (1999) wordt gerapporteerd. De analyse van HT-2 toxine met TLC of ELISA geeft mogelijk problemen en kan resulteren in kunstmatige hoge niveaus van T2-toxine omdat HT-2 mee wordt bepaald (Pettersson, 1995). Daarnaast komen de trichothecenen van type A minder voor dan die van type B.

In eerdere studies werd tot 5 mg/kg T-2 toxine gevonden in maïs en tarwe met incidenties tussen 3 en 65 %. Een studie rapporteert tot 39 mg/kg in aardnoten uit India in 8 % van de onderzochte monsters (WHO, 1990). Deze hoeveelheden zijn beduidend lager dan in het meer recente overzicht van tabel II.4.1. Gehalten van DAS worden gemeld in Duitse maïs tot 31.5 mg/kg, en in maïs uit Nieuw Zeeland tot 0.9 mg/kg in 30 % van de onderzochte monsters (WHO, 1990). Het gehalte in de Duitse maïs is veel hoger dan de meer recente gegevens van Chelkowski (1998: bijlage 2).

III.7 Trichothecenen B: Deoxynivalenol en Nivalenol

DON (ook vomitoxine genoemd) behoort tot de groep van de trichothecenen (zie III.6). Het is een van de meest voorkomende mycotoxinen in graan (ook uit de gematigde klimaatgebieden), maar hoort ook tot de wat minder acuut toxische vormen. Daarom moet men altijd bedacht zijn op mogelijk naast DON voorkomende andere mycotoxinen (die soms meer toxisch kunnen zijn; verder kan additiviteit of synergistische effecten optreden), zoals nivalenol, ZEN e.d.. Ook enkele acetyl-DON-vormen komen voor. Omdat het voorkomen van DON samen gaat met walging wekkende smaak, wordt de voeding bij hoge gehalten vaak geweigerd. Er is inmiddels in Nederland normstelling in veevoeders en sommige grondstoffen tot stand gekomen voor DON, in aansluiting op eerder in o.a. Canada en de VS opgestelde normen.

Nivalenol (NIV) behoort tot de trichothecenen. Het is sterk verwant met DON (heeft één hydroxy-groep meer) en wordt vaak samen met DON op granen gevonden, meestal in lagere concentraties, maar in Engelse studies is het vaak in vergelijkbare hoeveelheden als DON gevonden. Over de overdracht is nog minder bekend dan over DON.

Toxiciteit

- Deoxynivalenol

De toxicologie van deoxynivalenol (DON of vomitoxine) is in 1999 uitgebreid door het SCF beoordeeld. De acute toxiciteit van DON is matig: orale LD50-waarden bij proefdieren variëren van 46 tot 78 mg/kg lichaamsgewicht. DON remt de eiwitsynthese en heeft een hemolytisch effect op rode bloedcellen. Bij proefdieren is weinig bekend over het gedrag in het lichaam. Bij de mens zijn daarover geen gegevens (SCF, 1999).

DON heeft *in vitro* alleen bij hoge concentraties, die gepaard gaan met cytotoxiciteit, een genotoxische werking. Deze genotoxische effecten zijn daarom vermoedelijk secundair aan een remming van de eiwitsynthese. Er zijn volgens het SCF geen gegevens over de *in vivo* genotoxische werking. De carcinogeniteit is slechts beperkt onderzocht, maar uit dat proefdieronderzoek komen geen aanwijzingen dat DON carcinogeen zou zijn (SCF, 2001).

Bij proefdieren heeft DON een immuunsuppressief effect. Bij proefdieren treedt alleen embryotoxiciteit op bij hoge doseringen van DON, waarbij ook maternale toxiciteit wordt gezien. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit. T-2 toxine passeert de placenta van proefdieren (SCF, 2001).

Het SCF beschouwt de algemene toxiciteit en de immunotoxiciteit als de kritische effecten (SCF, 2001).

JECFA (2001) noemt verminderde voerinnname (anorexie) en braken als de belangrijkste kenmerken van de acute toxiciteit van DON in proefdieren. Beide effecten houden verband met de serotonerge werking van DON in het centraal zenuwstelsel. Verminderde groei is een zeer gevoelig eindpunt in het toxiciteitsonderzoek na herhaalde toediening. JECFA (2001) merkt op dat er weliswaar beperkte aanwijzingen zijn dat DON *in vitro* genotoxisch is, maar de beperkte gegevens die beschikbaar zijn duiden er niet op dat dit ook *in vivo* het geval is. In ieder geval is DON niet potent genotoxisch. Tevens noemt JECFA (2001) een proefdierstudie waarin DON teratogeen was in afwezigheid van maternale toxiciteit. Als de dieren echter via het voer behandeld werden, traden embryotoxiciteit en maternale toxiciteit bij dezelfde doseringen op.

Volgens JECFA (2001) is de mate van toxiciteit van DON in proefdieren vergelijkbaar met die van T-2 toxine en HT-2 toxine.

In afwachting van verdere gegevens heeft het SCF voor DON een voorlopige t-TDI vastgesteld van 1 µg/kg lichaamsgewicht. De basis hiervoor is een NOAEL van 100 µg/kg lichaamsgewicht voor verminderde lichaamsgroei in muizen en een veiligheidsfactor van 100 (SCF, 2001). Op dezelfde wijze heeft JECFA (2001) een PMTDI afgeleid van eveneens 1 µg/kg lichaamsgewicht.

- Nivalenol

In 2000 is de toxicologie van NIV door het SCF beoordeeld. NIV is een remmer van de eiwitsynthese. Over de lotgevallen in het lichaam is weinig bekend. De acute toxiciteit is hoog. Bij proefdieren varieert de acute orale LD₅₀ ongeveer 20 tot 40 mg/kg lichaamsgewicht. Bij proefdieren wordt bij acute blootstelling het beenmerg beschadigd en resulteert langere blootstelling aan NIV in groeivertraging, een verminderd celgetal van leucocyten (witte bloedlichaampjes) en een verminderd relatief gewicht van lymfoïde organen zoals thymus en milt. *In vitro* remt NIV de functie van humane lymfocyten. De stof is dus mogelijk immunotoxisch bij de mens (SCF, 2000b).

Er lijken weliswaar aanwijzingen te zijn voor genotoxiciteit zowel *in vitro* als *in vivo*, maar de gegevens zijn te beperkt om daarop een conclusie te baseren. De carcinogeniteit is slechts beperkt onderzocht, maar uit dat proefdieronderzoek komen geen aanwijzingen dat NIV carcinogeen zou zijn (SCF, 2000b).

Bij proefdieren treedt alleen embryotoxiciteit op bij hoge doseringen van DON, waarbij ook maternale toxiciteit wordt gezien. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit (SCF, 2000b).

Het SCF heeft voor NIV een voorlopige t-TDI vastgesteld van 0,7 µg/kg lichaamsgewicht op basis van een LOAEL van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht in muizen voor groeivertraging en leucopenie, en een veiligheidsfactor 1000 vanwege het feit dat het beschikbare onderzoek erg onvolledig was. Een NOAEL kon niet worden vastgesteld (SCF, 2000b).

Blootstelling

Er is nog geen Nederlandse schatting van de inname van DON beschikbaar (Gezondheidsraad, 2001). Een eerdere RIVM-studie (Pieters, 1999) richtte zich alleen op de potentiële inname door kinderen in relatie tot normstelling. De Europese SCF-evaluatie uit 1999 vermeldt alleen ook een Nordische innameschatting (Eriksen en Alexander, 1998), die een gemiddelde inname van 0,3-0,5 ng/g lg berekend vanuit granen, mogelijk aangevuld met 0,1-0,2 ng/g lg vanuit bier.

De JECFA schatte in 2001 de gemiddelde inname van DON via de voeding op 0,77-2,4 ng/g lg (deze variatie is alleen gebaseerd op de diverse regionale diëten die in de berekening werden betrokken). De innameberekening is uitsluitend gebaseerd op gerapporteerde gehalten in granen. Omdat deze berekende inname de PMTDI van 1 ng/g lg kan overschrijden is DON duidelijk een prioritair mycotoxine. Een analyse van duplicaatvoedingen door het RIVM is gepland.

Schatting van de bijdrage aan de inname vanuit dierlijke producten is nog niet goed mogelijk vanwege het ontbreken van gegevens over gehalten in dierlijke voedingsmiddelen.

Voor NIV is door Eriksen en Alexander (1998) een schatting van de blootstelling gemaakt voor de Nordische landen, op een niveau van 0,05-0,09 ng/g lg, dus ruim onder de TDI.

Overdracht

Gegevens over overdracht van DON naar dierlijke producten zijn schaars. Het lijkt er op dat DON evenals andere trichothecenen snel wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden. De halfwaardetijd in het lichaam is ca 4 uur. Uitscheiding vindt plaats via faeces en urine, deels als de metaboliet de-epoxy deoxynivalenol (DOM-1). Ook glucuronide conjugatie is gevonden. El-Banna et al. (1983) vonden geen residuen in pluimveevlees of eieren bij dieren die voer kregen met een DON-gehalte van 4 resp. 5 mg/kg. Kubena et al. (1985) vonden ook geen residuen in vlees en organen van kippen die voer met 9 resp. 18 mg DON/kg voer kregen. Bij overdrachtsonderzoek bij koeien zijn geen meetbare residuen in melk gevonden (Charmley, 1993). Prelusky (1989) vond bij dosering van 5,5 mg/kg radio-actief gelabeld DON in het voer bij eierleggende kippen in eieren een hoge plateau-waarde van 30 ng/g in de eieren (dus inclusief metabolieten), dat is een overdrachtsfactor van 0,005 gerekend van droog voer naar vers product; uitgedrukt in percentuele overdracht t.o.v. de inname is dat ca 0,3%

acuut weinig toxische verbinding, echter met oestrogene werking, en dat geldt ook voor enkele verwante stoffen en metabolieten, waarvan sommige ook gebruikt worden als groeihormoon, bijv. α -zearalanol (zeranol) en β -zearalanol (taleranol). Er loopt nog EU-onderzoek naar de onderlinge verbanden en naar de mogelijkheden om onderscheid te maken tussen gebruik van groeihormonen en contaminatie vanuit ZEN in veevoer.

Diverse landen hebben normen voor ZEN in voedingsmiddelen, meest op een niveau van 1 mg/kg in granen.

Toxiciteit

Volgens JECFA zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat ZEN genotoxisch is. Blootstelling aan ZEN leidt alleen in muizen (en niet in de rat) tot een verhoogd vóórkomen van goedaardige lever- en hypofysetumoren. Vermoedelijk wordt dit veroorzaakt door de oestrogene werking van ZEN (CCFAC, 2000).

In 2000 is ZEN uitgebreid door het SCF beoordeeld. ZEN wordt na orale toediening snel opgenomen en gemetaboliseerd. Belangrijke metabolieten zijn α - en β -zearalenol en α - en β -zearalanol. De acute toxiciteit in proefdieren is zeer gering met orale LD₅₀-waarden > 4000 mg/kg lichaamsgewicht (SCF, 2000).

ZEN heeft bij proefdieren en vermoedelijk ook bij de mens een oestrogene werking. Herhaalde toediening bij proefdieren resulteert in oestrogene effecten in ondermeer de uterus en mammae. Bij ratten is ook nierschade gerapporteerd (SCF, 2000).

ZEN is negatief in een aantal *in vitro* genotoxiciteitstesten, maar positief in andere. Er zijn geen goede gegevens over de *in vivo* genotoxiciteit. Uit deze wisselende resultaten kan geen conclusie worden getrokken omtrent de genotoxische werking van ZEN. Bij vrouwelijke muizen wordt een verhoogde incidentie van levertumoren waargenomen. Bij zowel mannelijke als vrouwelijke muizen is sprake van een verhoogd vóórkomen van hypofysetumoren. Vermoedelijk wordt dit effect veroorzaakt door de oestrogene werking van ZEN. In ratten is geen carcinogene werking aangetoond (SCF, 2000).

Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat ZEN immunotoxisch (immuunsuppressief) is in proefdieren. In reproductietoxiciteitsproeven met ZEN zijn in proefdieren effecten gezien die samenhangen met de oestrogene werking van de stof. Er is geen teratogeniteit gerapporteerd (SCF, 2000).

Bij ratten geldt als maat voor de carcinogene potentie een TD₅₀ van 39 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database).

JECFA heeft op basis van een NOAEL van 40 μ g/kg lichaamsgewicht en een LOAEL van 200 μ g/kg voor de oestrogene werking van ZEN en een veiligheidsfactor 100 een PMTDI afgeleid van 500 ng/kg lichaamsgewicht voor ZEN en de metabolieten van deze stof (inclusief α -zearalenon). Deze NOAEL en LOAEL zijn beide afkomstig van een 15 dagenstudie in varkens. De LOAEL is mede betrokken bij de afleiding van de PMTDI in verband met de lange eliminatie-halfwaardetijd van zearalenon. De PMTDI van 0,5 μ g/kg lichaamsgewicht voor zearalenon komt goed overeen met de door de JECFA vastgestelde ADI van 0,5 μ g/kg lichaamsgewicht voor de metaboliet α -zearalenon, dat een sterker oestrogeen effect heeft dan zearalenon zelf (CCFAC, 2000). Het SCF heeft op basis van dezelfde NOAEL en LOAEL, maar gebruik makend van een veiligheidsfactor 200, een t-TDI afgeleid van 200 ng/kg lichaamsgewicht (SCF, 2000). Voor de Scandinavische landen is een t-TDI vastgesteld van 100 ng/kg lichaamsgewicht (Eriksen en Alexander, 1998).

Blootstelling

De blootstelling aan ZEN wordt in een Nordische studie (Eriksen en Alexander, 1998) geschat op gemiddeld ca 0,02 ng/g lg/d, dat is 20% van de voorgestelde Nordische t-TDI van 0,1 ng/g lg en ruim onder de t-TDI van het SCF van 0,2 ng/g lg en zeer ruim onder de door de JECFA (2000)

voorgestelde PMTDI van 0,5 ng/g lg . Een Canadese innameschatting komt op 0,016 ng/g lg/d voor volwassenen en 0,06 ng/g lg/d voor kinderen (CCFAC, 2000). Een schatting uit de VS komt op 0,03 ng/g lg/d. Nederlandse gegevens ontbreken.

Overdracht

De overdracht van ZEN via veevoer naar dierlijke producten is in diverse studies onderzocht. De stof wordt snel gemetaboliseerd en uitgescheiden en geeft weinig residuen. De belangrijkste metabolieten zijn α - en β -zearalenol (ZEL) en de glucuronide-conjugaten van ZEN en ZEL. Bij hoge doseringen zijn lage residuen gevonden in spier vlees en iets hogere (ca 5 ng ZEN/g) in lever en nier van kippen (Lusky et al., 1997). Ook Mirocha (1982) vond bij studies met een hoge dosering via voer en extra éénmalige dosering via de krop lage (max. 25 ng/g) residuen van ZEN in vlees en iets hogere van ZEN en ZEL in lever. Bij een radio-activiteitsstudie in eierlegend pluimvee is 1% overdracht naar eieren gevonden (Dailey, 1980). Prelusky et al. (1990) melden een slechts minimale overdracht naar melk (2,5 ng/g ZEN en 3 ng/g α -ZEL bij een dagelijkse dosis van 544 mg aan een koe gedurende 21 dagen). Mirocha (1981) vond bij dosering van 25 mg/kg gedurende 7 dagen ca 480 ng/g aan ZEN en 508 resp 370 ng/g aan α - resp. β -ZEL (incl. conjugaten) in de melk. Dit is omgerekend naar de dagelijkse melkgift een overdracht van 0.5-2 %. Metabolieten van ZEN zijn tot 5 dagen na dosering in melk aangetoond (Hagler et al., 1980; Palyusik et al., 1980). De discrepantie tussen de diverse gegevens moet verder worden bestudeerd, met name voor melk.

