



ADVIES 17-2017

Betreft:

**Analyseprogramma voor
geneesmiddelenresiduen**

(SciCom N°2017/02)

Advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 16 juni 2017

Sleutelwoorden: analyseprogramma, residuen, geneesmiddelen, waakzaamheid, controle, toezicht, monitoring, antibiotica, diergeneeskundig, trend

Key terms: control program, residues, drugs, vigilance, control, surveillance, monitoring, antimicrobials, veterinary, trend

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	4
1. Referentiermen	5
1.1. <i>Vraagstelling</i>	5
1.2. <i>Wettelijke bepalingen</i>	5
1.3. <i>Methodologie</i>	6
2. Definities & Afkortingen	7
3. Inleiding	9
4. Algemene opmerkingen	11
5. Trends en vergelijking van de resultaten met die van andere lidstaten	12
6. Statistische benadering van het programmeren van analyses	13
7. Modaliteiten voor het opstellen van een toezichts/waakzaamheidsprogramma	15
8. Lacunes in de matrix/gevaar combinaties en matrices die een verhoogde aandacht verdienen	15
9. Conclusies	16
10. Aanbevelingen	17
Referenties	18
Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV	20
Leden van het Wetenschappelijk Comité	20
Belangenconflict	20
Samenstelling van de werkgroep	21
Wettelijk kader	21
Disclaimer	21
Bijlagen	22
<i>Tabel I: Groepen van stoffen zoals gedefinieerd in bijlage I van Richtlijn 96/23/CE</i>	22
<i>Tabel II: Programmatie van analyses betreffende contaminatie met residuen van geneesmiddelen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders voor het jaar 2017</i>	23
<i>Tabel III: Aantal conforme en niet-conforme tests, percentages niet-conforme tests van het analyseprogramma van het FAVV volgens de groepen van stoffen zoals bepaald in de bijlage I van de Richtlijn 96/23/EG</i>	26
<i>Figuur 1: Statistische trendanalyse en waarneming van trends m.b.t. het percentage niet-conformiteiten in het analyseprogramma van het FAVV betreffende geneesmiddelenresiduen en gegarandeerde gehalten in gemedicineerde voeder en volgens de groepen van stoffen zoals bepaald in de bijlage I van de Richtlijn 96/23/CE</i>	27
<i>Figuur 2: Statistische trendanalyse en waarneming van trends betreffende het percentage niet-conformiteiten - 3de hiërarchische niveau in de resultatentabel (Tabel II): chlooramfenicol, nitrofuranen (multiresiduen), nitrofuranen (métabolieten), nitroimidazolen, dapson, antibiotica (multiresiduen), macroliden (multiresiduen in honing), sulfonamiden (multiresiduen in honing), streptomycine (honing)</i>	28
<i>Figuur 3: Statistische trendanalyse en waarneming van trends betreffende het percentage niet-conformiteiten - 3de hiërarchische niveau in de resultatentabel (Tabel II): tetracyclines (multiresiduen), quinolonen (multiresiduen), anthelmintica (multiresiduen), avermectinen (multiresiduen), benzimidazolen (multiresiduen), aanvullende voeders, gemedicineerde voormengsels, gemedicineerde voeders, volledige voeders</i>	29
<i>Tabel IV: Prevalenties (percentage niet-conforme monsters) gedetecteerd in de loop van het toezichtsprogramma 2015 door de "Direction Générale de l'Alimentation" (Frankrijk) voor de chemische contaminanten (met inbegrip van de chemische milieucontaminanten, zoals zware metalen) in de voedselketen (aangepast van DGAL, 2015)</i>	30
<i>Figuur 4: Evolutie van de prevalenties (percentage niet-conforme monsters) gedetecteerd in de toezichtsplannen van 2008 tot 2015 door de "Direction Générale de l'Alimentation" (Frankrijk) in de verschillende ketens (aangepast van DGAL, 2015)</i>	31
<i>rundvee (a-c), varkens (d-e), schapen/geiten (g-h) en pluimvee (j-l). De resultaten van de paarden werden niet getoond</i>	31

Samenvatting

Context & Vraagstelling

In België vormt het “analyseprogramma” van het FAVV de basis van de organisatie van het toezicht op de voedselketen. Het programmeren van de controles en de wijzigingen ervan worden uitgevoerd op basis van het Europese wettelijk kader alsook na beoordeling van de meest relevante risico's. In deze context wordt aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om het analyseprogramma (2017) van geneesmiddelenresiduen te beoordelen evenals de controleresultaten over de periode van 2012 tot 2015 (trends, niet-conformiteiten). Verder wordt er ook gevraagd om de statistische benadering voor de programmering van analyses op de residuen van geneesmiddelen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders, de verificatie van de gehalten aan geneesmiddelen die worden gegarandeerd voor geneesmiddelen en de verificatie van gehalten aan toevoegingsmiddelen (coccidiostatica en antibiotica) die worden gegarandeerd voor diervoeders te evalueren.

Methodologie

Het advies van het Wetenschappelijk Comité is gebaseerd op expertenopinie en op een statistische methodologie voor trendanalyse. Voor vergelijking met de situatie in andere lidstaten werd gebruik gemaakt van het technisch verslag van 2014 van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) en van het overzicht uit 2015 m.b.t. de plannen voor het gezondheidstoezicht op dierlijke en plantaardige voeding in Frankrijk (DGAL).

Resultaten en conclusies

Gebaseerd op de resultaten van het analyseprogramma “geneesmiddelenresiduen” (periode 2012-2015) werd over het algemeen een dalende trend van het percentage niet-conformiteiten (de dalende trend was statistisch significant voor coccidiostatica) vastgesteld. De trends die in België worden waargenomen zijn gelijkaardig als deze die door EFSA werden geobserveerd.

Het Wetenschappelijk Comité geeft een gunstig advies met betrekking tot het analyseprogramma opgesteld voor 2017.

Er worden een aantal opmerkingen en aanbevelingen geformuleerd met betrekking tot de trends, de vergelijking met andere lidstaten (in het bijzonder met Frankrijk), de statistische benadering van het analyseprogramma, de geïdentificeerde lacunes en de matrix/gevaar combinaties die momenteel niet opgevolgd worden.

Bij de aanbevelingen wordt bijzondere aandacht gevraagd voor de controle van residuen van antibiotica in de context van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Summary

Background & Terms of reference

In Belgium, the surveillance of the food chain is based on the control program of the FASFC. The drafting of the control program and its modification rely on European regulations and assessment of relevant risks. Within this context, the Scientific Committee was requested to evaluate the 2017 drug residue control program as well as the control results from 2012 to 2015 (proportions of non-conformities, trends). Further on it was also asked to evaluate the statistical bases of the control program related to drug residues in animal samples, food and feed, the guaranteed drug levels in medicated feed and the guaranteed additive contents in feed (coccidiostats and antibiotics).

Methodology

The advice of the Scientific Committee is based on expert opinions and on a statistical methodology for trend analysis. To compare with the situation in other member states, the 2014's technical report of the European Food Safety Authority (EFSA) as well as the 2015's report on surveillance and control plans for feed and vegetal food in France (DGAL) were used.

Results and conclusions

The results of the control plan for drug residues in the Belgian food chain (period 2012-2015) show a significant decreasing trend in the detected proportions of non-conformities (particularly, a significant decreasing trend for coccidiostats). For the latter, Belgium shows similar trends as those observed by EFSA.

The Scientific Committee approves the control program of 2017.

Remarks and recommendations were given on trends, comparisons with other member states (particularly with France), the statistical approach in the control program, the gaps or matrix/danger combinations not yet covered.

Concerning recommendations, the attention was drawn to control antibiotic residues in the context of the development of antimicrobial resistances.

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Het Wetenschappelijk Comité wordt verzocht een advies te formuleren over het analyseprogramma met betrekking tot:

- residuen van geneesmiddelen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders;
- de verificatie van de gehalten aan geneesmiddelen die worden gegarandeerd voor gemedicineerde diervoeders;
- de verificatie van gehalten aan toevoegingsmiddelen (coccidiostatica en antibiotica) die worden gegarandeerd voor diervoeders.

In deze zeer precieze context wordt aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om:

- 1° de eventuele trends te beoordelen die waarneembaar zijn in de vroegere controleresultaten (periode van 2012 tot 2015);
- 2° zich uit te spreken over :
 - a. de relevantie van de keuzes en de implementatie van de statistische benadering in het analyseprogramma;
 - b. de relevantie van de keuzes van de "matrix/gevaar" combinaties en de weerhouden bemonsteringsplaatsen (verdeling van de monsters en de controle-inspanningen) in het analyseprogramma;
- 3° de modaliteiten te verduidelijken om de volgende programma's te kunnen instellen:
 - a. een meerjarenwaakzaamheidsprogramma, wanneer het de bedoeling is om residuen van geneesmiddelen op te sporen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders, alsook de gebreken m.b.t. garanties (voor toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen) in diervoeder vast te stellen;
 - b. een meerjarentoezichtsprogramma voor monsternemingen wanneer het programma gericht is op het inschatten van de prevalentie van geneesmiddelenresiduen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders en op het vaststellen van gebreken m.b.t. garanties (voor toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen) in diervoeder.

1.2. Wettelijke bepalingen

Beschikking 97/747/EG van de Commissie van 27 oktober 1997 tot vaststelling van de niveaus en frequenties van de monsternemingen zoals bedoeld in Richtlijn 96/23/EG van de Raad, ten behoeve van de controle op bepaalde stoffen en residuen daarvan in bepaalde dierlijke producten.

Beschikking 98/179/EG van de Commissie van 23 februari 1998 houdende vaststelling van uitvoeringsbepalingen met betrekking tot de officiële bemonstering in het kader van de opsporing van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en dierlijke producten.

Richtlijn 96/23/EG van de Raad van 29 april 1996 inzake controlemaatregelen ten aanzien van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en in producten daarvan.

Verordening 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 inzake officiële controles op de naleving van de wetgeving inzake diervoeders en levensmiddelen en de voorschriften inzake diergezondheid en dierenwelzijn.

Verordening 124/2009 van de Commissie van 10 februari 2009 tot vaststelling van maximumgehalten voor coccidiostatica en histomonostatica in levensmiddelen als gevolg van niet te voorkomen versleping van die stoffen naar niet-doeldiervoeders.

Verordening 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Verordening 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Verordening 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen.

1.3. Methodologie

Het advies van het Wetenschappelijk Comité baseert zich op experten opinie, op de toepassing van een statistische methodologie voor trendanalyse (logistische regressie van Firth en de Pearson-Clopper exacte methode voor het bepalen van de 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor een binomiale verdeling), alsook op het technisch verslag van 2014 (verslag van 2015 nog niet beschikbaar bij de redactie van dit advies) van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) voor de vergelijking met de situatie van andere Lidstaten, alsook van het overzicht uit 2015 m.b.t. de plannen het gezondheidstoezicht op dierlijke en plantaardige voeding in Frankrijk (DGAL).

De bemonsteringsmethodologie om het analyseprogramma van het FAVV uit te werken, is gebaseerd op versie 5 van de procedure 2009_78_PCCB (van toepassing op 31/12/2016, (Maudoux et al., 2006)) alsook op de versie 6 van de procedure 2009_89_PCCB (van toepassing vanaf 31/03/2016). Gezien bepaalde resultaten niet door middel van een voorafgaande en statistisch bepaalde bemonsteringsstrategie verkregen zijn (gelabeld in de resultatentabel als “klacht”, “meldingsplicht”, “onregelmatigheid import-export-exchange”, “andere”, “RASFF”, “hercontrole” en “verdenking van ziekte”), werden ze niet in aanmerking genomen in de trendanalyses. Enkel de monsters gelabeld als “controleplan” werden in aanmerking genomen (= 1ste hiërarchische niveau). Voor het 2de hiërarchische niveau van indeling van de monsters in de trendanalyses, werd de terminologie uit Richtlijn 96/23/EG voor de categorieën van stoffen gebruikt (zie bijgevoegde tabel I).

De resultaten van het analyseprogramma voor 2012-2015 werden beknopt weergegeven in een Excellentabel en opnieuw gerangschikt op basis van de Europese nomenclatuur (Tabel I in bijlage). De trends werden afgeleid van chronologische reeksen door logistische regressie van Firth met correctie (gepenaliseerde maximum-likelihood methode waarbij het mogelijk is de problemen van de initiële lage prevalenties of verlaagde reeksen gegevens te corrigeren (Heinze & Schemper, 2002) in de R software (met het “logistf” pakket ; documentatie online beschikbaar: <https://cran.r-project.org/web/packages/logistf/logistf.pdf>). Het “binom” pakket van de R software maakt het

mogelijk om via verschillende methoden het betrouwbaarheidsinterval van een binomiale verdeling (bemerkt dat de verschillende inferenties streven naar uniformiteit afhankelijk van de toename van de grootte van het monster) te berekenen. De 95% betrouwbaarheidsintervallen van de prevalenties werden berekend via de Pearson-Clopper exacte methode (deze methode werd gekozen wegens de lage prevalenties die waargenomen werden). De trendanalyses werden uitgevoerd op percentages van niet-conforme tests die jaarlijks berekend worden en overeenkomen met de periode 2012-2015.

2. Definities & Afkortingen

NSAID	Niet-steroidale ontstekingsremmers
DGAL	“Direction Générale de l’Alimentation”
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> (Europese Autoriteit voor voedselveiligheid)
MRL	Maximale residu limiet
PCCB	Direction Générale de la Politique de contrôle de l’AFSCA/Directie-generaal Controlebeleid van het FAVV
RASFF	<i>Rapid Alert System for Food and Feed</i> (snel waarschuwingssysteem voor diervoeders en levensmiddelen)

Niet-conform monster: monster waarvan het analyseresultaat de toegelaten grenswaarde overschrijdt. Een monster kan initieel voor één of meerdere stoffen kwalitatief positief bevonden worden (multiresidu screening) alvorens de niet-conformiteit t.o.v. de normoverschrijding door een kwantitatieve methode bevestigd wordt¹.

Maximale residu limiet (MRL): maximale concentratie van een residu(en), volgend uit het gebruik van geneesmiddelen (hier voor diergeneeskundig gebruik), dat door de Europese Commissie wettelijk werd aangenomen of erkend als aanvaardbaar in of op voedsel.

Prevalentie (van een contaminant): verhouding van niet-conforme tests op het totale aantal tests/analyses uitgevoerd om een bepaald contaminant (EFSA, 2010) aan te tonen.

Analyseprogramma: controleprogramma in de zin van artikel 42 van Verordening (EG) nr. 882/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 inzake officiële controles op de naleving van de wetgeving inzake diervoeders en levensmiddelen en de voorschriften inzake diergezondheid en dierenwelzijn. De term analyseprogramma omvat de door het FAVV geprogrammeerde controles, met en zonder bemonsteringen, alsook de verplichte controles die worden uitgevoerd door erkende dierenartsen met toepassing van de reglementering.