Gehalten in dierlijke producten

El-Hoshy (1999) rapporteert in een Egyptisch onderzoek een vrij hoge mate van contaminatie in de praktijk, in melk en in vlees (gehalten tot ca 13 ng/g, gemiddeld ca 5-8 ng/g in de positieve monsters van zowel vlees als melk, in 15 -30% van de random genomen monsters).

Overigens zijn geen praktijkgegevens gevonden.

Grondstoffen

Vanwege het feit dat ZEN geproduceerd wordt door een hele reeks soorten *Fusarium* is er ook een veelvuldig samen voorkomen ZEN met vooral DON en NIV. De meeste gegevens betreffen de granen en maïs (Placinta et al., 1999). Hoge gehalten van ZEN worden gemeld voor granen in Nieuw Zeeland (Chelkowski, 1998; Placinta et al., 1999). Dit wordt toegeschreven aan slechte weersomstandigheden, die bovendien een verlate oogst veroorzaakten. In een aantal andere producten wordt geen of weinig ZEN gevonden (Scudamore et al., 1997), maar het voorkomen van substantiële gehalten in soja wordt in twee studies gevonden (Rafai et al., 2000; v. Raamsdonk, 2001). Deze gegevens zijn samengevat in tabel II.4.1. Oudere studies (voor 1990) vermelden 0.5 mg/kg in Nieuw Zeelandse maïs en zelfs tot 275.8 mg/kg in maïs in een Europees onderzoek (Chelkowski, 1998).

Het optreden van anaërobe omstandigheden tijdens inkuielen met als gevolg dat *Fusarium* schimmels niet overleven, hoeft niet te leiden tot afwezigheid van *Fusarium* toxines. Reeds gevormde ZEN degradeert langzaam en kan na inkuielen nog steeds voorkomen in kuilmaïs. Niettemin is het voorkomen van ZEN in gedroogde producten (hooi en stro) waarschijnlijker (Scudamore en Livesey, 1998). Door Smith et al. (1994) wordt een studie gerapporteerd van ZEN in suikerbiet. De gevonden gehalten waren 12-391 μ g/kg in de bieten en 13-4650 μ g/kg in bietenpulp bestemd voor veevoer. In hooi uit Groot Brittannië wordt ZEN wisselend aangetroffen: met een incidentie van < 2% wordt een maximum gevonden van 14 000 μ g/kg. In één raapzaad monster uit een set van 20 werd een gehalte van 32 μ g/kg ZEN aangetroffen (Smith et al., 1994). In een studie van stro uit India werd tot 0.422 mg/kg ZEN gevonden (Placinta et al., 1999). Hiermee zijn bietenpulp en hooi potentieel belangrijke leveranciers van ZEN, ook in vergelijking met de hoge niveaus in tarwe en maïs (tabel II.4.1).

De Duitse norm voor ZEN heeft een onduidelijke toepassing: de gestelde maxima zouden zowel voor ingrediënten als voor complete voeders gelden (BML, 2000). Verschillende grondstoffen kunnen gehalten ZEN bevatten (tabel II.4.1) die hoger zijn dan sommige van de BML limieten.

III.9 Fumonisin

Fumonisin zijn mycotoxinen geproduceerd door enkele *Fusarium*-soorten die vooral op maïs zijn aangetroffen. Fumonisin zijn chemisch in zoverre afwijkend van de meeste andere mycotoxinen dat er geen ringstructuur in voorkomt, het is een lange alifatische keten met een aminogroep, enkele hydroxygroepen, enkele esterverbindingen en carbonzuurgroepen. De stoffen zijn goed wateroplosbaar. Er zijn minstens 12 verwante verbindingen aangetoond, in series onderscheiden (A, B, F en P). Als de meest belangrijke uit oogpunt van voorkomen en toxiciteit worden fumonisine B1 en B2 genoemd (aangeduid als FB1 enz.). Hoge gehalten worden vooral in warme klimaatzones aangetroffen en zijn verder afhankelijk van de groeiomstandigheden van het gewas. De stof is weinig acut giftig voor de meeste dieren. In dieren kan hoge blootstelling leiden tot o.a. leverbeschadiging en leverkanker; bij paarden, die er nogal gevoelig voor zijn, is hersenbeschadiging aangetoond ("hole in the head syndrome"), en bij varkens aantasting van de longen. FB1 geldt als een mogelijke humane carcinogeen (er is gesuggereerd dat er verband is met slokdarmkanker bij de mens).

Normstelling is voor fumonisin is nog nauwelijks ontwikkeld voor veevoeders. Ook normstelling in maïs voor humane consumptie zal naar verwachting snel worden ontwikkeld (tot nu toe alleen in Zwitserland en guidelines in VS).

Toxiciteit

In 1993 klassificeerde IARC FB1, FB2 en fusarine C als stoffen waarvoor onvoldoende bewijs bestaat dat ze carcinogeen zijn voor de mens. Volgens IARC (1993) was er op dat moment beperkt bewijs dat FB1 en fusarine C carcinogeen zijn in proefdieren, terwijl er onvoldoende bewijs was voor de carcinogeniteit van FB2 in proefdieren.

In 2000 is FB1 uitgebreid toxicologisch beoordeeld door het "Scientific Committee on Food" (SCF) van de Europese Commissie (SCF, 2000a). Na orale toediening bij proefdieren wordt FB1 slecht (< 6%) opgenomen en daarna snel met de faeces uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over orale absorptie bij de mens. Er is nauwelijks informatie over de biotransformatie van FB1. FB1 is acut weinig toxisch in proefdieren en de mens; LD50-waarden (een maat voor de acute toxiciteit in proefdieren) zijn echter niet bekend. De belangrijkste doelwitorganen voor toxiciteit in proefdieren na herhaalde dosering zijn de lever en de nieren. Het werkingsmechanisme berust vermoedelijk op een ontregeling van het metabolisme van bepaalde vetten (zogenaamde sfgolipiden; SCF, 2000a).

FB1 is carcinogeen in proefdieren. Bij vrij hoge dosering wordt namelijk onder invloed van FB1 een toename van goed- en kwaadaardige tumoren gezien in de lever bij muizen en in de nieren bij mannelijke ratten. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen voor genotoxiciteit. FB1 wordt dus niet in verband gebracht met DNA-schade. Waarschijnlijk komt de carcinogene werking van FB1 daarom tot stand via een zogenaamd niet-genotoxisch mechanisme. Dit betekent dat er een veilige drempeldosis bestaat voor de carcinogene werking van FB1. Bij de mens is FB1 in verband gebracht met een verhoogd vóórkomen van slokdarmkanker. Deze mogelijke associatie wordt echter in andere epidemiologische studies en ook in dierstudies niet bevestigd (SCF, 2000a).

Tekenen van immuunsuppressie worden bij proefdieren pas gezien bij doseringen die hoger zijn dan die waarbij lever- en niertoxiciteit optreedt (SCF, 2000a).

Ten aanzien van de reproductietoxiciteit bij proefdieren merkt het SCF op dat er alleen een embryotoxisch effect ontstaat bij hoge doseringen van FB1 waarbij ook maternale toxiciteit optreedt. Als de embryotoxiciteit veroorzaakt wordt door toxiciteit voor het moederdier, dan is voor de

risicoschatting niet de embryotoxiciteit maar de maternale toxiciteit het meest belangrijk. Zolang een dergelijk oorzakelijk verband niet aannemelijk is gemaakt (zoals bij FB1) moet worden aangenomen dat de stof direct embryotoxisch is en moet de embryotoxiciteit als zelfstandig aspect worden meegewogen bij de risicobeoordeling (Lyer et al., 1999). Hetzelfde geldt voor teratogeniteit; dit wordt echter onder invloed van FB1 niet gezien. Bij proefdieren passeert FB1 nauwelijks de placenta. Ook treedt nauwelijks uitscheiding op via de moedermelk. Reproductietoxiciteit bij de mens acht het SCF onwaarschijnlijk (SCF, 2000a).

Voor FB1 geldt bij ratten als maat voor de carcinogene potentie een TD_{50} van 1,16 mg/kg lichaamsgewicht (Carcinogenicity Potency Database).

JECFA (2001) meldt aan dat het toxicologisch profiel van FB2 en FB3 goed overeenkomt met dat van FB1, maar geeft verder geen bijzonderheden over de toxicologie van FB2 en FB3. De goede vergelijkbaarheid wordt ook genoemd door Voss et al. (2001).

SCF heeft voor FB1 een TDI voor de mens vastgesteld van 2 μ g/kg lichaamsgewicht op basis van een NOAEL van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht voor niertoxiciteit (d.w.z. een afname in het relatief niergewicht) in een 90 dagen subchronische toxiciteitsproef met ratten (Voss et al., 1995). Hierbij is een veiligheidsfactor van 100 gebruikt (SCF, 2000a). De keuze van het kritisch effect wordt ondersteund door het feit dat de afname van het relatief niergewicht verklaard kan worden doordat FB1 geprogrammeerde celdood (apoptose) teweegbrengt (Dragan et al., 2001). Bij regeneratie van het weefsel wordt vervolgens de balans tussen celdood en aanmaak van nieuwe cellen (celdeling) verstoord, waardoor uiteindelijk tumoren ontstaan (Gelderblom et al., 2001; Howard et al., 2001).

Op basis van dezelfde NOAEL van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht en dezelfde veiligheidsfactor 100 heeft JECFA een vergelijkbare norm vastgesteld, namelijk een PMTDI voor FB1, FB2 en FB3 alleen of in combinatie van 2 μ g/kg lichaamsgewicht (JECFA, 2001).

Blootstelling

De JECFA (2001) berekent op basis van monitoringgegevens in mais en regional diëten een gemiddelde dagelijkse inname die varieert tussen 0,2 ng/g lg in Europa en 2,4 ng/g lg in Afrika. Nationale onderzoeken in diverse landen variëren tussen 0,02 en 0,08 ng/g lg als gemiddelde inname. In Nederland werd een schatting van 0,06 ng/g lg gemaakt voor het gemiddelde diëet, en 1,0 ng/g lg voor een sterk op maisconsumptie gebaseerd diëet. Al deze cijfers zijn voor FB1. De meeste schattingen blijven dus ruim onder de PMTDI van 2 ng/g lg voor FB1-FB3, maar bij hoge maisconsumptie zou de PMTDI overschreden kunnen worden. De bijdrage van FB2 en FB3 wordt op ca 40% van die van FB1 geschat.

Overdracht

Over het metabolisme is vrij weinig bekend. Fumonisininen worden vrij slecht opgenomen en snel weer uitgescheiden (WHO, 2000). Er is redelijk veel overdrachtsonderzoek gedaan voor fumonisininen. Uit proeven bij melkkoeien blijkt dat ook bij hoge doseringsniveau's (tot 5 mg/kg lg/d) nauwelijks of geen residuen in melk worden gevonden (5-6 ng/g of lager); dat betekent een overdracht naar melk van ca 0,003% of minder. Dit geldt ook voor eieren. Bij pluimvee en bij varkens werd in beperkte mate enige concentratie in de lever en de nier gevonden (Prelusky et al., 1996).

Gehalten in dierlijke producten

Er is geen reguliere monitoring naar FB1 in dierlijke producten en er zijn geen gegevens gevonden over gehalten aan FB1 in dierlijke producten in de praktijk.

Grondstoffen

Van de zeven fumonisinen die bekend zijn worden er slechts vier in de natuur geproduceerd, waarvan FB1, FB2 en FB3 enige relevantie hebben voor wat betreft voorkomen (Patel et al., 1997). De studie van Patel et al. betrof 266 commerciële maïsproducten voor menselijke consumptie; in 26 % werd fumonisine aangetroffen tot een gehalte van 784 µg/kg met uitschieters tot 2124 µg/kg in polenta (maïspap). FB1 was altijd de belangrijkste fumonisine, maar in 97 % van de positieve monsters werd eveneens een (lagere) hoeveelheid FB2 en FB3 aangetroffen. FB2 en FB3 kwamen nooit zonder FB1 voor. Een gecorreleerd maar lager voorkomen van FB2 en FB3 wordt ook gemeld door Rava (1996), Chelkowski (1998) en Placinta et al. (1999).

Monsters tarwe, haver, gerst, rijst en soja, die ter vergelijking zijn onderzocht in de studie van Patel et al. (1997), bevatten geen fumonisine. De gegevens van diervoedingrediënten uit tabel II.4.1 en II.4.2 kunnen in het licht van deze studie worden besproken. De basisgegevens (bijlage 2) betreffen vrijwel altijd FB1. Aangenomen mag worden dat deze gegevens representatief zijn voor het voorkomen van de fumonisines als geheel. De gehalten in gierst zijn veel lager dan in maïs.

In grasmonsters uit Nieuw Zeeland is een gemiddeld gehalte van 650 µg/kg fumonisine (zonder specificatie) aangetroffen, waarbij 10 % van de monsters positief bleek te zijn (Smith et al., 1994). Samen met moniliformine zijn de fumonisines vooral een probleem in maïs (tabel II.4.1), zodat voor verwerking van maïs als ruwvoer aandacht voor mogelijk optreden moet zijn.

III.10 Moniliformine

Toxiciteit

Er is weinig onderzoek verricht naar de toxicologische eigenschappen van MON. De acute toxiciteit in proefdieren is hoog (orale LD₅₀: 30-50 mg/kg lichaamsgewicht; Ueno, 1985; Zhao et al., 1993). Bij hoge doseringen treden bloedingen op in het maagdarmkanaal (Abbas et al., 1990) en wordt lever- en hartschade gezien (Ueno, 1985; Zhao et al., 1993). Deze orgaan toxiciteit is echter niet erg prominent. Vermoedelijk komt de lethale werking van MON tot stand via remming van het energiemetabolisme (Ueno, 1985).

Er zijn afwisselend negatieve en positieve bevindingen gerapporteerd ten aanzien van de *in vitro* genotoxiciteit van MON (Wehner et al., 1978b; Norred et al., 1992; Knasmüller et al., 1997). Dit onderzoek is zeer beperkt en laat geen conclusie toe. Er zijn geen gegevens over de *in vivo* genotoxiciteit. Ook ontbreken gegevens over de carcinogeniteit.

Er is geen TDI voor MON vastgesteld. Er kan geen schatting worden gegeven van de grootte orde van een eventuele TDI omdat de beschikbare toxiciteitsgegevens daarvoor volstrekt onvoldoende zijn.

Blootstelling

Er zijn geen evaluaties van de blootstelling gevonden. Het voorkomen van MON in op maïs gebaseerde voedingsmiddelen is onderzocht door de MAFF (1998) in Engeland en ook door Gutema et al. (2000) in de VS. In de VK-studie werd in 15% van de gevallen MON aangetroffen, in gehalten tussen 15 en 135 ng/g; in maïs en maïsmeel werden vaker en hogere gehalten gevonden, dus mogelijk gaat een deel van de MON door bewerking verloren. In de VS-studie werd MON in 68% van de uit maïs bestaande consumentenproducten gevonden, op een niveau tussen 31 en 858 ng/g; meestal samen met het voorkomen van vergelijkbare of hogere gehalten aan FB1 en wat minder aan FB2. De blootstelling aan MON kan op basis hiervan als waarschijnlijk iets lager dan die aan FB1 worden ingeschat, voor Nederland dus gemiddeld waarschijnlijk omstreeks 0,01-0,03 ng/g lg.