Residu: Alle farmacologisch werkzame stoffen uitgedrukt in mg/kg of µg/kg op basis van het vers gewicht ongeacht of het werkzame stoffen, excipiëntia of afbraakproducten zijn, en de metabolieten daarvan, die achterblijven in voeding geproduceerd door dieren.

¹ In de tabel met resultaten worden initieel bepaalde monsters kwalitatief getest door een multiresidu analyse. In het geval van een positief signaal zullen ze onderworpen worden aan een gerichte en kwantitatieve bevestigingstest om als conform of niet-conform verklaard te worden. Alle analyses die in de resultatentabel als niet-conform vermeld worden, werden onderworpen aan een bevestiging. Een uitzondering moet vermeld worden voor de gerapporteerde analyses voor de stoffen van klasse B2b (coccidiostatica), waarvan de resultaten dus niet moeten beschouwd worden als verdacht van niet-conformiteit door de multiresidu methode.

Observationele trend: visuele vaststelling van de mogelijke evoluties van een reeks chronologische gegevens (EFSA, 2010 ; SciCom advies 21-2012 en SciCom advies 21-2015).

Statistische trend: trend vastgesteld naar aanleiding van een rekenkundige analyse (trendanalyse) van een reeks chronologische gegevens (EFSA, 2010 ; SciCom advies 21-2012 en SciCom advies 21-2015); de trendcurve gaat gepaard met een *p-waarde* die informatie verschaft over de mate van significantie ($p \leq 0.05$ d.w.z. 5%). De *p-waarde* kan worden beschouwd als een numerieke kwantificering van de kans (van 0 tot 1) dat een vastgesteld verschil/voorkomen te wijten is aan het toeval voortvloeiend uit het bemonsteringsproces.

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 7 december 2016 en 6 januari 2017 en de plenaire zitting van 16 juni 2017,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding

De aanwezigheid van niet-toegelaten stoffen en residuen van diergeneeskundige middelen in voeder kan een risico inhouden voor de Volksgezondheid. De maximale limieten toegelaten in voeder, alsook de controleplannen m.b.t. de aanwezigheid van deze residuen in de voedselketen zijn bepaald in een Europees wettelijk kader (Verordeningen 37/2010 en 882/2004, Richtlijn 96/23/EG en Beschikking 97/747/EG). De thematiek van residuen van diergeneesmiddelen in voeding is momenteel bijzonder relevant in het kader van de ontwikkeling van bacteriële antibioticumresistentie.

In België vormt het "analyseprogramma" van het FAVV de basis van de organisatie van het toezicht op de voedselketen. Het analyseprogramma is gebaseerd op een meerjareninspectieprogramma, alsook op een meerjarenanalyseprogramma dat jaarlijks wordt aangepast. Deze aanpak van de programmering maakt het in de loop van de jaren mogelijk om alle operatoren te controleren en een steeds groter gamma aan levensmiddelen te dekken, rekening houdende met de beschikbare logistieke, analytische en budgettaire capaciteiten. Het programmeren van de controles en de wijzigingen ervan worden binnen DG Controlebeleid (DG PCCB) van het FAVV uitgevoerd.

Het Businessplan 2015-2017 van het FAVV onderstreept het belang van een nauwe samenwerking met het Wetenschappelijk Comité bij de risicobeoordeling die de basis vormt van de uitwerking van een wetenschappelijk gefundeerd analyseprogramma. Het gaat om een meerjarencontroleprogramma dat jaarlijks wordt aangepast. Zo heeft ook DG PCCB ervoor gekozen om ieder jaar het Wetenschappelijk Comité te raadplegen over verschillende uitgekozen controlethema's (diergezondheid, plantengezondheid, mycotoxinen, allergenen, microbiologische contaminanten, chemische contaminanten, enz.)

In deze context wordt aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om:

- "de resultaten van de analyses met betrekking tot residuen van geneesmiddelen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders en gebreken in de voedingsgaranties (toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen) te beoordelen en voor de gegevens die zich daartoe lenen eventuele trends te observeren en te analyseren (vraag 1). Een vergelijking met de situatie in andere lidstaten zou wenselijk zijn;
- lacunes in het programma in kaart te brengen betreffende medicamenteuze stoffen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders, met name de combinaties "matrix/gevaar" die niet worden gedekt door de programmering, maar waarvan de beoordeling in het kader van de veiligheid van de voedselketen in het bijzonder relevant zou blijken (vraag 2); in voorkomend geval, bij gebrek aan een norm, zou het Wetenschappelijk Comité actielimieten moeten voorstellen voor deze nieuwe combinaties "matrix/gevaar";

- de modaliteiten te preciseren voor het instellen van een meerjarenanalyseprogramma dat gebaseerd is op de risico's die het respectievelijk mogelijk maken om de prevalentie van residuen van geneesmiddelen op te sporen of in te schatten in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders, alsook voor de gebreken in de voedingsgaranties (toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen) (*vraag 3*)”.

De opmaak van het analyseprogramma is gebaseerd op de procedure 2009/78/PCCB “Methodologie voor het opstellen van het programma van de officiële controles van het FAVV” (versie 5) en verschillende adviezen van het Wetenschappelijk Comité hebben hierop betrekking (namelijk de adviezen 21/2012 en 21/2015 betreffende de voorwaarden voor trendanalyse, de relatieve methodologie en de toepassing ervan in de case analyse). Vooreerst moet het analyseprogramma de Europese reglementaire voorschriften prioritair volgen (namelijk van de Richtlijn 96/23/EG die stelt dat het aantal uit te voeren analyses gebaseerd moet zijn op een percentage van de hoeveelheden van de verschillende producties) en kan daarna worden aangepast volgens de *ad hoc* risicoanalyses uitgevoerd door de experts verantwoordelijk voor de programmering. Momenteel wordt in het Europees wettelijk kader een op de productie gebaseerde bemonstering verschoven naar een bemonstering gebaseerd op het risico (Sterk, 2015).

De benadering van het waakzaamheidsprogramma wordt in België gebruikt om de controles van geneesmiddelenresiduen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders te programmeren.

In voorkomend geval gaat de expert na of de criteria die zijn vastgelegd in de EU-wetgeving minstens worden nageleefd. Deze wetgeving verduidelijkt met name:

- de diersoorten/producten waarop de bemonstering betrekking heeft ;
- voor iedere soort/ieder product, de groepen (anabole stoffen en verboden stoffen/ diergeneesmiddelen /contaminanten) die moeten worden opgespoord.
- het minimum aantal te analyseren monsters voor iedere soort/ ieder product in totaal en per groep van stoffen.

De statistische benadering die weerhouden is in het kader van het waakzaamheidsprogramma, is gebaseerd op een prevalentieniveau dat moet worden gecontroleerd (1%, 2,5%, 5% of 10%) met een gegeven betrouwbaarheidsniveau (90%, 95%, 99%) en een normale benadering van een hypergeometrische verdeling (Maudoux et al., 2006). De voormelde methodologie maakt gebruik van de criteria "schadelijk effect", "voorkomen" en "aandeel" om het te controleren prevalentieniveau en het betrouwbaarheidsniveau te bepalen.

Het aantal analyses wordt zodanig berekend dat wanneer de werkelijke prevalentie zich onder het te controleren prevalentieniveau bevindt, alle genomen monsters een “negatief” resultaat zullen opleveren. Het betrouwbaarheidsniveau geeft de graad van vertrouwen aan dat de werkelijke prevalentie wel degelijk onder het te controleren prevalentieniveau ligt, indien alle monsters een negatief resultaat opleveren.

De verdeling van het aantal analyses tussen de matrices en de bemonsteringsplaatsen gebeurt op basis van de persoonlijke keuze van de expert, die gebaseerd is op een risicoanalyse.

De benadering van het toezichtsprogramma wordt gebruikt om de controles op de gegarandeerde concentraties aan werkzame stoffen in gemedicineerde voeding, alsook de concentratie aan coccidiostatica en antibiotica in diervoeder te programmeren.

De statistische benadering die in dit kader weerhouden is, is gebaseerd op een normale benadering van de verdeling van de bemonstering van een proportie (prevalentie) waarvoor het verwachte prevalentieniveau, het betrouwbaarheidsniveau en de gewenste precisie bepaald zijn (Maudoux et al., 2006).

De analysesresultaten van geneesmiddelenresiduen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders, alsook de controles van de voedingsgaranties (toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen) die het FAVV heeft uitgevoerd tussen 2012 en 2015 werden aangeleverd (tabel II in bijlage), alsook de details van de programmering van de controle op deze stoffen voor 2017 (tabel III in bijlage).

4. Algemene opmerkingen

Op het vlak van de trends, vertonen de resultaten van het analyseprogramma “geneesmiddelenresiduen” over het algemeen een dalende trend van het percentage niet-conformiteiten (de door de EFSA gebruikte term “prevalentie” wordt vervolgens gebruikt voor dit percentage) vastgesteld in de periode 2012-2015 (Tabel III en Figuur 1, “DRCP”-resultaat, in bijlage). Deze cijfers zijn vooral opvallend voor coccidiostatica (B2b) waarvan de trend significant dalend is. Er worden dalende of geen observationele trends genoteerd voor de prevalenties van alle andere klassen van stoffen, voor de opsporing van contaminaties (*carry over*) door toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen in aanvullende diervoeders, volledige diervoeders, gemedicineerde diervoeders en gemedicineerde voormengsels, alsook voor de gegarandeerde gehalten aan geneesmiddelen in deze voeders. Het Wetenschappelijk Comité benadrukt het belang van de trendanalyse/waarneming van trends en de communicatie ervan aan de sector ter verantwoording van de ondernomen correctieve acties of het aanmoedigen van de geleverde inspanningen.

De waargenomen prevalenties voor de geneesmiddelenresiduen liggen systematisch onder de 1% behalve voor de coccidiostatica (B2b; 1,24%). Enerzijds, de lage prevalenties hebben een negatieve invloed op de trendanalyses, meer bepaald op een groter aantal monsters die nodig is om ze te bevestigen (SciCom advies 21-2012). Anderzijds, de statistische benadering aangewend in het waakzaamheidsprogramma is ontwikkeld om de waarschijnlijkheid te maximaliseren dat een prevalentiebovengrens (1%, 2,5%, 5%, 10%) gedetecteerd wordt. Volgens de methodologie is één niet-conformiteit voldoende om niet meer met een bepaald vertrouwen (betrouwbaarheidsniveau) te kunnen stellen dat de prevalentie in de geanalyseerde populatie onder de te controleren prevalentie blijft. Bijvoorbeeld op basis van de methodologie leidt 1 niet-conform monster op 298 geanalyseerde monsters ertoe om niet meer met een betrouwbaarheid van 95% te kunnen stellen dat de prevalentie onder de 1% is (de puntschatting van de prevalentie is daarentegen $1/298=0,3\%$). Alle waargenomen trends en statistieken moeten dus voorzichtig bestudeerd en besproken worden en de waargenomen prevalenties moeten geïnterpreteerd worden samen met hun betrouwbaarheidsinterval waarin de reële prevalentie zich zou kunnen situeren op basis van de uitgevoerde bemonstering.

Op het vlak van matrices en parameters waarvoor een bijzondere focus nodig is, leidt het probleem van bacteriële resistentie tot een herevaluatie van de risicobeoordeling m.b.t. antibioticaresiduen in voedingsmatrices en gemedicineerd diervoeder in de voedselketen. Rekening houdende met de momenteel door EFSA waargenomen trends, moet er bijzondere aandacht geschonken worden aan antibiotica die kunnen opgespoord worden in honing (de antibiotica, of verboden stoffen, die momenteel in het controleplan van het FAVV onderzocht worden zijn: tetracyclines, streptomycine, macroliden en sulfonamiden), maar bijgevolg ook aan verschillende producten uit de bijenteelt (lopend dossier SciCom 2016-27 betreffende residuen in bijenwas). De Europese trend m.b.t. de opsporing van antibioticaresiduen evolueert naar het opsporen van het antibioticagebruik meer stroomopwaarts in de voedselketen (op de hoeve, via de ontwikkeling van de “quick test”). De focus richt zich eveneens op het opsporen van lagere concentraties, lager dan de MRL, zodat het totaal gebruik van antibiotica en andere

geneesmiddelen (met inbegrip van het illegaal gebruik van verboden geneesmiddelen) kan worden gemonitord. Hiervoor is de ontwikkeling en validering van analytische methoden nodig die betrekking hebben op nieuwe matrices zoals pluimen, speeksel en mest (Berendsen et al., 2013, 2015; Sterk, 2015).

Met betrekking tot de methodologie voor de beoordeling van de analyseresultaten beveelt het Wetenschappelijk Comité een harmonisering aan van de registratie van de controles evenals een vereenvoudiging en structurering ervan die coherent is met de Europese nomenclatuur. Hierdoor zal bij een volgende beoordeling van de gegevens gemakkelijker verlopen (bepaling van de prevalenties per stofgroep, per matrix en per soort, trends en voorspellende waarde), alsook de vergelijking ervan met de gegevens van andere lidstaten.

5. Trends en vergelijking van de resultaten met die van andere lidstaten

De trendanalyse en de trendobservaties (Figuur 1) uitgevoerd op het gehele analyseprogramma van geneesmiddelenresiduen (inclusief de resultaten van klassen A6, B1, B2a-e en B3e) vertonen een significant dalende trend (p -waarde = 0.004). Op een lager niveau (analyse van elke klasse afzonderlijk) werden er geen significante trends vastgesteld, met uitzondering van de klasse B2b (coccidiostatica) waarvoor een significante dalende trend (p -waarde = 0.025) kan worden aangetoond. Klassen A6 (verboden stoffen), B2c (pyrethroïden), B2d (sedativa) en B3e (kleurstoffen) vertonen geen trend, terwijl klassen B1 (antibiotica), B2a (anthelmintica), B2e (NSAID), op kruiscontaminaties van gemedicineerd voeder en op de garanties aan gehalten voor de gemedicineerde voeders een niet significante dalende trend vertonen.

In Figuur 2 (bijlage) worden trends van het derde hiërarchische niveau van de resultatentabel van het controleplan voorgesteld. Meer bepaald voor:

- A6: chlooramfenicol, dapson, nitrofuranen (multiresiduen), nitrofuranen (metaboliëten), nitroimidazolen
- B1: antibiotica (multiresiduen), macroliden (multiresiduen in honing), quinolonen (multiresiduen), streptomycine (in honing), sulfonamiden (multiresiduen in honing), tetracyclines (multiresiduen)
- B2a: anthelmintica (multiresiduen), avermectinen (multiresiduen), benzimidazolen (multiresiduen)
- Kruiscontaminaties van gemedicineerd voeder (CAF): gemedicineerd voeder, aanvullend voeder, gemedicineerde voormengsels.

Alle trendanalyses uitgevoerd op het derde hiërarchische niveau zijn niet significant (p -waarde > 0.05).