Overdracht

Er zijn geen overdrachtgegevens voor residuen van het diervoer naar dierlijke producten gevonden.

Gehalten in dierlijke producten

Er zijn geen gegevens over gehalten in dierlijke producten gevonden.

Grondstoffen

Er is weinig onderzoek naar aanwezigheid van MON in diervoedingrediënten gedaan, ondanks de hoge toxiciteit. MON wordt door dezelfde schimmels geproduceerd als de fumonisines (met name *F. moniliforme*). Een maïs monster uit de USA bevatte 2.8 mg/kg MON (Smith et al., 1994). Een survey naar MON in maïs resulteerde in merendeels lage gehalten met een maximum van 3.2 mg/kg in Gambiaanse maïs. Extreme waarden zijn gevonden in *Fusarium* geïnfecteerde maïskorrels uit Polen met een gehalte tot 399 mg/kg (Chelkowski, 1998). Zoals bij de andere *Fusarium* toxines (zie trichothecenen B), worden voor MON in maïs ongeveer tienvoudige gehalten gevonden in vergelijking met de gehalten in tarwe (Chelkowski, 1998: resp. 120 en 20 mg/kg). Een gecombineerd voorkomen van MON met de fumonisines is aannemelijk, zodat bij de verwerking van maïs tot ruwvoer op MON gelet moet worden.

III.11 Patuline

Dit is een mycotoxine dat vooral door *Penicillium*-soorten wordt geproduceerd, maar ook wel door *Aspergillus* schimmels. Het wordt vooral gevonden in door schimmel aangetaste appels; soms ook in graan. Het in enkele gevallen aangetoonde voorkomen van patuline in silages wordt geassocieerd met *Paecilomyces*- en met *Byssochlamys*-soorten. Patuline is voor de mens vooral van belang door het voorkomen in industrieel verwerkte appelproducten, zoals appelsap en appelmoes; hiervoor is normstelling in diverse landen en internationaal is deze ook in discussie.

Toxiciteit

Volgens IARC waren er in 1993 geen gegevens over de mogelijke carcinogeniteit van patuline bij de mens. Bij proefdieren was er op dat moment onvoldoende bewijs voor een carcinogene werking. Er waren wisselende gegevens over de genotoxiciteit op basis waarvan geen conclusie getrokken kon worden (IARC, 1993e).

Het "Codex Committee on Food Additives and Contaminants" (CCFAC) noemt voor patuline LD₅₀-waarden bij muizen van 15 tot 35 mg/kg lichaamsgewicht (CCFAC, 1999). De acute toxiciteit is dus hoog. Bij langduriger toediening van hoge doseringen aan proefdieren is schade geconstateerd aan de nieren en het maagdarmsstelsel (McKinley & Carlton, 1980; McKinley et al., 1982; Speijers et al., 1988). Het effect op de nier komt tot uiting in een verminderde functie van het orgaan zonder dat er op microscopisch niveau schade zichtbaar is (Speijers et al., 1988).

Patuline is volgens de Codex immunotoxisch en neurotoxisch in proefdieren (CCFAC, 2001). Andere bronnen ontkennen echter de immunotoxische (immuunsuppressieve) werking van patuline bij proefdieren, hetgeen kan samen hangen met het gebruik van lagere doseringen dan in het onderzoek waarnaar de Codex refereert en het feit dat slechts een beperkt aantal immunologische eindpunten onderzocht werd (Llewellyn et al., 1998).

In beperkt *in vitro* onderzoek zijn wisselende aanwijzingen gevonden voor een genotoxische werking van patuline (Ueno & Kubota, 1976; Wehner et al., 1978a; Cooray et al., 1982; Mori et al., 1984; Stetina & Votava, 1986; Wurgler et al., 1991; Pfeiffer et al., 1998; Alves et al., 2000). Er zijn spaarzame

berichten dat patuline *in vivo* chromosoomafwijkingen kan veroorzaken (Roll et al., 1990). Uit dit beperkte genotoxiciteitsonderzoek kan vooralsnog geen conclusie getrokken worden. Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit bij proefdieren (Becci et al., 1981). Ook dit onderzoek is echter beperkt. Daarom kan ook ten aanzien van de carcinogeniteit van patuline vooralsnog geen conclusie worden getrokken.

Er zijn spaarzame berichten dat patuline in proefdieren teratogeen is. Het is echter niet duidelijk of dit effect optreedt in afwezigheid van maternale toxiciteit (Roll et al., 1990).

JECFA heeft in 1995 een PMTDI vastgesteld van 0,4 µg/kg lichaamsgewicht op basis van een NOAEL van 43 µg/kg lichaamsgewicht in een gecombineerde chronische toxiciteit/reproductietoxiciteit/carcinogeniteitsstudie in ratten en een veiligheidsfactor 100 (CCFAC, 1999, 2001). Deze PMTDI is door het SCF overgenomen (SCF, 2000c), maar een uitgebreide beoordeling door het SCF heeft nog niet plaats gevonden.

Blootstelling

Er is geen evaluatie van de gemiddelde blootstelling van patuline gevonden. Appelsap is de belangrijkste bron voor de blootstelling. De JECFA schat de maximale blootstelling voor kinderen op basis van gemiddelde consumptiegegevens op 0,1 ng/g lg voor volwassenen en 0,2 ng/g lg voor kinderen, dus nog onder de PMTDI van 0,4 ng/g lg. In het CCFAC-document CX/FAC 99/16 wordt becijferd dat overschrijding van de PMTDI mogelijk is bij hoge consumptie en hoge gehalten in het appelsap, en wordt een lagere norm dan de in de CCFAC voorgestelde 50 ng/g in appelsap gesuggereerd. De mogelijke blootstelling vanuit dierlijke producten wordt nergens genoemd.

Overdracht

Er zijn in deze beperkte survey geen concrete gegevens gevonden over het mogelijk voorkomen van residuen in vlees en andere dierlijke producten. Patuline wordt grotendeels snel uitgescheiden via faeces en urine na opname, maar in een radiolabel-onderzoek werd toch na een enkele dosering na 7 dagen nog 2 à 3% van de radioactiviteit in lichaamssweefsels teruggevonden (Dailey et al., 1977).

Gehalten in dierlijke producten

In sommige publicaties wordt melding gemaakt van de mogelijkheid dat patuline voorkomt in sommige worstsoorten o.i.v. daarbij gebruikelijke schimmelcultures, en ook in kaas, in samenhang met beschimmelings van de korst. Er zijn geen gegevens gevonden over gehalten aan patuline in dierlijke producten in praktijkomstandigheden, in relatie tot patuline in dierlijke voeding.

Grondstoffen

Een frequent voorkomen in vruchtensappen, met name van appel, wordt gerapporteerd (Smith et al., 1994; Pittet, 1998). Daarnaast wordt patuline nauwelijks aangetroffen (Smith et al., 1994). Er zijn verder weinig studies uitgevoerd met betrekking tot patuline.

Een aantal schimmels waarvan bekend is dat ze patuline kunnen produceren, zijn geïsoleerd vanuit monsters kuilvoer. Patuline wordt met zeer verschillende resultaten gevonden in kuilvoer, wat veroorzaakt kan worden door de instabiliteit van patuline. 34 kuilvoermonters uit Frankrijk vertoonden niveaus patuline tussen 1.5 en 40 mg/kg (Scudamore en Livesey, 1998). Hoewel specifieke gegevens voor vruchtenpulp als diervoeder ontbreken, betekent dit wel dat de betreffende gegevens uit tabel II.4.5 een indicatie vormen voor het belang van controle op patuline.

III.12 Ergotoxinen

Dit zijn stoffen (samen ook wel aangeduid als ergotoxinen of ergolinen) geproduceerd door het schimmel-genus *Claviceps*, dat op granen, vooral rogge, kan voorkomen. Het gehalte aan sclerotia van deze schimmel (ook aangeduid als moederkoorn) in het graan kan in sterk aangetaste partijen tot ca 500 mg/kg oplopen, en ca 1% hiervan kan bestaan uit biologisch actieve alkaloiden, waarvan vooral een aantal de aandacht hebben getrokken die verwant zijn aan LSD (WHO, 1990). In de Europese geschiedenis is moederkoorn een belangrijke ziekteverwekker voor mensen geweest. De ziekteverschijnselen zijn hallucinaties en gangreen. Er is geen toxicologische advieswaarde opgesteld waaruit een veilig niveau kan worden afgeleid. Tegenwoordig heeft men overigens fysische scheidingsmethoden ter beschikking waarmee het gehalte aan sclerotien in graan tot een aanvaardbaar niveau kan worden teruggebracht.

Het gaat bij de ergotoxinen om stoffen die afgeleid zijn van lysergzuur, isolysergzuur en dimethylergolines (clavines). Bij analyses worden meestal een aantal van deze verwante stoffen onderscheiden, met name ergometrine, ergosine, ergotamine, ergocorcine, ergocryptine en ergocristine en hierop lijkende verbindingen (de minder biologisch actieve isolysergzuurderivaten worden aangeduid met de vergelijkbare namen ergometrinine enz.). Bij de bewerking en analyse kunnen lysergzuurverbindingen overgaan in isolysergzuurverbindingen.

Ergot alkaloiden worden onderverdeeld in twee hoofdklassen, waarvan er één weer verder wordt onderverdeeld (Janssen et al., 2000):

- 1) Clavine alkaloiden
- 2) Lysergine alkaloiden; deze stoffen zijn farmacologisch actief.
 - a) Amine alkaloiden (bijvoorbeeld ergine en ergometrine)
 - b) Aminozuur alkaloiden, met de subklassen:
 - i) Ergotaminen (bijvoorbeeld ergotamine, ergosine, ergosecaline)
 - ii) Ergotoxinen (bijvoorbeeld ergocryptine, ergocornin, ergocristine)
 - iii) Ergoxine (bijvoorbeeld ergostine).

In diervoeders is maximaal 0,1% moederkoorn toegestaan. In de literatuur worden soms problemen met de diergezondheid beschreven door ergotoxinen.

Ergotoxinen zijn niet hitte-stabiel en een bewerking als brood bakken geeft een grote reductie in gehalten.

Toxiciteit

- *Clavine alkaloiden*

Alhoewel clavine alkaloiden niet bekend staan als farmacologisch actief, zijn er wel aanwijzingen dat deze stoffen net als de lysergine alkaloiden een dopaminerge werking bezitten. Zo is voor elymoclavine, een clavine alkaloid, bij muizen en ratten een verlaging van de bloedspiegel van het hormoon prolactine beschreven (Petkov et al., 1984). De acute toxiciteit van elymoclavine in proefdieren is gering tot matig (LD50 waarden 80-535 mg/kg lichaamsgewicht; Petkov et al., 1984).

- *Ergotamine*

Ergotamine is het meest bekende ergot alkaloid. Het heeft een lange geschiedenis in de humane geneeskunde als antimigraine-middel. Behalve ergotamine worden ook dihydroergotamine en methysergide als antimigraine-middelen gebruikt (Diener, 1994). De werking van ergotamine berust waarschijnlijk op langdurige vaatvernauwing (vasoconstrictie) die een gevolg is van een aanhoudend effect op het vasculaire gladde spierweefsel. De farmacologie van ergotamine is complex: de stof heeft zowel een zogenaamde α -blokkerende als serotonerge activiteit. Omdat ergotamine oraal bijzonder slecht wordt opgenomen, worden patiënten meestal rectaal behandeld. Bij hoge,

therapeutische doseringen kunnen misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen en zwakte in de benen optreden. Bij overdosering treedt ergotisme op: hevig braken, spasmen van de vaatwand, beenkrampen, tintelingen (paresthesiën) en weefselversterf (gangreen) ten gevolge van ischemie (Rogers & Mansberger, 1989; Erasmi et al., 1990).

Op grond van de farmacologische werkzaamheid (namelijk toename van de motorische activiteit van de uterus en vernauwing van de vaten van de placenta en de navelstreng) is schadelijkheid voor de ongeboren vrucht mogelijk. Ergotamine mag daarom niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden. Berichten van teratogeniteit ten gevolge van gebruik tijdens de zwangerschap zijn gelukkig schaars (Raymond, 1995).

Dierexperimenteel toxiciteitsonderzoek met ergotamine is schaars. Bekend is dat bij de rat vasoconstrictie optreedt en dat ten gevolge van ischemie necrose en verbindweefseling (fibrose) van de staartpunten optreedt (Speijers et al., 1992, 1993).

Het onderzoek naar de genotoxiciteit van ergotamine is zeer beperkt. Ergotamine veroorzaakt *in vitro* chromosoomschade in humane lymfocyten (Roberts & Rand, 1977; Dighe & Vaidya, 1988). *In vivo* is echter geen chromosoomschade gevonden (Matter, 1976).

- Ergometrine

Ergometrine en methylergometrine worden gebruikt bij de behandeling van overmatig bloedverlies gedurende de bevalling.

Bij relatief lage doseringen is de toxiciteit van ergometrine bij de rat gering. In een 28 dagen toxiciteitsstudie bij de rat waren de belangrijkste effecten glycogeenstapeling in de lever, verlaging van het plasma glucose en verlaging van de bloedspiegel van het schildklierhormoon thyroxine. De NOAEL voor deze effecten is 0,7 mg/kg lichaamsgewicht (Peters-Volleberg et al., 1996).

- α -Ergocryptine

In een 28 dagen toxiciteitsstudie met α -ergocryptine in de rat met doseringen van ongeveer 0,5; 1,5; 8 en 52 mg/kg lichaamsgewicht/dag werden ondermeer een verminderde voeropname en nierschade geconstateerd. Deze effecten waren vergeleken met de andere onderzochte doseringen het sterkst bij een dosering van ongeveer 8 mg/kg lichaamsgewicht. Er is daarom sprake van een zogenaamde U-vormige dosis-responscurve. Het herstel van de voeropname bij de hoogste dosering wordt verklaard door de dopaminerge eigenschappen van α -ergocryptine. De effecten op de nier kunnen verklaard worden door vasoconstrictie in dat orgaan. Necrose van de staartpunten werd alleen bij de hoogste dosering gezien. Ten gevolgen van de dopaminerge werking van α -ergocryptine zijn bij alle doseringen de prolactinespiegel in het bloed verlaagd. De NOAEL in deze studie is ongeveer 0,5 mg/kg lichaamsgewicht (Janssen et al., 2000a,b).

Er zijn *in vitro* geen aanwijzingen voor een genotoxische werking van α -ergocryptine (Dighe & Vaidya, 1988). Dit onderzoek is echter zeer beperkt.

- α -Dihydroergocryptine

α -Dihydroergocryptine heeft geen genotoxische werking in een serie *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten (Adams et al., 1993).

- Dihydroergocristine

Dihydroergocristine is niet genotoxisch in een drietal *in vitro* testen. Ook *in vivo* wordt geen genotoxisch werking gezien (Dubini et al., 1990).