De vergelijking met het rapport 2014 van EFSA is ingewikkeld door de heterogeniteit van de modaliteiten en van de rapportering van de verschillende controleplannen van de lidstaten, meer bepaald met betrekking tot de vergelijking van de berekende prevalentie. De Europese trends zijn evenwel vergelijkbaar met de trends van het Belgische controleplan, meer bepaald een daling voor de prevalentie van coccidiostatica (B2b). De EFSA-deskundigen brengen deze trend in verband met de inwerkingtreding van een striktere reglementering in de pluimveesector (Richtlijn 2009/8 van de Commissie). In Europa werd de hoogste frequentie van niet-conforme resultaten in de antibioticagroep (B1) teruggevonden in honing. In de loop van 2014 werden de hoogste percentages niet-conforme analyses in Europa voor de klassen B1 (antibiotica) en B2 (andere

diergeneesmiddelen) teruggevonden bij paardachtigen en bij gekweekt wild in vergelijking met andere diersoorten (met uitzondering van de subklasse B2b van sedativa waarvoor varkens de belangrijkste soort blijft). Deze feiten zouden in overweging moeten genomen worden voor de risicobeoordelingen en de controleplannen voor ingevoerde levensmiddelen en voor het nationale analyseprogramma.

Wat Frankrijk betreft, wordt in het rapport van de “Direction Générale de l’Alimentation (DGAL)” over de resultaten van het monitoringplan van 2015 vermeld dat in de sector dierlijke productie 92% van de monsternemingen werden uitgevoerd in fokkerijen en slachthuizen. En het is de keten van slachtvee (runderen, schapen/geiten, varkens en paarden) die de hoogste druk inzake controles ondervonden heeft met 68,8% van de bemonsteringen (waarvan 61% enkel in de rundveeketen). Onderzoek naar verboden stoffen (A) en naar residuen van diergeneeskundige middelen (B) had betrekking op respectievelijk 35,2% en 25,9% van alle analyses. De percentages niet-conformiteiten in bemonsteringen voor de campagne van 2015 (voor alle chemische residuen, dus met inbegrip van chemische milieucontaminanten zoals zware metalen) worden weergegeven per keten in de Tabel 4 in bijlage. Naast de voorschriften van Richtlijn 96/23/EG wordt de verdeling van de monsternemingen uitgevoerd op basis van een risicobeoordeling waarin namelijk rekening gehouden wordt met het aantal niet-conformiteiten die in de vorige jaren aan het licht gebracht werden. In bijgevoegde Figuur 4 wordt de evolutie van de prevalentie per keten in de periode 2008 tot 2015 aangetoond. Voor de rundveeketen is het percentage niet-conformiteiten, vergeleken tussen 2014 en 2015, ronduit hoger voor residuen uit de klasse B1 (antibiotica) en in mindere mate voor die uit de klasse B2. Met betrekking tot antibiotica brengen de Franse deskundigen dit in verband met het aanwenden van een multiresiduen opsporingsmethode, waardoor het mogelijk is niet-conformiteiten beter te detecteren in het slachthuis (met gelijke monsterneming). Het is aangeraden om de resultaten van andere lidstaten (EFSA) voor het jaar 2015 en deze van België voor de jaren 2016 en 2017 te analyseren in relatie tot de gegevens uit Frankrijk. Belangrijk hierbij is om de hypothese te toetsen dat de verhoogde niet-conformiteit voor residuen van antibiotica te wijten zou zijn aan het gebruik van de multiresiduen opsporingmethode.

6. Statistische benadering van het programmeren van analyses

Er worden twee verschillende benaderingswijzen toegepast voor de programmering van de door het FAVV uitgevoerde controles, met voor dit dossier:

- Een waakzaamheidsbenadering (een bemonsteringsplan dat met een bepaalde zekerheidsgraad een percentage van een aanwezige stof kan aantonen, die niet in de voedselketen mag terechtkomen);
- Een toezichtsbenadering (een bemonsteringsplan dat volstaat om het percentage van een aanwezige stof in de voedselketen met een bepaald zekerheidsniveau te kunnen bepalen)

Beide benaderingswijzen zijn gebaseerd op verschillende statistische methodologieën (Procedure 2009_78_PCCB van het FAVV) (Maudoux et al., 2006). De waakzaamheidsbenadering wordt uitsluitend aangewend in het geval van controles betreffende residuen van diergeneesmiddelen, behalve voor de controle op gegarandeerde gehalten waarvoor de toezichtsmethodologie wordt aangewend.

De statistische bemonsteringsmethodologie die momenteel gebruikt wordt, is gebaseerd op twee hypothesen:

- een oneindige te bemonsteren populatie;

- tests met een gevoeligheid en een specificiteit van 100%.

Hoewel het niet eenvoudig en praktisch is rekening te houden met de individuele gevoeligheid en specificiteit van elke aangewende test, vestigt het Wetenschappelijk Comité de aandacht op de onderschatting van de werkelijk nodige bemonstering die de overschatting van de intrinsieke waarde van de tests met zich meebrengt.

Het te controleren prevalentieniveau wordt momenteel bepaald op basis van een quotering van "schadelijk effect" (een quotering 1 betekent een te controleren prevalentie van 10%; 2, 5%; 3, 2.5%; 4, 1%) die zelf bepaald wordt op basis van expert opinie (in overleg met het Wetenschappelijk Comité). Welnu, de gegevens zowel op Belgisch als op Europees niveau tonen een prevalentie aan die vaak lager is dan 1% voor geneesmiddelenresiduen. Om de methodologie te rationaliseren, raadt het Wetenschappelijk Comité aan om zich bij de bepaling van de te controleren prevalenties ook te baseren op waargenomen prevalentieniveaus (in de mate dat het aantal analyses in de praktijk uitvoerbaar blijft), met inbegrip van hun betrouwbaarheidsintervallen, hun trendanalyse in het Belgische plan of op basis van de gerapporteerde plannen van de Europese landen die het meest representatief zijn voor onze epidemiologische situatie. De trendanalyses zouden resultaten kunnen opleveren die kunnen gebruikt worden voor de criteria "voorkomen" en "aandeel" in de waakzaamheidsmethodologie. Zo ook betreft de kwalitatieve detectiemethodologie er een risiconiveau van de eerste soort bij (α ; 99%, 95% of 90%). Dit is ongetwijfeld de belangrijkste parameter naast de verwachte prevalentie bij het bepalen van een kwalitatieve opsporingsbemonstering.

Bij een conservatieve benadering van de programmering en rekening houdend met de huidige problematiek van de antibioticaresistentie, stelt het Wetenschappelijk Comité voor de quotering "schadelijk effect" toegekend aan verschillende antibiotica opnieuw te evalueren. Dit door meer bepaald rekening te houden met het recente rapport van de WHO over kritische antibiotica (WHO, 2016) en met de lijst van belangrijke diergeneeskundige antibiotica gepubliceerd door de OIE en onlangs geactualiseerd (OIE, 2015).

De trendanalyses worden verfijnder naarmate er meer gegevens van chronologische reeksen beschikbaar zijn. De verstrekte chronologische reeksen zouden dus zo talrijk mogelijk moeten zijn, voor zover er voldoende consistentie is voor wat betreft de representativiteit en homogeniteit van de analysemethodologie (gevoeligheid en specificiteit van de uitgevoerde tests, omschrijving van de gebruikte matrix, bemonsteringsmethodologie).