Er is geen TDI voor ergot alkaloiden of vertegenwoordigers van deze groep vastgesteld. Er kan geen schatting worden gegeven van de grootte orde van een eventuele TDI omdat de beschikbare toxiciteitsgegevens daarvoor volstrekt onvoldoende zijn.

Blootstelling

Er zijn slechts weinig gegevens over de humane blootstelling aan ergotoxinen gevonden. In een Deense studie (Berg et al., 1995) werd een inname van een totaal aan ergotoxinen van 5,7 ng/kg lg berekend vanuit gangbare granen en 129 ng/kg lg voor biologische granen. Waarschijnlijk is bij deze schatting nog geen rekening gehouden met de verliezen door het bakken van brood, die bij de ergotoxinen aanzienlijk zijn. In Nederlandse studies over ergotoxinen (Besling en van der Haar, 1985) werden vergelijkbare resultaten gevonden, echter met hogere maximale gevonden gehalten; is geen inname uit de analyseresultaten berekend. Er is geen TDI vastgesteld voor de ergotoxinen, maar in relatie tot de voor enkele specifieke stoffen gevonden NOAELs op het niveau 0,5 mg/kg lg lijkt er voldoende afstand tot een blootstellingsniveau met mogelijke effecten te bestaan.

Overdracht

Er zijn vrijwel geen publicaties gevonden die het metabolisme en de situatie t.a.v. residuen in het dierlijk product door overdracht vanuit diervoer hebben onderzocht. Young en Marquardt (1982) melden bij pluimvee bij dosering van 800 mg/kg ergotamine in het diëet nog geen residuen in weefsels. Young (1979) meldt dat er ook geen overdracht van ergotoxinen van veevoer naar melk optreedt.

Gehalten in dierlijke producten

Er is voor zover bekend geen onderzoek gedaan naar gehalten aan ergotoxinen in dierlijke producten in praktijkomstandigheden.

Grondstoffen

Hoewel moederkoren al vanuit de oudheid bekend is, zijn er weinig gegevens over het voorkomen van de betreffende mycotoxinen. Gerapporteerde waarden zijn 10–40 µg/kg in tarwe en tot 400 µg/kg in rogge (Berg et al., 1995). Smith et al. (1994) melden incidenties van 100 % in tarwe-, rogge- en triticale-bloem, waarbij ergotamine de hoogste gehalten vertoont (tot 111 µg/kg in triticalebloem). Het dominant voorkomen in rogge wordt in andere studies bevestigd (Smith et al., 1994). De veroorzakende schimmel kan reeds in de gewasgroeifase zeer goed worden herkend. Cehave Landbouwbelang hanteert een limiet van 1000 µg/kg mengvoeder. Er worden alleen gehalten bepaald als de paarse granules aanwezig zijn (Spreeuwenberg, 2001).

Een aantal soorten van het geslacht *Claviceps* kan groeien op grassen. Hiermee is er een potentieel risico van aanwezigheid van ergotoxinen (Scudamore en Livesey, 1998).

Literatuur

- Abbas, H.K., C.J. Mirocha, R.F. Vesonder en R. Gunther, 1990. Acute toxic effects of an isolate of moniliformin-producing *Fusarium oxysporum* and purified moniliformin in rats. *Arch. Env. Contam. Toxicol.* 19 (3) : 433-436.
- Abd Alla, E.A.M., 1996. (see also El-Sayed ..). Natural occurrence of ochratoxin A and citrinin in food stuffs in Egypt. *Mycotoxin Research* 12: 41-44.
- Abdelhamid, A.M. en Dorra, T.M., 1990. Study on effects of feeding laying hens on separate mycotoxins (aflatoxins, patulin or citrinin)-contaminated diets on the egg quality and tissue constituents. *Arch. Tierenähr.* 40 (4) : 305-316.
- Adams, K., J.A. Allen, P.C. Brooker, E. Jones, R.J. Proudlock, F. Mailland en G. Coppi, 1993. Evaluation of the mutagenicity of α -dihydroergocryptine *in vitro* and *in vivo*. *Arzneimittelforsch.* 3 (12) : 1253-1257.
- Alves, I., N.G. Oliveira, A. Laires, A.S. Rodrigues en J. Rueff, 2000. Induction of micronuclei and chromosomal aberrations by the mycotoxin patulin in mammalian cells: role of ascorbic acid as a modulator of patulin clastogenicity. *Mutagenesis* 15 (3): 229-234.
- Arai, M. en T. Hibino, 1983. Tumorigenicity of citrinin in male F344 rats. *Cancer Lett.* 17 (3): 281-287.
- Asano, M., M. Kuwako, Y. Nomura, Y. Suzuki en M. Shibuya, 1998. Possible mechanism underlying the potent vasoconstrictor actions of cyclopiazonic acid on dog cerebral arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 352: 215-221.
- Bars, J. le, 1990. Detection and occurrence of cyclopiazonic acid in cheeses. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 10 (3) : 136-137.
- Becci, P.J., F.G. Hess, W.D. Johnson, M.A. Gallo, J.G. Babish, R.E. Dailey en R.A. Parent, 1981. Long-term carcinogenicity and toxicity studies of patulin in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 1 (5): 256-261.
- Beletsky, G.A., E.M. Khovanova, I.V. Budunova en H.G. Sharuptis, 1985. Mycotoxin induction of somatic mosaicism in *Drosophila* and DNA repair in mammalian liver cell cultures. *Cell Biol. Toxicol.* 1 (3): 133-143.
- Berg, T., G. Rasmussen, en I. Thorup, 1995. Mycotoxins in Danish foods, Publicatie nr. 225 van NFA Denemarken.
- Besling, J.R. en Haar, J.H. van der, 1985. Moederkorenalkaloïden in graanprodukten. *Mycotoxinenrapport 85-1*, Keuringsdienst van Waren Rotterdam.
- Blonk, A., P. Enthoven, M. de Nijs, K. Otte, E. Roberts en R. Sijtsma, 2000. Teeltmaatregelen ter voorkoming van mycotoxinen. *Kwaliteitsreeks 63*, Productschap Diervoeder, Den Haag.
- BML, 2000. Orientierungswerte für die Beurteilung der Gehalte an Deoxynivalenol und Zearalenon in Futtermitteln im Rahmen des §3 des Futtermittelgesetzes. Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten.
- Bononi, A. et al., 1995. Effects of aflatoxins B and G on production efficiency, meat yield and quality in fattening pigs. In: *Quality control and requirements of food of animal origin. Proceedings of a workshop held in Verona, Italy, March 1994*, FAO Rome. REU Technical Series 40: 141-142.
- Bottex, C., A. Martin en R. Fontanges, 1990. Action of a mycotoxin (diacetoxyscirpenol) on the immune system of the mouse - interaction with an immunomodulator (OM-89). *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 12 (2): 311-325.
- Breitbarth, M.H., M.Y. Noordam, J.G. van der Roest en M.J.B. Mengelers, 1999. Risico-inventarisatie van veevoedergrondstoffen en mogelijke beheersmaatregelen. RIKILT rapport 99.522, betrouwbaar.
- Breitholtz, A., Olsen, M., Dahlbäck A. en Hult, K., 1991. Plasma ochratoxin A levels in three Swedish populations surveyed using an ion-pair HPLC-technique. *Food Add. Contam.* 8 : 183-192.
- Breitmayer, J.P., M. Ticchioni, B. Ferrua, A. Bernard en C. Aussel, 1993. Ca^{2+} -ATPase inhibitors induce interleukin-2 synthesis and T cell proliferation. *Cell. Immunol.* 149 (2): 248-257.
- Brenninkmeijer, C., Spoelstra, S.F. en Wever, C.J.G., 1995. Voer voor de toekomst (Visie op veevoedkundig onderzoek; een discussienota). Intern IKC-rapport IKC-L nr. 56 en ID-DLO nr. 430, mei 1995.
- Brown, R.L., D. Bhatnagar, T.E. Cleveland en J.W. Carey, 1998. Recent advances in preharvest prevention of mycotoxin contamination. In: K.K. Sinha en D. Bhatnagar, *Mycotoxins in agriculture and food safety*: 351-379. Marcel Dekker, New York.
- Burdock, G.A. en W.G. Flamm, 2000. Review article: safety assessment of the mycotoxin cyclopiazonic acid. *Int. J. Toxicol.* 19: 195-218.

- Byrem, T.M., J.J. Pestka, F.S. Chu en G.M. Strasburg, 1999. Analysis and pharmacokinetics of cyclopiazonic acid in market weight pigs. *J. Anim. Sci.* 77 (1): 173-179.
- Candlish, A.A.G., K.E. Aidoo, J.E. Smith en S.M. Pearson, 2000. A limited survey of aflatoxins and fumonisins in retail maize-based products in the UK using immunoassay detection. *Mycotoxin Research* 16: 2-8.
- Carcinogenicity Potency Database, Berkeley National Laboratory, VS. <http://potency.berkeley.edu/pub/tables/chemicalsummary.rodents.text>
- Castegnaro, M., I.N. Cherzozemsky, E. Hietanen en H. Bartsch, 1990. Are mycotoxins risk factors for endemic nephropathy and associated urothelial cancers? *Arch. Geschwulstforsch.* 60: 295-303.
- Castella, G., Bragulat, M.R. en Cabanes, F.J., 1999. Surveillance of fumonisins in maize-based feeds and cereals from Spain. *J. Agric. Food Chem.* 47 (11): 4707-4710.
- CCFAC, 1999. Position paper on patulin. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Thirty-first session. The Hague, the Netherlands, 22-29 March 1999.
- CCFAC, 2000. Position paper on zearalenone. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Thirty-second session. Beijing, People's Republic of China, 20-24 March 2000.
- CCFAC, 2001. Proposed draft code on practice for the prevention of patulin contamination in apple juice and apple juice ingredients in other beverages. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Thirty-third session. The Hague, the Netherlands, 12-16 March 2001.
- Céspedes, A.E. en G.J. Diaz, 1997. Analysis of aflatoxins in poultry and pig feeds and feedstuffs used in Colombia. *Journal-of-AOAC-International* 80(6): 1215-1219.
- Charmley, E., H.L. Trenholm, B.K. Thompson, D. Vudathala, J.W.G. Nicholson, D.B. Prelusky en L.L. Charmley, 1993. Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. *J. of Dairy Science* 76: 3580-3587.
- Chelkowski, J., 1998. Distribution of *Fusarium* species and their mycotoxins in cereal grains. In: K.K. Sinha en D. Bhatnagar, *Mycotoxins in agriculture and food safety*: 45-64. Marcel Dekker, New York.
- Chu, F.S., 1991. Mycotoxins: food contamination, mechanism, carcinogenic potential and preventive measures. *Mutat. Res.* 259: 291-306.
- Conner, M.W., B.H. Conner, A.E. Rogers en P.M. Newberne, 1990. Anguidine-induced testicular injury in Lewis rats. *Reprod. Toxicol.* 4 (3): 215-222.
- Conner, M.W., J. De Carmargo, P. Punyarit, S. Riengropitak, A.E. Rogers en P.M. Newberne, 1986. Toxicity of anguidine in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 7: 153-164.
- Cooray, R., 1984. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. *Fd. Chem. Toxicol.* 22 (7): 529-534.
- Cooray, R., K.H. Kiessling en K. Lindahl-Kiessling, 1982. The effects of patulin and patulin-cysteine mixtures on DNA synthesis and the frequency of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes. *Fd. Chem. Toxicol.* 20 (6): 893-898.
- Craddock, V.M. en A.R. Henderson, 1987. Effect of the esophageal carcinogen methylbenzyl nitrosamine and of a putative potentiating factor, a trichothecene mycotoxin, on O₆-methylguanine-DNA methyltransferase in rat esophagus and liver. *Cancer Lett.* 37 (1): 81-86.
- Craddock, V.M., R.J. Hill en A.R. Henderson (1987). Stimulation of DNA replication in rat esophagus and stomach by the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol. *Cancer Lett.* 38 (1-2): 199-208.
- Craddock, V.M., R.J. Hill en A.R. Henderson (1988). Acute and chronic effects of diacetoxyscirpenol on cell replication in rat esophagus and stomach. *Cancer Lett.* 41 (3): 287-294.
- Craddock, V.M., S. Sparrow en A.R. Henderson, 1986. The effect of the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on nitrosamine-induced esophageal cancer in the rat. *Cancer Lett.* 31 (2): 197-204.
- Curry, P.T., R.N. Reed, R.M. Martino en R.M. Kitchin, 1984. Induction of sister-chromatid exchanges *in vivo* in mice by the mycotoxins sterigmatocystin and griseofulvin. *Mutat. Res.* 137: 111-115.
- Dailey, R.E., Blaschka, A.M. en Brouwer, E.A., 1977. Absorption, distribution and excretion of [¹⁴C]-patulin by rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 3: 479

- Dailey R.E., R.E. Reese en E.A. Brouwer, 1980. Metabolism of [14C]-zearalenone in laying hens. *J. Agric. Food Chem.* 28: 286-291.
- Diener, H.C., 1994. A review of current treatments for migraine. *Eur. Neurol.* 34, suppl. 2, 18-25.
- Dietrich, R., Usleber, E., Märtlbauer, E. en Gareis, M., 1999. Nachweis des nephrotoxischen Mycotoxins Citrinin in Lebensmitteln und mit *Monascus* spp. hergestellten Lebensmittelfarbstoffen. *Archiv für Lebensmittelhygiene* 50: 17-21.
- Dighe, R. en V.G. Vaidya, 1988. Induction of sister chromatid exchanges by ergot compounds in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 8 (3): 169-174.
- D'Mello, J.P.F., C.M. Placinta en A.M.C. Macdonald, 1999. *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Animal Feed Science and Technology* 80: 183-205.
- Dooren-Flipsen, M.M.H. van, Noordam, M.Y. en Klaveren, J.D., 1999. Blootstelling aan residuen en contaminanten via de voeding. Cases: 1. Butyl benzyl phtalaten (BBP); 2. Ochratoxine A. RIKILT-rapport 99.007
- Dorner, J.W., R.J. Cole, D.J. Erlington, S. Suksupath, G.H. MacDowell en W.L. Bryden, 1994. Cyclopiazonic acid residues in milk and eggs. *J. Agric. Food Chem.* 42: 1516-1518.
- Dragan, Y.P., W.R. Bidlack, S.M. Cohen, T.L. Goldsworthy, G.C. Hard, P.C. Howard, R.T. Riley en K.A. Voss, 2001. Implications of apoptosis for toxicity, carcinogenicity, and risk assessment: fumonisin B1 as an example. *Toxicol. Sci.* 61: 6-17.
- Dubini, F., P. Bignami, A. Zanotti en G. Coppi, 1990. Mutagenicity studies on dihydroergocristine. *Drugs Exp. Clin. Res.* 16 (6): 255-261.
- Egmond, H.P. van, K. Vreman, W.E. Deyl en W. Paulsch, 1978. Het gehalte aan sterigmatocystine in volle melk ten gevolge van het voeren van met sterigmatocystine gecontamineerd krachtvoer. LCLO-rapport 45/78.
- El-Banna, A.A., Hamilton, R.M.G., Scott, P.M. en Trenholm, H.L., 1983. Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to eggs and meat in chickens fed deoxynivalenol-contaminated diets. *J. Agric. Food Chem.* 31: 1381-1384.
- El-Hoshy, S.M., 1999. Occurrence of zearalenone in milk, meat and their products with emphasis on influence of heat treatments on its level. *Archiv für Lebensmittelhygiene* 50: 140-144.
- El-Sayed AM Abd Alla, 1996. Natural occurrence of ochratoxin A and citrinin in foodstuffs in Egypt. *Mycotoxin research* 12: 41-44.
- Enomoto, M., J. Hatanaka, S. Igarashi, Y. Uwanata, H. Ito, S. Asaoka, A. Iyatomi, S. Kuyama, T. Harada en T. Hamasaki, 1982. High incidence of angiosarcomas in brown-fat tissue and livers of mice fed sterigmatocystin. *Fd. Chem. Toxicol.* 20: 547-556.
- Erasmí, H., R. Schmidt, M. Walter en W. Gross-Fengels, 1990. Ergotism - a rare cause of acute ischemia of the extremities. *Vasa* 19: 279-285.
- Eriksen, G.S. en J. Alexander, 1998. *Fusarium* toxins in cereals, a risk assessment. *TemaNord* 1998: 502.
- Espada, Y., Guitart, R. en Arboix, M., 1991. Quantitative determination of aflatoxin B1 in chick liver. *Food Addit. Contam.* 8 (2): 163-169.
- Europese Commissie, 1996. SCOOP. Assessment of dietary intake of ochratoxin A by the population of EU Member States. EUR 17523— Reports on tasks for scientific cooperation.
- Europese Commissie, 1997. SCOOP. Risk assessment of aflatoxins. EUR 17526 – Reports on tasks for scientific cooperation.
- Europese Commissie, 2000a. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Part I: The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising the European Commission in the area of human and environmental health, 26-27 October 2000; http://europa.eu.int/comm/food/fs/ssc/out83_en.pdf
- Europese Commissie, 2000b. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Part 2: Appendices, 26-27 October 2000; http://europa.eu.int/comm/food/fs/ssc/out84_en.pdf
- EU Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, zie SCAHAW.
- Fink-Gremmels, J., 1999. Mycotoxins: Their implications in human and animal health. *Vet. Quart.* 21: 114-120.
- Fink-Gremmels, J., 2001. Een alternatieve zienswijze. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 126 (6): 229-230. Speciale uitgave: Slijtersproblematiek bij rundvee.
- Freijer, J., Pieters, M., Baars, A.J. en Slob, W., 2000. DON in voeding: normen, blootstelling en risico's. *Voeding Nu* 11: 15-17.

- Gelderblom, W.C.A., S. Abel, C.M. Smuts, J. Marnewick, W.F.O. Marasas, E.R. Lemmer en D. Ramljak, 2001. Fumonisin-induced hepatocarcinogenesis: mechanisms related to cancer initiation and promotion. *Env. Health Perspect.* 109 (suppl. 2): 291-300.
- Gezondheidsraad, 2001. Deoxynivalenol (DON). Publicatie nr. 2001/23, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Goodwin, W., Haas, C.D., C. Fabian, I. Heller-Bettinger en B. Hoogstraten (1978). Phase I evaluation of anguidine (diacetoxyscirpenol, NSC-141537). *Cancer* 42 (1): 23-26.
- Gutema, T., Munimbazi, C. en Bulleman, L.B., 2000. Occurrence of fumonisins and moniliformin in corn and corn-based food products of US origin. *J. Food Prot.* 63 (12):1732-1737.
- Hagelberg, S., Fuchs, R. en Hult, K., 1989. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J. of Applied Toxicology*, 9: 91-96.
- Hagler, M., Dankó, G., Horváth, L., Palyusik, M. en Mirocha, C.J., 1980. Transmission of zearalenone and its metabolite into ruminant milk. *Acta. Vet. Acad. Sci. Hung.* 28 (2), 209-216.
- Hanika, C. W.W. Carlton en J. Tuite, 1983. Citrinin mycotoxicosis in the rabbit. *Fd. Chem. Toxicol.* 21 (4): 487-493.
- Hard, G.C. en J. Whysner, 1994. Risk assessment of *d*-limonene: an example of male rat-specific renal tumorigens. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 (3): 231-254.
- Hartog, J. den, 2001. Feed for food: HACCP in the animal feed industry. Product Board Animal Feed, www.pdv.nl.
- Harwig, J., Kuiper-Goodman, T. en Scott, P.M., 1983. Microbial food toxicants: Ochratoxins. In: Rehcgil, M. ed., *Handbook of foodborne diseases of biological origin*, Boca Raton, CRC Press, pp. 193-238.
- Hassanane, M.S., E.S.A. Abdalla, S. El-Fiky, M.A. Amer en A. Hamdy, 2000. Mutagenicity of the mycotoxin diacetoxyscirpenol on somatic and germ cells of mice. *Mycotoxin Res* 16, 53-58.
- Heidenreich, E., 2000. Produktsicherheit durch ganzheitliches Qualitätsmanagement. *Kraftfutter/Feed Magazine* 10/00: 400-406.
- Helferich W.G., W.N. Garrett, D.P.H. Hsieh en R.L. Baldwin, 1986. Feedlot performance and tissue residues of cattle consuming diets containing aflatoxins. *J. Anim. Sci.* 62: 691-696.
- Henderson, L., S. Albertini en M. Aardema, 2000. Thresholds in genotoxicity responses. *Mutat. Res.* 464: 123-128.
- Hill, J.E., L.G. Lomax, R.J. Cole en J.W. Dorner, 1986. Toxicologic and immunologic effects of sublethal doses of cyclopiazonic acid in rats. *Am. J. Vet. Res.* 47 (5): 1174-1177.
- Hoogenboom, L.A.P., Tulliez, J., Gautier J.-P., Coker R.D., Melcion J.-P., Nagler M.J., Polman Th.H.G. and Delort-Laval J. (2001a). Absorption, distribution and excretion of aflatoxin-derived ammoniation products in lactating cows. *Food Additives and Contaminants* 18, 47-58.
- Hoogenboom, L.A.P., Polman Th.H.G., Neal G.E., Verma A., Gyomard C., Tulliez, J., Gautier J.-P., Coker R.D., Nagler M.J., Heidenreich E. and Delort-Laval J. (2001b). Genotoxicity testing of extracts from aflatoxin-contaminated peanut meal, following chemical decontamination. *Food Additives and Contaminants* 18, 329-341.
- Howard, P.C., A. Warbritton, K.A. Voss, R.J. Lorentzen, J.D. Thurman, R.M. Kovach en T. J. Bucci, 2001. Compensatory regeneration as a mechanism for renal tubule carcinogenesis of fumonisin B1 in the F344/N/Nctr BR rat. *Env. Health Perspect.* 109 (suppl. 2): 309-314.
- Huang, S.J. en C.Y. Kwan, 1998. Cyclopiazonic acid and thapsigargin induce platelet aggregation resulting from Ca²⁺ influx through Ca²⁺ store-activated Ca²⁺-channels. *Eur. J. Pharmacol.* 341: 343-347.
- Hult, K., Telling, A. en Gatenbeck, S., 1976. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl. Environ. Microbiol.* 32 : 443-444.
- IARC, 1976. Sterigmatocystin. IARC Monographs, Vol. 10.
- IARC, 1986. Citrinin. IARC Monographs, Vol. 40.
- IARC, 1993a. Aflatoxins. Naturally occurring aflatoxins (group 1). Aflatoxin M1 (group 2B). IARC Monographs, Vol. 56.
- IARC, 1993b. Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisins B1 and B2 and fusarin C (group 2B). IARC monographs, Vol. 56.
- IARC, 1993c. Ochratoxin A (group 2B). IARC Monographs, Vol. 56.
- IARC, 1993d. Toxins derived from *Fusarium sporotrichioides*: T-2 toxin (group 3). IARC monographs, Vol. 56.
- IARC, 1993e. Patulin. IARC monographs, Vol. 56.

- Iyer, P., D. Gammon, J. Gee en K. Pfeifer, 1999. Characterization of maternal influence on teratogenicity: an assessment of developmental toxicity studies for the herbicide cyanazine. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 29: 88-95.
- Janse van Rensburg, D.F., P.G. Thiel en K. Jaskiewicz, 1987. Short-term effects of two *Fusarium* toxins, diacetoxyscirpenol and neosolaniol monoacetate in male Wistar rats. *Fd. Chem. Toxicol.* 25 (10): 767-771.
- Janssen, G.B., R.B. Beems, G.J.A. Speijers en H.P. van Egmond, 2000a. Subacute toxicity of α -ergocryptine in Sprague-Dawley rats. 1: General toxicological effects. *Fd. Chem. Toxicol.* 38, 679-688.
- Janssen, G.B., R.B. Beems, L.H. Elvers en G.J.A. Speijers, 2000b. Subacute toxicity of α -ergocryptine in Sprague-Dawley rats. 2: Metabolic and hormonal effects. *Fd. Chem. Toxicol.* 38, 689-695.
- Jaskiewicz, K., P.M. Close, P.G. Thiel en J. Cole, 1988. Preliminary studies on toxic effects of cyclopiazonic acid alone and in combination with aflatoxin B1 in non-human primates. *Toxicology* 52: 297-307.
- JECFA, 2001. Fifty-sixth meeting. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, 6-15 February 2001; <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summary56.pdf>. Zie ook: Safety evaluation of certain mycotoxins in food. WHO Food Additive Series 47; FAO Food and Nutrition Paper 74.
- Jeswal, P., 1996. Citrinin-induced chromosomal aberrations in the bone marrow cells of *Mus musculus*. *Cytobios* 86 (344): 29-33.
- Ji, X., Y. Ke, T. Ning, Y. Liang, D. Wang en G. Shi, 1994. Effects of sterigmatocystin and T-2 toxin on the induction of unscheduled DNA synthesis in primary cultures of human gastric epithelial cells. *Natural Toxins* 2: 115-119.
- Jonker, M.A., H. van Egmond, en R.W. Stephany, 1999. Mycotoxins in food of animal origin: a review. CRL-document 389002 095.
- Jurjevic Z., M. Solfrizzo, B. Cvjetkovic, G. Avantaggiato en A. Visconti, 1999. Ochratoxin A and Fumonisin (B1 and B2) in maize from Balkan nephropathy endemic and non-endemic areas of Croatia. *Mycotoxin Research* 15: 67-80.
- Kitchen, D.N., W.W. Carlton en J. Tuite, 1977. Ochratoxin A and citrinin induced nephrosis in Beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. *Vet. Pathol.* 14 (2): 154-172.
- Knasmüller, S., N. Breggen, F. Kassie, V. Mersch-Sundermann, W. Gelderblom, E. Zohrer en P.M. Eckl, 1997. Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat. Res.* 391 (1-2): 39-48.
- Knight, C., A. Aldrik en C. Anderson, 2001. Pre-harvest mycotoxin control: the potential for Good Agricultural Practice. In: Book of abstracts, World Mycotoxin Forum, 14-15 Mei 2001, Noordwijk, pp. 37.
- Kogika, M.M., M.K. Hagiwara en R.M. Miranda, 1993. Experimental citrinin nephrotoxicosis in dogs: renal function evaluation. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (2): 136-140.
- Krejci, M.E., N.S. Bretz en D.A. Koechel, 1996. Citrinin produces acute adverse changes in renal function and ultrastructure in pentobarbital-anesthetized dogs without concomitant reductions in [potassium]_{plasma}. *Toxicology* 106: 167-177.
- Krewski, D., M. Szyszkowicz en H. Rosenkranz, 1990. Quantitative factors in chemical carcinogenesis: variation in carcinogenic potency. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 12: 13-29.
- Krivobok, S., P. Olivier, D.R. Marzin, F. Seigle-Murandi en R. Steiman, 1987. Study of the genotoxic potential of 17 mycotoxins with the SOS chromotest. *Mutagenesis* 2 (6): 433-439.
- Krogh, P., Elling, F., Hald, B., Larsen, A.E., Lillehoj, E.B., Madsen, A. en Mortensen, H.P., 1976. Time-dependent disappearance of ochratoxin A residues in tissues of bacon pigs. *Toxicology* 6: 235-242.
- Kubena, L.F., Swanson, S.P., Harvey, R.B., Fletcher, O.J., Rowe, L.D. en Phillips, T.D., 1985. Effects of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated wheat to growing chicks. *Poultry Sci.* 64:1649-1665.
- Kuiper-Goodman, T. en P.M. Scott, 1989. Risk assessment of the mycotoxin ochratoxin A. *Biomedical and Environmental Sci.* 2: 179-248.
- Llewellyn, G.C., J.A. McCay, R.D. Brown, D.L. Musgrove, L.F. Butterworth, A.E. Munson en K.L. White, 1998. Immunological evaluation of the mycotoxin patulin in female B6C3F1 mice. *Fd. Chem. Toxicol.* 36: 1107-1115.
- Lomax, L.G., R.J. Cole en J.W. Dorner, 1984. The toxicity of cyclopiazonic acid in weaned pigs. *Vet. Pathol.* 21: 418-424.