Voor wat de bemonsteringsmethodologie betreft, benadrukt het Wetenschappelijk Comité het belang van een voorafgaande definitie van de te bemonsteren populatie. Meer bepaald de verschillende hiërarchische niveaus (gebied, beslag/slachthuis/productieplaats of gebruik van een gemedicineerd voeder, dier/karkas). In het geval van meerdere hiërarchische niveaus wordt over het algemeen een gelaagde strategie op het hogere hiërarchische niveau aanbevolen (EFSA, 2013). Het zal er dus in de praktijk om gaan de risico- of operatorprofielen te identificeren in de voedselketen voor de geselecteerde parameters.

Het Wetenschappelijk Comité vestigt de aandacht van de risicobeheerder op het geïdentificeerde doel bij de statistische uitwerking van het bemonsteringsprogramma. De doorslaggevende voorwaarden voor de bemonstering voor een waakzaamheids- en toezichtsstrategie of een trendanalyse zijn verschillend. Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om de statistische strategie van het analyseprogramma opnieuw te beoordelen niet enkel op basis van de wettelijke voorschriften (de Europese reglementering versterkt stapsgewijs de notie van risicoanalyse bij het bepalen van de bemonstering die noodzakelijk is voor de controleprogramma's in de

voedselketen, zie Verordening 2017/625 van het Europees Parlement en de Raad) maar ook op basis van vooraf bepaalde doelstellingen rekening houdende met praktische aspecten (bijvoorbeeld, de selectie van de beste matrix voor toepassing van een multiresidumethode).

7. Modaliteiten voor het opstellen van een toezichts/waakzaamheidsprogramma

De Europese regelgeving (Richtlijn 96/23/EG) legt tot op vandaag een jaarlijkse rapportering op voor bepaalde stoffen (die in België inbegrepen zijn in de waakzaamheidsbemonstering). De nieuwe reglementering (Verordening 2017/625) zal het belang van de risicoanalyses van elke lidstaat verhogen bij het bepalen van de bemonstering (Danaher *et al.*, 2016). De overwegingen vermeld in punt 6 kunnen dus in aanmerking genomen worden voor de opmaak van de verwachte prevalenties. Het te overwegen α -risico (dat wil zeggen, statistisch gezien, het risico van de eerste orde of, in dit verband, de kans op ten onrechte concluderen dat twee steekproeven behoren tot twee verschillende populaties als ze komen uit dezelfde populatie) is een beslissing van de risicobeheerder die moet worden genomen op basis van het gevaar van de stof of van de indirecte impact van het gebruik ervan op de gezondheid van de consument (voorbeeld van de ontwikkeling van de antibioticaresistentie). Voor de toezichtsprogramma's daarentegen, zouden de bemonsteringsintervallen en de monsters kunnen gewijzigd worden afhankelijk van de doelstellingen die de risicobeheerder nastreeft (bevestiging van een bestaande trend, bepaling van een gerichte (incidentele) reële prevalentie in de loop van een periode van het meerjarentoezichtsprogramma) of op basis van een gewijzigde risicobeoordeling.

Het Wetenschappelijk Comité benadrukt dat een meerjarenprogrammering de souplesse moet behouden zodat het aan elke tijdelijke toename van een gekend of tot op heden nog ongekend risico kan aangepast worden.

8. Lacunes in de matrix/gevaar combinaties en matrices die een verhoogde aandacht verdienen

De keuze van de te monitoren matrix/gevaar combinaties, alsook van de bemonsteringsplaats volgt vooral na het onderling vergelijken van een aantal gegevens: Europese reglementaire verplichtingen, aanbevelingen en verzoek om gegevens, resultaten van de vorige controleplannen, gegevens over de humane prevalentie, opvolging van de wetenschappelijke literatuur, sanitaire waarschuwingen (RASFF), ontwikkeling van de analytische capaciteit en van de kennis, gegevens m.b.t. de blootstelling.

De matrix/gevaar koppels kunnen dus als volgt gemonitord worden:

- doorlopend, om het contaminatieniveau van de producties betreffende de gevaren (verboden stoffen) voor de consument te volgen;
- gericht, om de nationale gezondheidstoestand betreffende een gegeven gevaar na te gaan of te kennen.

Het Wetenschappelijk Comité is van oordeel dat de matrix/gevaar combinaties in het analyseprogramma "geneesmiddelen" alle risico's dekken die momenteel geïdentificeerd zijn voor geneesmiddelenresiduen. Bepaalde opkomende risico's moeten in de nabije toekomst aan een specifieke risicoanalyse onderworpen worden (Danaher *et al.*, 2016) zoals bijvoorbeeld mogelijke geneesmiddelenresiduen in alternatieve eiwitbronnen zoals die van insecten (SciCom advies 14-

2014 ; van der Spiegel *et al.*, 2013). De risicobeheerders moeten eveneens aandacht schenken aan nieuwe matrices die zich meer stroomopwaarts in de voedselketen bevinden, afhankelijk van de Europese trends voor het opsporen van het antibioticagebruik (zie punt 4 hierboven).

Er wordt een enkele opmerking geformuleerd betreffende het onderzoek naar chlooramfenicol in het slachthuis. Momenteel wordt dit onderzoek uitgevoerd op het slachtafval en het spierweefsel. Als slachtafval voor dit onderzoek worden de darmen gebruikt. Voor chlooramfenicol zijn lever of nieren evenwel beter geschikt (ontgiftigings- of eliminatieorganen) (Tajik *et al.*, 2010). Dit geldt eveneens voor andere verboden stoffen die op de matrix “slachtafval” in het slachthuis onderzocht worden. Er wordt evenwel opgemerkt dat er speciale aandacht moet gegeven worden aan het inperken van het aantal bemonsterde matrices omwille van praktische overwegingen. In deze context is een uitgebreide en kwalitatieve screening van de geselecteerde matrix voor verschillende parameters tegelijkertijd mogelijk door het toepassen van multiresidumethoden. De verdachte parameters worden vervolgens door middel van een kwantitatieve methode bevestigd. Deze strategie moet het mogelijk maken het aantal monsters die aan de kwalitatieve screening onderworpen wordt te verhogen, de precisie en de nauwkeurigheid van de statistische parameters in verband met de bemonsteringsprocedure te verbeteren, alsook de opsporingscapaciteit (waakzaamheid) of schattingscapaciteit van de reële prevalentie (toezicht) te verbeteren, vooral bij de gevallen met zeer lage initiële prevalentie.

Wat de gevaren betreft is het aangewezen om de prioriteit die gegeven wordt aan de onderzochte antibiotica, alsook aan het “schadelijk effect” dat aan die toegewezen is te herevalueren en dit op basis van de momenteel vastgestelde resistenties in zowel de humane als in de diergeneeskunde. Deze kruisanalyses moeten aldus worden uitgevoerd (dossier SciCom 2017-10 m.b.t. de monitoring van antibioticaresistentie is lopende) alsook op basis van de recent door de WHO en de OIE uitgevaardigde lijsten m.b.t. de zogenoemde “kritische” antibiotica (WHO 2016). De gegevens over het antibioticagebruik in België beschikbaar via BelVet-SAC (*Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption*) zouden eveneens kunnen aangewend worden voor risicoanalyses, zodat eventueel voorrang kan gegeven worden aan controles op de meest gebruikte stoffen. De kwalitatieve detectiemethodes van de eerste “multiresidu” screening moeten deze kritische antibiotica omvatten, indien ze courant gebruikt worden in de diergeneeskunde. De risicoanalyses kunnen eveneens rekening houden met de slachtingen van dieren met uitzonderlijk gewicht (zoals bijvoorbeeld biggen die meer dan 30 à 40 kg wegen bij het spenen, gezien 80% van de antibiotica die gebruikt worden in de varkenshouderij wordt toegediend tijdens de eerste tien weken na de geboorte).