- Lusky, K., Tesch, D. en Haider, W., 1997. Simultaneous aof the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone to pigs in the feed. Effect on health and tissue residues. *Tierarztl. Umsch.* 52: 212-216.
- MAFF UK, 1998. Surveillance of moniliformin in maize, maize products and the effects of milling. Food Surveillance Information Sheet nr. 164.
- Marasas, W.F.O., 1996. Fumonisin: history, world-wide occurrence and impact. In: Jackson, L.S., J.W. DeVries en L. B. Bullerman. *Fumonisin in food*. Plenum Press, New York en Londen.
- Marin, M.L., J. Murtha, W.M. Dong en J.J. Pestka (1996). Effects of mycotoxins on cytokine production and proliferation in EL-4 thymoma cells. *J. Toxicol. Env. Health* 48 (4): 379-396.
- Marin, M.L., S.S. Wong en J.J. Pestka, 1996b. Increased IL-2, IL-6 and TNF α secretion and mRNA levels in WEHI-3 cells exposed to cyclopiazonic acid. *Toxicology* 114: 67-79.
- Maronpot, R.R., T. Fox, D.E. Malarkey en T.L. Goldsworthy, 1995. Mutations in the *ras* proto-oncogene: clues to etiology and molecular pathogenesis of mouse liver tumors. *Toxicology* 101: 125-156.
- Maryamma, K.I. et al., 1989. Aflatoxin residues in animal tissues and animal products. *Kerala J. Vet. Sci.* 20: 116-124.
- Matter, B.E., 1976. Failure to detect chromosome damage in bone marrow cells of mice and Chinese hamsters exposed *in vivo* to some ergot derivatives. *J. Int. Med. Res.* 4 (6): 382-392.
- Mayura, K., E.E. Smith, B.A. Clement, R.G. Harvey, L.F. Kubena en T.D. Phillips. Developmental toxicity of diacetoxyscirpenol in the mouse. *Toxicology* 45: 245-255.
- Mayura, K., R. Parker, W.O. Berndt en T.D. Phillips, 1984. Effect of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and citrinin in the rat. *J. Toxicol. Env. Health.* 13 (4-6): 553-561.
- McKindley, E.R. en W.W. Carlton, 1980. Patulin mycotoxicosis in Swiss ICR mice. *Fd. Cos. Toxicol.* 18: 173-179.
- McKindley, E.R., W.W. Carlton en G.D. Boon, 1982. Patulin mycotoxicosis in the rat: toxicology, pathology and clinical pathology. *Fd. Chem. Toxicol.* 20: 289-300.
- Mills, J.T., 1989. Ecology of toxigenic fungi associated with grains in Manitoba, Canada. In: S. Natori, K. Hashimoto, Y. Ueno. *Mycotoxins and phycotoxins '88*, pp. 13-20. Elsevier, Amsterdam.
- Micco, C., Miraglia M., Onori, R., Brera, C., Mantovani, A., Ioppolo, A. en Stasolla, D., 1988. Long-term administration of low doses of mycotoxins to poultry. 1. Residues of aflatoxins B1 and its metabolites in broilers and laying hens. *Food Add. Contam.* 5: 303-308.
- Mirocha, C.J., T.S. Robison, R.J. Pawlosky en Allen, 1982. Distribution and residue determination of [3 H]zearalenone in broilers. *Toxicol. Applied Pharmacology* 66: 77-87.
- Mooney, R.L., G.C. Llewellyn, en C.E. O'Rear. 1990. Aflatoxin in Virginia peanuts for the crop years 1986-1988. In: "Biodeterioration Research 3", G.C. Llewellyn and C.E. O'Rear, eds. Plenum Press, New York.
- Mori, H., K. Kawai, F. Ohbayashi, T. Kuniyasu, M. Yamazaki, T. Hamasaki en G. Williams, 1984. Genotoxicity of a variety of mycotoxins in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Cancer Res.* 44 (7): 2918-2923.
- Mori, H., S. Sugie, N. Yoshimi, J. Kitamura, M. Niwa, T. Hamasaki en K. Kawai, 1986. Genotoxic effects of a variety of sterigmatocystin-related compounds in the hepatocyte/DNA-repair test and the *Salmonella* microsome assay. *Mutat. Res.* 173 : 217-222.
- Morrissey, R.E., R.J. Cole en J.W. Dorner (1984). The effects of cyclopiazonic acid on pregnancy and fetal development of Fischer rats. *J. Toxicol. Env. Health* 14 (4): 585-594.
- Morrissey, R.E., W.P. Norred, R.J. Cole en J. Dorner (1985). Toxicity of the mycotoxin, cyclopiazonic acid, to Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77, 94-107.
- Müller, T., 1987. Cancerogene und genotoxische Wirkung von Mycotoxinen. *Die Nahrung* 31 (2): 117-125.
- Neal, G.E., Judah, D.J., Carthew, P., Verma, A., Latour, I., Weir, L., Coker, R.D., Nagler, M.J. and Hoogenboom, L.A.P. (2001). Differences detected *in vivo* between samples of aflatoxin-contaminated ground-nut meal, following decontamination by two ammonia-based processes. *Food Additives and Contaminants* 18, 137-149.
- Nikolov, I.G., D. Petkova-Bocharova, M. Castagnaro, A. Pfohl-Leskowicz, C. Gill, N. Day en I.N. Chernozemsky, 1996. Molecular and epidemiological approaches to the etiology of urinary tract tumors in an area with Balkan endemic nephropathy. *J. Env. Pathol. Toxicol. Oncol.* 15: 201-207.
- Nishie, K., R.J. Cole en J.W. Dorner, 1985. Toxicity and neuropharmacology of cyclopiazonic acid. *Fd. Chem. Toxicol.* 23 (9), 831-839.

- Noda, K., M. Umeda en Y. Ueno, 1981. Cytotoxic and mutagenic effects of sterigmatocystin on cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis* 2 (10): 945-949.
- Norred, W.P., J.K. Porter, J.W. Dorner en R.J. Cole, 1988. Occurrence of the mycotoxin cyclopiazonic acid in meat after oral administration to chickens. *J. Agric. & Food Chem.* 36: 1, 113-116.
- Norred, W.P., R.D. Plattner, R.F. Vesonder, C.W. Bacon en K.A. Voss, 1992. Effects of selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled synthesis of DNA by rat primary hepatocytes. *Fd. Chem. Toxicol.* 30 (3), 233-237.
- Norred, W.P., R.J. Cole, J.W. Dorner en J.A. Lansden, 1987. Liquid chromatographic determination of cyclopiazonic acid in poultry meat. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 70: 121-123.
- Northolt, M.D., H.P. van Egmond, P. Soentoro en E. Deijl, 1980. Fungal growth and the presence of sterigmatocystin in hard cheese. *J. Ass. Off. Anal. Chem* (63), 115-119.
- Nuehring, P., G.N. Rowland, L.R. Harrison, R.J. Cole en J.W. Dorner, 1985. Cyclopiazonic acid mycotoxicosis in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 46 (8), 1670-1676.
- OECD, 1998. Harmonized integrated hazard classification system for human health and environmental effects of chemical substances. Organisation for Economic Cooperation and Development; <http://www.oecd.org/ehs/class/HCL6.htm>
- Ool, P.J.M. van (red.), 1997. PolyKwaliteits Zakboekje. Koninklijke PBNA, Arnhem.
- Omer, R.E., Verhoef, L., Veer, P. van 't, Idris, M.O., Kadaru, A.M., Kampman, E., Bunschoten, A. en Kok, F.J., 2001. Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes and Control* 12 (1): 23-32.
- Osman, N.A., A.M. Abdelgadir, M.O. Moss en A. Bener, 1999. Aflatoxin contamination of rice in the United Arab Emirates. *Mycotoxin Research* 15: 39-44.
- Palyusik, M., Harrach, B., Mirocha, C.J. en Pathre, S.V., 1980. Transmission of zearalenone and zearalenol into porcine milk. *Acta. Vet. Sci. Hung.* 28 (20), 217-222.
- Parent-Massin, D., R. Fuselier en D. Thouvenot, 1994. *In vitro* toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. *Food Add. Contam.* 11 (4): 441-447.
- Park, D.L. (1993) Perspectives on mycotoxin decontamination procedures. *Food Additives and Contaminants*, 10, 49-60.
- Park, D.L., Lee, L.S., Price, R.L. and Pohland, A.E. (1988). Review of the decontamination of aflatoxins by ammoniation; current status and regulation. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 71, 685-703
- Patel, S., C.M. Hazel, A.G.M. Winterton en A.E. Gleadle, 1997. Surveillance of fumonisins in UK maize-based foods and other cereals. *Food-Additives-and-Contaminants* 14(2): 187-191.
- PDV, 2001. Informatiebulletin diervoeders, jaargang 13(6), juni 2001. Productschap Diervoeder, Den Haag.
- Pestka, J.J. en G.S. Bondy (1990). Alteration of immune function following dietary mycotoxin exposure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 68 (7): 1009-1016.
- Peters-Volleberg, G.W.M., R.B. Beems en G.J.A. Speijers, 1996. Subacute toxicity of ergometrine maleate in rats. *Fd. Chem. Toxicol.* 34: 951-958.
- Petkov, V., V. Georgiev, K. Roussinov, I. Grigorov, L. Slokoska, M. Angenlova, M. Lazarova, D. Getova,, S. Todorov en R. Radomirov, 1984. On the pharmacology of the ergot alkaloid elymoclavine. *Biomed. Biochim. Acta* 43 (11): 1305-1316.
- Petterson, H., 1995. Trichothecene occurrence in European cereals - a review. *Proceedings 17, German Mycotoxin Workshop, Landbauforschung Völkenrode, Sonderheft 157: 155- 158.*
- Pfeiffer, E., K. Gross en M. Metzler, 1998. Aneuploidogenic and clastogenic potential of the mycotoxins citrinin and patulin. *Carcinogenesis* 19 (7): 1313-1318.
- Pier, A.C., E.L. Belden, J.A. Ellis, E.W. Nelson en L.R. Maki (1989). Effects of cyclopiazonic acid and aflatoxin singly and in combination on selected clinical, pathological and immunological responses in guinea pigs. *Mycopathologia* 105 (3), 135-142.
- Pieters, M.N., Freijer J. en Baars, A-J e.a., 1999. Risk assessment of deoxynivalenol in food. An assessment of exposure and effects in the Netherlands. RIVM-report 388802 022.
- Pittet, A., 1998. Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds - an updated review. *Revue Méd. Vet.* 149(6): 479-492.
- Placinta, C.M., J.P.F. D'Mello en A.M.C. Macdonald, 1999. A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with *Fusarium* mycotoxins. *Animal Feed Sc. and Techn.* 78: 21-37.
- Prelusky, D.B., R.M.G. Hamilton en H.L. Trenholm, 1989. Transmeiision of residues to eggs following long-term administration of 14C-labelled DON to laying hens. *Poultry Sci.* 68 (6), 744-748.

- Prelusky, D.B., Scott, P.M., Trenholm, H.I., en Lawrence, G.A., 1990. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. *J. Environ. Sci. Health B* 25: 87-103.
- Prelusky, D.B., J.D. Miller en H.L. Trenholm, 1996. Disposition of ¹⁴C-labelled residues in tissues of pigs fed radiolabelled FB1. *Food Add. & Contam.* 13, 155-162.
- Purchase, I.F.H. 1971. The acute toxicity of the mycotoxin cyclopiazonic acid to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18, 114-123.
- Purchase, I.F.H. en J.J. van der Watt, 1969. Acute toxicity of sterigmatocystin to rats. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 7, 135.
- Purchase, I.F.H. en J.J. van der Watt, 1970. Carcinogenicity of sterigmatocystin. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 7, 289-295.
- Raamsdonk, L.W.D. van, 2001. Mycotoxine gehaltenes in grondstoffen voor diervoeders. RIKILT Rapport 2001.020.
- Rafai, P., Bata, R., Jakab, L. en A. Ványi, 2000. Evaluation of mycotoxin-contaminated cereals for their use in animal feeds in Hungary. *Food Additives and Contaminants* 17: 799-808.
- Raney, K.D., T. Shimada, D.H. Kim, J.D. Grooman, T.M. Harris en F.P. Guengerich, 1992. Oxidation of aflatoxins and sterigmatocystin by human liver microsomes: significance of aflatoxin Q1 as a detoxification product of aflatoxin B1. *Chem. Res. Toxicol.* 5, 202-210.
- Rasmussen, P.H. en F. Ghorbani, 2001. Deoxynivalenol and other trichothecenes in Danish cereal products. Book of abstracts, World Mycotoxin Forum, Noordwijk, the Netherlands.
- Rasonyi, T., J. Schlatter en D.R. Dietrich, 1999. The role of $\alpha_2\mu$ -globulin in ochratoxine A induced renal toxicity and tumors in F344 rats. *Toxicol. Letters* 104: 83-02.
- Rava, E., 1996. Mycotoxins in maize products of the 1994/95 marketing season. *Mycotoxin Research* 12: 25-30.
- Raymond, G.V., 1995. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology* 51: 344-347.
- Reddy, M.V., T.R. Irvin en K. Randerath, 1985. Formation and persistence of sterigmatocystin-DNA adducts in rat liver determined via 32P-postlabeling analysis. *Mutat. Res.* 152 (1): 85-96.
- Reddy, R.V., K. Mayura, A.W. Hayes en W.O. Berndt, 1982. Embryocidal, teratogenic and fetotoxic effects of citrinin in rats. *Toxicology* 25 (2-3): 151-160.
- Rensburg, S.J. van, 1984. Subacute toxicity of the mycotoxin cyclopiazonic acid. *Fd. Chem. Toxicol.* 22 (12): 993-998.
- Resnik, S., S. Neira, A. Pacin, E. Martinez, N. Apro en S. Latreite, 1996. A survey of the natural occurrence of aflatoxins and zearalenone in Argentine field maize: 1983-1994. *Food-Additives-and-Contaminants* 13(1): 115-120.
- Ribelin, W.E., Fukushima, K. en Still, P.E., 1978. The toxicity of ochratoxin to ruminants. *Can. J. Comp. Med.* 42 (2) : 127-136.
- RIKILT 1999 : Zie Dooren-Flipsen et al..
- Rio, B., S. Lautraite en D. Massin, 1997. *In vitro* toxicity of trichothecenes on human erythroblastic progenitors. *Hum. Exp. Toxicol.* 16 (11): 673-679.
- Rizzo, I., G. Lori, G. Vedoya, M. Caranza, M. Haidukowski, E. Varsavsky, H. Frade, C. Chiale en H. Alippi, 1997. Sanitary factors and mycotoxin contamination in the Argentinian wheat crop 1993/94. *Mycotoxin Research* 13: 67-72.
- Roberts, G. en M.J. Rand, 1977. Chromosomal damage induced by some ergot derivatives *in vitro*. *Mutat. Res.* 48 (2): 205-214.
- Rodricks, J.V. en Stoloff, L., 1977. Aflatoxin residues from contaminated feed in edible tissues of food-producing animals. In: *Mycotoxins in Human and Animal Health*. Eds Rodricks JV, Hesseltine CW, Mehman MA. Pathotox, Park Forest South, Illinois.
- Rogers, D.A. en J.A. Mansberger, 1989. Gastrointestinal vascular ischemia caused by ergotamine. *South Med. J.* 82 (8), 1058-1059.
- Roll, R., G. Matthiaschk, A. Korte, 1990. Embryotoxicity and mutagenicity of mycotoxins. *J. Env. Pathol. Toxicol. Oncol.* 10 (1-2), 1-7.
- Rustom, I.Y.S., 1997. Aflatoxin in food and feed: occurrence, legislation and inactivation by physical methods. *Food-Chemistry* 59(1): 57-67.
- Sabater-Vilar, M., R.F. Maas en J. Fink-Gremmels, 1999. Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutat. Res.* 444 (1): 7-16.
- Sakai, M., K. Abe, H. Okumura, O. Kawamura, Y. Sugiura, Y. Horie en Y. Ueno, 1992. Genotoxicity of fungi evaluated with the SOS microplate assay. *Nat. Toxins* 1 (1): 27-34.
- Samarajeewa, U., Sen, A.C., Cohen, M.D., and Wei, C.I. (1990) Detoxification of aflatoxins in foods and feeds by physical and chemical methods. *Journal of Food Protection*, 53, 489-501.

- SCAHAW, 2001. Report on « Chronic Wasting in Cattle », adopted 12-07-2001 by Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. EU SANCO.C.2/AH/R24/2001.
- SCF, 1998. Opinion of the Scientific Committee on Food on ochratoxin A (expressed on 17 September 1998); http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14_en.html
- SCF, 1999. Opinion on *Fusarium* toxins. Part 1: Deoxynivalenol (DON); http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out44_en.pdf
- SCF, 2000a. Opinion of the Scientific Committee on Food on *Fusarium* toxins. Part 3: Fumonisin B1 (FB1); http://europa.eu.int/food/fs/sc/scf/out73_en.pdf
- SCF, 2000b. Opinion of the Scientific Committee on Food on *Fusarium* toxins. Part 4: Nivalenol; http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out74_en.pdf
- SCF, 2000c. Minute statement on patulin; http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out55_en.pdf
- SCF, 2001. Opinion of the Scientific Committee on Food on *Fusarium* toxins. Part 5: T-2 toxin and HT-2 toxin; http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out88_en.pdf
- Schroeder, T., Zweifel, U., Sagelsdorff, P., Friederich, U., Lüthy, J. and Schlatter, C. (1985). Ammoniation of aflatoxin-containing corn: distribution, *in vivo* covalent DNA binding, and mutagenicity of reaction products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **33**, 311-316.
- Scott, P.M., 1190. A mycotoxin miscellany. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **73** (1): 14-16.
- Scudamore, K.A. en C.T. Livesey, 1998. Occurrence and significance of mycotoxins in forage crops: a review. *J. Sci. Food Agric.* **77**: 1-17.
- Scudamore, K.A., 1999. Mycotoxins. An independent assesment of MAFF_funded applied research and surveillance 1993-1996. UK-MAFF, 1999.
- Scudamore, K.A., M.T. Hetmanski, H.K. Chan en S. Collins, 1997. Occurrence of mycotoxins in raw ingredients used for animal feeding stuffs in the United Kingdom in 1992. *Food-Additives-and-Contaminants* **14**(2): 157-173.
- Scudamore, K.A., S. Nawaz, M.T. Hetmanski en S.C. Rainbird, 1998. Mycotoxins in ingredients of animal feeding stuffs. III. Determination of mycotoxins in rice bran. *Food-Additives-and-Contaminants* **15**(2): 185-194.
- Scussel, V.M., O. Volpato, L.L.F. Costa, E.L. Silva en G.D. Souza, 1998. Fungi and aflatoxin production in beans (*Phaseolus vulgaris* L.) from Brazil. *Revue Méd. Vet.* **149**(6): 531.
- Sharma, R.P. Immunotoxicity of mycotoxins. *J. Dairy Sci.* **76** (3): 892-987.
- Shephard, G.S., E.W. Sydenham, P.G. Thiel, W.C.A. Gelderblom, 1990. Quantitative determination of fumonisins B1 and B2 by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Liq. Chromatogr.* **13**: 2077-2087.
- Shetty, P.H. en R.V. Bhat, 1997. Natural occurrence of fumonisin B1 and its co-occurrence with aflatoxin B1 in Indian sorghum, maize, and poultry feeds. *Journal-of-agricultural-and-food-chemistry* **45**(6): 2170-2173.
- Shreeve, B.J., Patterson, D.S.P. en Roberts, B.A., 1979. The "carry-over " of aflatoxin, ochratoxin and zearalenone from naturally contaminated feed to tissues, urine and milk of dairy cows. *Food and Cosmetics Toxicology* **17** (2): 151-152.
- Sinsheimer, J.E., P.K. Chakraborty, E.A. Messerly en V. Gaddamidi, 1989. Mutagenicity of oxaspiro compounds with *Salmonella*. *Mutat. Res.* **224** (2): 171-175.
- Sizoo en H.P. van Egmond, 1997. RIVM rapport.
- Skaug, M.A., Helland, I., Solvoll, K. en Saugstadt, O.A., 2001. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. *Food Add. Contam.* **18** (4): 321-327.
- Smith, J.E., C.W. Lewis, J.G. Anderson en G.L. Solomons, 1994. Mycotoxins in human nutrition and health. Publicatie EUR 16048 EN, Directorate-General XII: Science, Research and Development.
- Sorenson, W.G., J.D. Tucker en J.P. Simpson, 1984. Mutagenicity of the tetramic mycotoxin cyclopiazonic acid. *Appl. Env. Microbiol.* **47** (6), 1355-1357.
- Speijers, G.J., M.A. Franken, F.X.R. van Leeuwen, 1988. Subacute toxicity of patulin in the rat: effects on the kidney and the gastro-intestinal tract. *Fd. Chem. Toxicol.* **26** (1): 23-30.
- Speijers, G.J.A., M.A.M. Krajnc-Franken, F.X.R van Leeuwen, L.H.J.C. Danse, J.G. Loeber, L.H. Elvers, H.H.M. Hoejenbos-Spithout en G.B. Janssen, 1992. Subacute toxicity experiments with rats fed a diet containing ergotamine tartrate. 1) General toxicity. RIVM Report no. 618312001. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
- Speijers, G.J.A., P.M. Wester, F.X.R van Leeuwen, L. de la Fonteyne-Blanckesteijn, W. Post, H.P. van Egmond, E.A. Sizoo en G.B. Janssen (1993). Subacute toxicity experiments with rats fed a

- diet containing ergotamine tartrate. 1) General toxicity. RIVM Report no. 618312002. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
- Spreeuwenberg, W.W.M., 2001. Mycotoxins in animal feed. In: Book of abstracts, World Mycotoxin Forum, 14-15 Mei 2001, Noordwijk, pp. 31-32.
- Stanley, L.A., 1995. Molecular aspects of chemical carcinogenesis: the roles of oncogenes and tumour suppressor genes. *Toxicology* 96: 173-194.
- Stetina, R. en M. Votava, 1986. Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition by patulin, ochratoxin A, citrinin and aflatoxin B1 in cell lines CHO and AWRF. *Folia Biol. (Praha)* 32 (2): 128-144.
- Stetina, R., 1986. Induction of DNA single-strand breaks and DNA synthesis inhibition in CHO and AWRF cells after exposure to sterigmatocystin and penicillic acid. *Folia Biol. (Praha)* 32 (6): 406-413.
- Stoloff, L. en M.W. Trucksess, 1978. Survey for aflatoxins B1 in chicken eggs. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 61: 995-996.
- Stoloff, L., en M.W. Trucksess, 1979. Distribution of aflatoxins B1 and M1 in contaminated calf and pig livers. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 62: 1361-1363.
- Stubblefield, R.D., Honstead, J.P. en Shotwell, O.L., 1991. An analytical survey of aflatoxins in tissues from swine grown in regions reporting 1988 aflatoxin-contaminated corn. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 74 (6): 897-899.
- Studer-Rohr, I., 1995. Ochratoxin A in humans: Exposure, kinetics and risk assessment. Ph.D-Thesis. Diss. ETH No. 11071, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich.
- Swanson, S.P., C. Helaszek, W.B. Buck, H.D. Rood en W.M. Haschek, 1988. The role of intestinal microflora in the metabolism of trichothecene mycotoxins. *Fd. Chem. Toxicol.* 26 (10): 823-829.
- Swenberg, J.A., 1993. $\alpha_2\mu$ -Globulin nephropathy: review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. *Env. Health Perspect.* 101 (suppl. 6): 39-44.
- Sydenham, E.W., P.G. Thiel, W.F.O. Marasas, G.S. Shephard, D.J. van Schalkwijk en K.R. Koch, 1990. Natural occurrence of some *Fusarium* mycotoxins in corn from low and high esophageal cancer prevalence areas of the Transkei, Southern Africa. *J. Agric. Food Chem.* 38: 1900-1903.
- Tanaka, T., Y. Ueno, 1989. Worldwide natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins, nivalenol, deoxynivalenol and zearalenone. In: S. Natori, K. Hashimoto, Y. Ueno. *Mycotoxins and phycotoxins '88*, pp. 51-56. Elsevier, Amsterdam.
- Tanaka, T., Teshima, R., Ikebuchi, H., Sawada, J. and Ichinoe, M., 1995. Sensitive enzyme-linked immunosorbent for the mycotoxin zearalenone in barley and Job's tears. *J. Agric. Food Chem.* 43 (4): 946-950.
- Terao, K., 1983. Sterigmatocystin - a masked potent carcinogenic mycotoxin. *J. Toxicol. Toxin Rev.* 2 (1): 77-110.
- Thust, R. en S. Kneist, 1979. Activity of citrinin metabolized by rat and human microsome fractions in clastogenicity and SCE assays on Chinese hamster V79-E cells. *Mutat. Res.* 67 (4): 321-330.
- Top, H. van den, W. Paulsch en H.P. van Egmond, 1991. Ochratoxine A in vleeswaren, varkensbloedplasma en varkensplasma-poeder. RIVM-rapport 388608 001, febr. 1991.
- Tuinstra, L.G.M.Th en Haasnoot, W., 1983. Rapid determination of aflatoxin B1 in Dutch feedingstuffs by High Performance Liquid Chromatography and Postcolumn derivatization. *J. Chrom.* 282: 457-462.
- Ueda, N., K. Fujie, K. Gotoh-Mimura, S.C. Chattopadhyay en T. Sugiyama, 1984. Acute cytogenetic effect of sterigmatocystin on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat. Res.* 139 (4): 203-206.
- Ueno, Y. en K. Kubota, 1976. DNA-attacking ability of carcinogenic mycotoxins in recombination-deficient mutant cells of *Bacillus subtilis*. *Cancer Res.* 36: 445-451.
- Ueno, Y., 1977. Trichothecenes: overview address. In: Rodricks et al., *Mycotoxins in human and animal health*, 189-228.
- Ueno, Y., 1985. The toxicology of mycotoxins. *Crit. Rev. Toxicol.* 14 (2): 99-132.
- Urano, T., M.W. Trucksess, R.W. Beaver, D.M. Wilson, J.W. Dorner en F.E. Dowell, 1992. Co-occurrence of cyclopiazonic acid and aflatoxins in corn and peanuts. *Journal-of-AOAC-International* 75(5): 838-841.
- Veterinaire Milieuhygiënewijzer 1997.
- Voss, K.A., 1990. *In vivo* and *in vitro* toxicity of cyclopiazonic acid (CPA). *Biodeterior. Res.* 3: 67-84.

- Voss, K.A., R.T. Riley, W.P. Norred, C.W. Bacon, F.I. Meredith, P.C. Howard, R.D. Plattner, T.F.X. Collins, D.K. Hansen en J.P. Porter, 2001. An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and *Fusarium moniliforme*. *Env. Health. Perspect.* 109 (suppl. 2): 259-266.
- Voss, K.A., W.J. Chamberlain, C.W. Bacon, R.A. Herbert, D.B. Walters en W.P. Norred, 1995. Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 24 (1): 102-110.
- Voss, K.A., W.P. Norred, D.M. Hinton, R.J. Cole en J.W. Dorner, 1990. Subchronic oral toxicity of cyclopiazonic acid (CPA) in male Sprague-Dawley rats. *Mycopathologia* 110: 11-18.
- Vrabcheva, T., Usleber, E., Dietrich, R. en Märtlbauer, E., 2000. Co-occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals from Bulgarian villages with a history of Balkan endemic nephropathy. *J. Agric. Food. Chem.* 48 (6): 2483-2488.
- Weaver, G.A., H.J., Kurtz, F.Y. Bates, C.J. Mirocha, J.C. Behrens en W.M. Hagler, 1981. Diacetoxyscirpenol toxicity in pigs. *Research in Veter. Sci.* 31 (2), 131-135.
- Wehner, F.C., P.G. Thiel, S.J. van Rensburg en I.P. Demasius, 1978a. Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium* mycotoxins. *Mutat. Res.* 58 (2-3): 193-203.
- Wehner, F.C., W.F. Marasas en P.G. Thiel, 1978b. Lack of mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of *Fusarium* mycotoxins. *Appl. Env. Microbiol.* 35 (4), 659-662.
- WHO, 2000. Fumonisin B₁. Environmental Health Criteria 219. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
- WHO, 1990. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. Environmental Health Criteria 105. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
- Wild, D., 2000. Rotschimmelreis (Angkak). *Fleischwirtschaft* 10: 91-93.
- Wood, G.E. and M.W. Trucksess, 1998. Regulatory control programs for mycotoxin-contaminated food. In: K.K. Sinha en D. Bhatnagar, *Mycotoxins in agriculture and food safety*: 459-481. Marcel Dekker, New York.
- Wurgler, F.E., U. Friederich en J. Schlatter, 1991. Lack of mutagenicity of ochratoxin A and B, citrinin, patulin and cneatine in *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat. Res.* 261 (3): 209-216.
- Xie, T.X., 1990. Sterigmatocystin induced adenocarcinoma of the lung and atypical hyperplasia of glandular stomach in mice. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 12 (1): 21-23.
- Yang, Y.G., K. Mayura, C.B. Spainhour, J.F. Edwards en T.D. Phillips (1993). Evaluation of the developmental toxicity of citrinin using *Hydra attenuata* and postimplantation rat whole embryo culture. *Toxicology* 85 (2-3): 179-198.
- Young, J.C. en R.R. Marquardt, 1982. Effects of ergotamine tartrate in growing chicken. *Can. J. Anim. Sci.* 62: 1181-1191.
- Zhao, D., Q. Feng, X. Yan, C. Li, Y. Pan en Q. Cui, 1993. Ultrastructural study of moniliformin induced lesions of myocardium in rats and mice. *Biomed. Env. Sci.* 6 (1): 37-44.
- Zimmerli, B. en Dick, R., 1995. Determination of ochratoxin A at the ppt level in human blood, serum, milk and some foodstuffs by high-performance liquid chromatography with enhanced fluorescence detection and immunoaffinity column cleanup: methodology and Swiss data. *J. Chrom. B* 666: 85-99.
- Ziprin, R.L. en D.E. Corrier, 1987. Listeriosis in diacetoxyscirpenol-treated mice. *Am. J. Vet. Res.* 48 (10): 1516-1519.

Bijlagen

BIJLAGE 1. Toxiciteitsgegevens van alle betrokken mycotoxinen

BIJLAGE 2. Literatuur over diervoedergrondstoffen

BIJLAGE 3A. Granen: voorkomen van elf verschillende mycotoxinen

BIJLAGE 3B. Vervolg: overige gewassen

BIJLAGE 4A. Incidenties in diervoedergrondstoffen

BIJLAGE 5. Basisgegevens van de risicobeoordeling

BIJLAGE 6. Basisgegevens diergezondheid

BIJLAGE 1. Toxiciteitsgegevens van alle betrokken mycotoxinen

Stofgroep	Stof	Acute toxiciteit*	Doelwit orgaan/toxiciteit	Immunotoxiciteit	Reproductietoxiciteit	Genotoxiciteit/mutageniteit	Carcinogeniteit**	Gezondheidskundige norm
Aflatoxinen	AFB1	Hoog	Lever, nieren	Immuunsuppressie	?	Genotoxiciteit	Bewezen carcinogeen bij de mens; TD ₅₀ = 0,0032 mg/kg	-
	AFB2	?	?	?	?	Genotoxiciteit na omzetting in AFB1	Carcinogeniteit?	-
	AFM1	?	?	?	?	Genotoxiciteit (?)	Carcinogeniteit minder potent dan aflatoxine B1	-
	AFG1	?	?	?	?	Genotoxiciteit	Carcinogeniteit	-
	AFG2	?	?	?	?	?	Carcinogeniteit??	-
	SMC		Gering/matig	Lever, nieren	?	?	Genotoxiciteit	Carcinogeen, TD ₅₀ = 0,152 tot 0,908 mg/kg
CPA		Matig	Bloedvaten; lever; zenuwstelsel; NOAEL 0,05 mg/kg	Immuunsuppressie of juist - stimulatie?	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit	?	?	-
Ochratoxinen	OTA	Hoog	Nieren	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit en teratogeniteit	Genotoxiciteit (mechanisme onduidelijk)	Carcinogeen; TD ₅₀ = 0,103 tot 6,41	TDI = 14 ng/kg; TDI = 2 ng/kg
	CIT	Matig	Nieren; LOAEL 10 mg/kg	Immuunsuppressie ?	Teratogeniteit	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	Carcinogeen, TD ₅₀ = 7,48	-
Trichothecen en B	DON	Matig	Groei vertraging	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit	?	Niet carcinogeen (beperkt onderzoek)	t-TDI = 1 µg/kg; PMTDI = 1 µg/kg
	NIV	Hoog	Groei vertraging	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	Niet carcinogeen (beperkt onderzoek)	t-TDI = 0,7 µg/kg
Trichothecen en A	TZ-toxine en HT-2 toxine	Hoog	Beenmerg; maag/darmen; hart/bloedvaten	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit (en teratogeniteit) bij maternale toxiciteit	Secundaire genotoxiciteit in aanwezigheid van cytotoxiciteit	Carcinogeniteit (niet potent)	t-TDI = 60 ng/kg; PMTDI = 60 ng/kg
	DAS	Hoog	Immuunsysteem; maag/darmen; testis; zenuwstelsel	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit (LOAEL 1 mg/kg)	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	Niet carcinogeen (beperkt onderzoek)	-
ZEN		Zeer gering	Nieren; oestrogene werking	Immuunsuppressie ?	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	Carcinogeen (TD ₅₀ = 39 mg/kg)	PMTDI = 0,5 µg/kg; t-TDI = 0,2 µg/kg