9. Conclusies

Het Wetenschappelijk Comité neemt nota van de gegevens en van de resultaten van het analyseprogramma van geneesmiddelenresiduen in de Belgische voedselketen (periode 2012-2015). Een significante dalende trend wordt aangetoond voor de vastgestelde prevalenties (percentage niet-conformiteiten) voor het gehele controleprogramma van geneesmiddelenresiduen, waarbij de toegepaste maatregelen van de reglementering en de controlestrategie tot op heden bevestigd worden. De trends voor elke subcategorie van het analyseprogramma zijn soms significant maar meestal zijn ze dat niet. Voor dit deel van het analyseprogramma vertoont België trends die gelijkaardig zijn aan deze gerapporteerd door EFSA. Wat antibiotica betreft zijn paarden en gekweekt wild belangrijke diersoorten die, evenals honing, als matrix in de volgende risicoanalyses in de programmering van de analyseprogramma's moeten worden uitgevoerd. Het Wetenschappelijk Comité formuleert een gunstig advies met betrekking tot het analyseprogramma opgemaakt voor 2017.

10. Aanbevelingen

Naast de prevalenties vastgesteld door FAVV en SciCom experts (aan de hand van de quoteringen van schadelijk effect, voorkomen en aandeel) adviseert het Wetenschappelijk Comité om, bij de opmaak van toekomstige bemonsteringsplannen, ook rekening te houden met de naderhand berekende prevalenties bekomen via de resultaten van het analyseprogramma van voorgaande jaren (binnen de marges van hun betrouwbaarheidsintervallen).

Het Wetenschappelijk Comité beveelt de ontwikkeling aan van methoden die het opsporen van geneesmiddelenresiduen, lager dan de MRL, mogelijk maken. Hierdoor kan het totaal gebruik van geneesmiddelen, zowel van antibiotica als van andere geneesmiddelen (met inbegrip van het illegaal gebruik van verboden geneesmiddelen) beter worden opgevolgd. Hiervoor zal de ontwikkeling en validering van analytische methoden nodig zijn voor de opsporing van geneesmiddelenresiduen in nieuwe matrices zoals pluimen, speeksel en mest.

Het Wetenschappelijk Comité benadrukt het belang om gegevens over een zo lang mogelijke periode te verzamelen om trendanalyse mogelijk te maken. Voorwaarde hiervoor is dat dezelfde bemonsterings- en analysemethodologieën worden aangehouden over de hele periode.

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om een herevaluatie uit te voeren van de verschillende quoteringen die toegekend zijn aan antibiotica in de waakzaamheidsstrategie. Deze herevaluatie zou best uitgevoerd worden op basis van de ontwikkeling van antibioticaresistentie zoals bepaald in België, en tevens op basis van de recente gegevens van de WHO en de OIE met betrekking tot de kritische antibiotica. De gegevens over het gebruik van antibiotica in België (BelVet-SAC) moeten eveneens beter benut worden.

Wat de opsporing van chlooramfenicol residuen betreft beveelt het Wetenschappelijk Comité aan om, binnen de grenzen van rationalisering van het aantal te bemonsteren matrices, de matrices "lever" en/of "nier" te overwegen voor onderzoek ervan in het slachthuis.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr E. Thiry (Get)

Brussel, 05/09/2017

Referenties

- Berendsen, B. J. A., Bor, G., Gerritsen, H. W., Jansen, L. J. M. & Zuidema, T. (2013).** The disposition of oxytetracycline to feathers after poultry treatment. *Food Addit Contam Part A* **30**, 2102–2107.
- Berendsen, B. J. A., Wegh, R. S., Memelink, J., Zuidema, T. & Stolker, L. A. M. (2015).** The analysis of animal faeces as a tool to monitor antibiotic usage. *Talanta* **132**, 258–268.
- Danaher, M., Shanahan, C., Butler, F., Evans, R., O'Sullivan, D., Glynn, D., Camon, T., Lawlor, P. & O'Keefe, M. (2016).** Risk-based approach to developing a national residue sampling plan for testing under European Union regulation for veterinary medicinal products and coccidiostat feed additives in domestic animal production. *Food Addit Contam Part A* **33**, 1155–1165.
- DGAL (2015).** Surveillance sanitaire des denrées animales et végétales : bilan 2015 des plans de surveillance et de contrôle. Disponible en ligne : <http://agriculture.gouv.fr/telecharger/82490?token=b5b733b50f9479cdfc5b094b4a7efc73>.
- EFSA (2010).** Technical specifications for monitoring Community trends in zoonotic agents in foodstuffs and animal populations. *EFSA journal* **8**, 1530.
- Heinze, G. & Schemper, M. (2002).** A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* **21**, 2409–2419. John Wiley & Sons, Ltd.
- Maudoux, J. -P., Saegerman, C., Rettigner, C., Houins, G., Van Huffel, X. & Berkvens, D. (2006).** Food safety surveillance through a risk based control programme: Approach employed by the Belgian Federal Agency for the safety of the food chain. *Vet Q* **28**, 140–154. Taylor & Francis Group .
- OIE (2015).** Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (rédigée et mise à jour par l'OIE en 2015). Online beschikbaar : <http://www.oie.int/fr/pour-les-medias/amr-fr/>.
- SciCom (2012).** Advies 21-2012 van het Wetenschappelijk Comité op 15 juni 2012. Optimalisatie van de methodologie van het controleprogramma: staalnamegrootte voor trendonderzoek (dossier Sci Com 2011/01: eigen initiatief). Online beschikbaar: http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2012/_documents/ADVIES21-2012_NL_DOSSIER2011-01.pdf.
- SciCom (2014).** Advies 14-2014 d van het Wetenschappelijk Comité op 4 september 2014 en gevalideerd door het College van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) op 3 september 2014. Voedselveiligheid van insecten bestemd voor humane consumptie (dossier SciCom 2014/04 - HGR 9160). Online beschikbaar: http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2014/_documents/ADVIES14-2014_NL_DOSSIER2014-04_002.pdf.
- SciCom (2015).** Advies 21-2015 van het Wetenschappelijk Comité op 4 november 2015. Toepassing van trendobservatie en trendanalyse op de resultaten van het controleplan van het FAVV (dossier SciCom 2013/07: eigen initiatief). Online beschikbaar: http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2015/_documents/ADVIES21-2015_NL_DOSSIER_2013-07_000.pdf.

Tajik H., Malekinejad H., Razavi-Rouhani S.M., Pajouhi M.R., Mahmoudi R., Haghazari A. (2010). Chloramphenicol residues in chicken liver, kidney and muscle: a comparison among the antibacterial residues monitoring methods of Four Plate Test, ELISA and HPLC. *Food Chem Toxicol* **48**, 2464-2468.

van der Spiegel, M., Noordam, M. Y. & van der Fels-Klerx, H. J. (2013). Safety of Novel Protein Sources (Insects, Microalgae, Seaweed, Duckweed, and Rapeseed) and Legislative Aspects for Their Application in Food and Feed Production. *Compr Rev Food Sci Food Saf* **12**, 662-678.

Sterk, S. S. (2015). Residue Control in the European Union, the Present and Future Challenges: Experiences From the Netherlands. *Procedia Food Sci* **5**, 278-281.

WHO (2016). Critically important antimicrobials for human medicine. 5th revision 2016. Ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. Geneva: World Health Organization.