Stofgroep	Stof	Acute toxiciteit*	Doelwit orgaan/toxiciteit	Immunotoxiciteit	Reproductietoxiciteit	Genotoxiciteit/mutageniteit	Carcinogeniteit	Gezondheidskundige norm
Fumonisinen	FB1	Gering	Lever, nieren	Immuunsuppressie	Embryotoxiciteit bij maternale toxiciteit	Géén genotoxiciteit	Carcinogeen; TD ₅₀ = 1,16 mg/kg	TDI = 2 µg/kg; PMTDI = 2 µg/kg
	FB2				Vermoedelijk vergelijkbaar met FB1			PMTDI = 2 µg/kg
	FB3				Vermoedelijk vergelijkbaar met FB1			PMTDI = 2 µg/kg
MON		Hoog	?	?	?	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	?	-
Patuline		Hoog	Nieren; maag/darmen; zenuwstelsel?	Immuunsuppressie?	Teratogeniteit?	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	Niet carcinogeen (beperkt onderzoek)	PMTDI = 0,4 µg/kg
		Gering/ matig	Dopaminerge activiteit	?	?	?	?	-
Ergot alkaloiden	Clavine alkaloiden	?	Bloedvaten; ergotisme	?	Schade mogelijk op grond van farmacologische werking	Mogelijk genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	?	-
	Ergotamine	?	Lever; schildklier (NOAEL 0,7 mg/kg)	?	?	?	?	-
	Ergometrine	?	Bloedvaten; dopaminerge activiteit (NOAEL 0,5 mg/kg)	?	?	Geen genotoxiciteit (beperkt onderzoek)	?	-
	α-Ergocryptine	?	?	?	?	Geen genotoxiciteit	?	-
	α-Dihydroergocryptine	?	?	?	?	Geen genotoxiciteit	?	-
	Dihydroergocristine	?	?	?	?	Geen genotoxiciteit	?	-

* Bij de klassificatie van de acute orale toxiciteit van mycotoxinen is de indeling gevolgd die door de OECD (1998) is voorgesteld op basis van de orale LD₅₀. De LD₅₀ is de dosis waarbij 50% van de onderzochte dieren sterft. Hoe lager de LD₅₀ hoe hoger de acute orale toxiciteit.

Klasse 1 (zeer hoog): LD₅₀ < 5 mg/kg
 Klasse 2 (hoog): 5 < LD₅₀ < 50 mg/kg
 Klasse 3 (matig): 50 < LD₅₀ < 300 mg/kg
 Klasse 4 (gering): 300 < LD₅₀ < 2000 mg/kg
 Klasse 5 (zeer gering): 2000 < LD₅₀ < 5000 mg/kg.

** Bij de klassificatie van de carcinogene potentie is gebruik gemaakt van gegevens uit de "Carcinogenicity Potency Database" van Berkely National Laboratory in de Verenigde staten (<http://potency.berkeley.edu/pub/tables/chemicalsummary.rodents.txt>). Deze database geeft zogenaamde TD₅₀-waarden voor rat en muis, d.w.z. de dosering waarbij tumoren voorkomen in de helft van het aantal onderzochte dieren aan het eind van een periode van levenslange blootstelling. Hoe lager de TD₅₀-waarde hoe potenter de carcinogene werking (Krewsky et al., 1990).

De volgende TD₅₀-waarden (mg/kg/dag) worden gegeven in volgorde van potentie:

toxine	TD ₅₀ waarde
AFB1:	0,0032 (rat)
SMC:	0,152 (rat); 0,908 (muis)
OTA:	0,103 (rat); 6,41 (muis)
FB1:	1,16 (rat)
CIT:	7,48 (rat)
ZEN:	39 (muis)

Er worden geen LD₅₀-waarden vermeld voor DON, NIV, T-2 toxine, HT-2 toxine, patuline, CPA, DAS, ergot alkaloiden en MON. -

BIJLAGE 2. Literatuur over diervoedergrondstoffen

Per publicatie wordt aangegeven het acronym zoals gebruikt in bijlagen 2 en 3, de auteursverwijzing naar de literatuurlijst, de herkomst van het gebruikte plantmateriaal, de beschikbaarheid van de oorspronkelijke meetgegevens, en presentatie van de samengevatte resultaten via een gemiddelde, een mediaan of een range (minimum - maximum).

Acronym	Verwijzing	materiaal herkomst	oorspr. data beschikbaar	gemiddelde	mediaan	range
Aa	Abd Alla, 1996	Egypte	nee	JA	nee	JA
B	Byrem et al., 1999		nee			
C	Chelkowski, 1998	diverse landen	nee	nee	nee	JA
Ca	Candlish et al., 2000	Groot Britannië	nee	nee	nee	JA
Ce	Céspedes en Diaz, 1997	Colombia	nee	JA	nee	JA
Cs	Castella et al., 1999	Spanje	nee	JA	nee	JA
Ju	Jurjevic et al., 1999	Kroatië	nee	JA	nee	JA
M	Marasas, 1996					
Os	Osman et al., 1999	Arabishe Emiraten	nee	nee	nee	JA
P	Placinta et al., 1999	diverse landen	nee	nee	nee	JA
Pe	Petterson, 1995	Europa	nee	nee	nee	JA
PI	Pittet, 1998	diverse landen	nee	nee	nee	JA
R	van Raamsdonk, 2001	diverse landen	JA	nee	nee	JA
Ra	Rasmussen, 2001	Denemarken	nee	JA	JA	JA
Re	Resnik et al., 1996	Argentinië	nee	JA	JA	JA
Rf	Rafai et al., 2000	Hongarije	nee	JA	nee	JA
RI	Rizzo et al., 1997	Argentinië	nee	nee	nee	JA
Rv	Rava, 1996	Zuid Afrika	nee	JA	nee	JA
Ru	Rustom, 1997	diverse landen	nee	nee	nee	JA
S1	Scudamore et al., 1997	Groot Britannië	nee	nee	nee	JA
S2	Scudamore et al., 1998	?	JA	nee	nee	JA
Sc	Scussel et al., 1998	Brazilië	nee	nee	nee	JA
Sh	Shetty en Bhat, 1997	India	nee	JA	nee	JA
Sp	Shephard, 1990					
Sz	Sizoo en van Egmond, 1997	West-Europese landen	JA	JA	JA	JA
T	Tanaka en Ueno, 1989	diverse landen	nee	JA	nee	nee
Ta	Tanaka et al., 1990	Nederland	JA	JA	nee	JA
Ur	Urano et al., 1992	USA, Georgia	JA	JA	nee	JA
W	Wood en Trucksess, 1998	USA	nee	nee	nee	JA

BIJLAGE 4. Incidenties in diervoedergrondstoffen

Percentuele aandeel in het aantal monsters met een gemeten niveau boven de aangegeven grens.

Product eenheid	AFB1 µg/kg				OTA µg/kg				T-2 mg/kg				ZEN µg/kg							
	1	1	1	1	1	2	10	50	0.05	0.1	0.17	1	1	10	50	50				
noten, overig	1	1	1	1																
aardnoten	0-41	100																		
kokos + copra			95		95										0					
zonnebloem		62	15		10	0	18	14					0	0	2	0				
mals	0-32	87	13	50	12	33	38-57	0	0	33	9	28	59	26	9	18				
tarwe		0			0	20	0	3	7	0	6	32-100	0	15	50	59				
gerst		0			0	27	15	3	7	5	5	74	5	0	0	48				
soja		2	5	0	4	0	0	2	19	0	0	0	0	0	47	32				
haver								9	9	36	50	0	0	0	29					
rogge								7	7	0-50	9	9	0-14	0	57					
citrus		0			0										0					
gerst				24							11									
rijst		88	32-64	36		8	18				0	0	3							
palm		6	73		5	14							0	0	0					
peutvruchten		0			7	5							0							
katoenzaad		71			0								0							
tapioca		17			0										0					
BRON	W	Ur	R	S1	Os	Ca	Ca	Ju	R	S1	Aa	Rf	Ra	Pe	T	Ra	S1	Ta	R	Rf

BIJLAGE 4. Vervolg.

Produkt	DON		NIV		FB1		CIT		HT-2		DAS		Sterig									
	mg/kg		mg/kg		mg/kg		µg/kg		mg/kg		mg/kg		µg/kg									
eenheid	0.002	0.007	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.002	0.005	0.02	0.03	0.05	0.01	15								
grens	0.002	0.007	0.05	0.1	0.1	0.2	0.2	0.002	0.005	0.02	0.03	0.05	0.01	15								
noten, overig																						
aardnoten																						
kokos + copra			5	5										0								
zonnebloem			12	12	0									0								
maïs	22	11	40-52	85	17			87	30	45	82-100	0	5	0								
tarwe	43-100	86-100	78	48	75	31	50-91	0-67	38	21	9	47	30	0	15	3	1	2				
gerst	75	72	71	49	0	0	76	67	26	6	72	16	56	16	10	0	0					
soja	0	65		3	0		45	100										0				
haver	31	62	41	41	0	35	67	28	13									29	5			
rogge	41	25-100	71	63	25	38	0-38	50	5	7								2	1			
citrus				50									0									
gierst	0				9					20												
rijst	0				22								0	40					0			
palm				0									7						0			
peulvruchten													7	0					0			
katoenzaad													0						0			
tapioca				0																		
BRON	T	Ra	Rf	W	Pe	R	Ta	T	Ra	Ta	Pe	Rf	Cs	Ca	Sh	C	S1	Aa	Ra	Pe	Pe	S1

PLUIMVEE	AFLA			OTA			ZEN			DON			NIV			T-2			HT-2			FB1			CIT								
	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri	A	B	Ri			
D:	4	5	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
aardnoten	0,1	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
noten, overig	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
kokos	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
katoenzaad	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
zonnebloem	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
palmb	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
gierst	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
rijst	0,5	0,5	5	1	1	4	0,5	1	1,25	0,5	1	0,75	0	0	0	0	0	0	1	1	2,5	0	0	0	0,5	1	0,05	0	0	0	0	0	0
mais	6	2	2	96	5	5	0,5	1	0,4	0,5	1	0,25	0	0	0	0,5	1	0,15	5	2	300	1	1	25	5	5	150	1	2	1,8	5	5	270
tarwe	5	0,5	1	10	1	40	2	2	250	2	2	180	5	5	1	90	2	1	50	1	1	25	5	5	150	1	2	1,8	5	5	270		
gerst	1	0,5	1	2	1	8	2	2	20	2	2	300	1	2	30	2	2	30	2	1	50	1	1	25	5	5	150	1	1	45	1	1	45
soja	3	0,5	1	6	1	24	2	2	60	2	2	300	2	2	12	2	2	12	1	1	5	1	1	5	5	5	150	2	2	36	2	2	36
haver	0,5	0,5	5	1	1	4	1	1	2,5	1	1	0,75	2	2	18	2	2	18	2	1	30	2	2	25	5	5	150	0	0	0	0	0	0
rogge	0,5	0,5	5	1	1	4	1	1	2,5	1	1	0,75	2	2	18	2	2	18	2	1	30	2	2	25	5	5	150	0	0	0	0	0	0
peulvruchten	2	1	1	8	1	16	0,5	1	5	0,5	1	0,75	0,5	2	1,5	1	1	2,5	1	1	2,5	1	1	2,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	9
citrus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
tapioca	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LEGENDA:

A: maximale gehalten, zie tabel II.4.1: 5: zeer hoog; >80% van het maximale gevonden gehalte

2: hoog; 41-80 %

1: middel; 11-40 %

0,5: laag; 0-10 %

B: incidentie, zie tabel II.4.2: 10: 81-100 % van de onderzochte monsters bevat het toxine

5: 61-80 %

2: 21-60 %

1: 0-20 %

C: aandeel van ingrediënt numerieke schaal naar percentage in klassen van 10 %, zie tabel II.4.3 en II.4.4

D: overdracht: zie tabel II.3.1

BIJLAGE 6. Diergezondheid basisgegevens

Overzicht van de belangrijkste effecten van mycotoxinen op de diergezondheid.

Mycotoxine	Runderen	Varkens	Pijlvee	Overig
AFB1		En andere eenmaggige dieren: Slechte leverfunctie, groei- en immunosuppressie => weerstandsvermindering > infectieziekten als salmonellosis, coxielosis etc.	Kalkoenen: turkey-X- mycotoxicosis=> lever- en darmbeschadiging en DNA schade, gevolg leverbeschadiging, geelzucht, vermagering en bloedafwijkingen Reductie sommige organen	Mens: HCC: hepatocellulair carcinoom=> levercellenanker
DON	Pensacidose > dysbacteriose mogelijk	Voedselweigeren en braken (>12ppm) Groeivermindering Bloedarmoede Bij lange blootstelling ontsteking darmslijmvlies > verhoging IgA in circulatie > dispositie in glomeruli van nieran > auto-immune glomerulonephritis		Lammen: voedselweigeren nerts: voedselweigeren Voedselweigeren bij alle eenmaggigen
ZEN	Onvruchtbaarheid Verminderde melkgift	Hypertrofiemening: Verminderde vruchtbaarheid (met persistente corpora lutea en verlengde interestrus intervallen Biggensterfte; Beren: verminderde spermatozoogeneratie Nefrotoxisch: porcine nephropathy > immunosuppressie, inductie urinary tract tumors	In pijlvee heeft zaaralene een extensieve enterohapatische kringloop > residuen in vlees	Schapen: onvruchtbaarheid konijnen: reductie lichaams-gewicht
OTA			Nefrotoxisch	Overige eenmaggige dieren: nefrotoxisch. Tevens zijn dierlijke weefsels met residuen OTA vanwege lange 11/2 een contributie to overall human exposure, maar insignificant t.o.v. directe blootstelling
CPA			Neurotoxisch: zwakte, incoördinatie, sloom	
Patuline				Al: bij voeren van besmette restproducten van bierbrouwerijen, in appelsap en tomatenproducten: neurale verslijping=> incoördinatie, verlamming
NIV		Voedselweigeren	Voedselweigeren	
T-2		Voedselweigeren Groeivermindering Bloedarmoede Huidlesies	Groeivermindering Reductie sommige organen Orale lesies	vr. konijnen: verminderde vruchtbaarheid vr. ganzen: verminderde vruchtbaarheid Algemeen: algemene ontstekingen en pancytopenia
DAS	Anorexia Diarree Maag-darm lesies Verminderde melkgift	Huidlesies	Voedselweigeren Groeivermindering Reductie lichaams-gewicht Orale lesies	
FB1		Groeivermindering Voedselweigeren Reductie sommige organen, leverafwijkingen	Verhoogde sterfte Organlesies Diarree	Paarden: ELEM = equine leucoencephalomalacia = necrose neuronen centraal zenuwstelsel, voedsel-weigering, oedeem, verhoogde sterfte
MON			Lesies hart, hart oedeem	

bron: D'Mello et al., 1999; Fink-Gremmels, 2001