Procedure 2009_78_PCCB van het FAVV. Versie 5 van 03/11/2016, uitgevoerd op 31/12/2016
Online beschikbaar : http://intranet.linux.ici/pccb/procedures-nl/documents/2016-11-03_2009-PCCB78-NL-REV5.pdf

Procedure 2009_89_PCCB van het FAVV. Versie 6 van 11/03/2016, uitgevoerd op 31/03/2016.
Online beschikbaar : http://intranet.linux.ici/pccb/procedures-nl/documents/2016-03-11_AN_2009-PCCB89NLR6.pdf

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV

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

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

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

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

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

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

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

Belangenconflict

P. Delahaut, J. Dewulf, L. Herman en E. Daeseleire (ILVO) hebben een belang gemeld doch deze werden niet als een belangenconflict aanzien.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling, de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies en de twee *deep readers* van het advies (C. Saegerman en N. Speybroeck).

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit :

Leden van het Wetenschappelijk Comité: Philippe Delahaut (verslaggever), Jeroen Dewulf, Sarah De Saeger, Mia Eeckhout, Marie-Louise Scippo

Externe experts: Dirk Courtheyn (FAVV-AFSCA), Siska Croubels (UGent), Els Daeseleire (ILVO), Bruno Urbain (AFMPS)

Dossierbeheerders: Axel Mauroy, Pieter Depoorter

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door de volgende leden van de administratie (als observatoren): Jean-Philippe Maudoux, Chantal Rettigner, Damien Van Oystaeyen (AFSCA-FAVV)

Wettelijk kader

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

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

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 9 juni 2011.

Disclaimer

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

Bijlagen

Tabel I: Groepen van stoffen zoals gedefinieerd in bijlage I van Richtlijn 96/23/CE

GROEP A	Stoffen met anabole werking en niet-toegestane stoffen	
A1	Stilbeen, stilbeenderivaten, en zouten en esters daarvan	
A2	Thyreostatica	
A3	Steroides	
A4	Resorcylic Acid Lactones (waaronder Zeranol)	
A5	β -agonisten	
A6	Stoffen die zijn opgenomen in bijlage IV van Verordening (CEE) nr 2377/90 van de Raad van 26 juni 1990	
GROEP B	Diergeneeskundige geneesmiddelen (met inbegrip van geregistreerde stoffen die kunnen worden gebruikt voor diergeneeskundig gebruik) en contaminanten	
B1	Antibacteriële stoffen, waaronder sulfamiden, quinolonen	
B2	Andere diergeneeskundige geneesmiddelen	
B2a	Anthelmintica	
B2b	Coccidiostatica, waaronder nitroimidazolen	
B2c	Carbamaten et pyrethroïden	
B2d	Tranquillizers	
B2e	Niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID)	
B2f	Andere stoffen met farmacologische activiteit	
B3	Andere stoffen en milieucontaminanten	
B3a	Organische chloorverbindingen, zoals PCB's	
B3b	Organische fosforverbindingen	
B3c	Chemische elementen	
B3d	Mycotoxinen	
B3e	Kleurstoffen	
B3f	Andere	

Tabel II: Programmatie van analyses betreffende contaminatie met residuen van geneesmiddelen in monsters van dierlijke oorsprong, levensmiddelen en diervoeders voor het jaar 2017.

Somme de AN	Quantité Actuelle	Étiquettes de colonnes	2017
Étiquettes de lignes			
Abattoir			6926
Foie			380
	Avermectine (multirésidus screening)		380
Graisse			254
	Fluméthrin		254
Plasma			234
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		234
Rein			443
	Sédatifs (multirésidus screening)		443
Tissu musculaire (Viande)			5615
	Antibiotiques (multirésidus screening)		2473
	Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)		595
	Benzimidazoles (multirésidus screening)		485
	Carbadox		56
	Chloramphenicol		399
	Coccidiostatiques (multirésidus screening)		378
	Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		485
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		45
	Olaquinox		56
	Pyréthroïdes (multirésidus screening)		289
	Quinolones (multirésidus screening)		354
Apiculteur			213
Miel			213
	Chloramphenicol		14
	Macroliden (multi-residu screening)		44
	Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		14
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		9
	Streptomycine		44
	Sulfonamides (multirésidus screening)		44
	Tetracyclines (multirésidus screening)		44
Couvoir			109
Oeufs à couvrir			109
	Antibiotiques (multirésidus screening)		21
	Benzimidazoles (multirésidus screening)		21
	Coccidiostatiques (multirésidus screening)		21
	Quinolones (multirésidus screening)		25
	Sulfonamides (multirésidus screening)		21
Etablissement de traitement du gibier			145
Tissu musculaire (Viande)			145
	Avermectine (multirésidus screening)		50
	Benzimidazoles (multirésidus screening)		50
	Chloramphenicol		15
	Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)		15
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		15
Exploitation agricole			1465
Aliments complets pour animaux			36
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		36
Aliments médicamenteux pour animaux			126
	Médicaments Aliments Animaux		126
Eaux			179
	Chloramphenicol		79
	Nitrofuranes: (multirésidus screening)		55
	Nitro-imidazoles (multirésidus screening)		45
Faeces			123
	Antibiotiques (multirésidus screening)		121

Chloramphenicol	2
Lait	526
Anthelminthiques (multirésidus screening)	61
Antibiotiques (multirésidus screening)	61
Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)	61
Chloramphenicol	52
Coccidiostatiques (multirésidus screening)	2
Dapsone	60
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	52
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	22
Quinolones (multirésidus screening)	94
Sulfonamides (multirésidus screening)	61
Oeufs	404
Antibiotiques (multirésidus screening)	59
Benzimidazoles (multirésidus screening)	45
Chloramphenicol	14
Coccidiostatiques (multirésidus screening)	58
Dapsone	27
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	14
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	9
Quinolones (multirésidus screening)	119
Sulfonamides (multirésidus screening)	59
Tissu musculaire (Viande)	0
Antibiotiques (multirésidus screening)	0
Urine	61
Chloramphenicol	61
Volaille	10
Antibiotiques (multirésidus screening)	10
Fabricant	70
Aliments médicamenteux pour animaux	70
Médicaments Aliments Animaux	70
Ferme aquacole	74
Tissu musculaire (poisson)	74
Antibiotiques (multirésidus screening)	30
Avermectine (multirésidus screening)	10
Benzimidazoles (multirésidus screening)	10
Chloramphenicol	0
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	4
Quinolones (multirésidus screening)	20
Somme crystal violet + métabolites	0
Grossiste	55
(vide)	55
Détection additifs/médicaments	20
Utilisation antibiotique fermentation OGM	35
Point d'entrée des importations/PIF	2033
Abâts	50
Chloramphenicol	13
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	18
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	19
Crustacés	275
Antibiotiques (multirésidus screening)	44
Avermectine (multirésidus screening)	44
Benzimidazoles (multirésidus screening)	44
Chloramphenicol	50
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	50
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	35
Somme crystal violet + métabolites	8
Enzymes	10
Chloramphenicol	10

Miel	306
Chloramphenicol	45
Macroliden (multi-residu screening)	44
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	40
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	45
Streptomycine	44
Sulfonamides (multirésidus screening)	44
Tetracyclines (multirésidus screening)	44
Poissons	183
Antibiotiques (multirésidus screening)	62
Avermectine (multirésidus screening)	24
Benzimidazoles (multirésidus screening)	21
Chloramphenicol	0
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	0
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	0
Pyréthroïdes (multirésidus screening)	24
Quinolones (multirésidus screening)	52
Somme crystal violet + métabolites	0
Prémélanges pour aliments pour animaux	13
Détection additifs/médicaments	13
Préparations de viande	26
Avermectine (multirésidus screening)	13
Benzimidazoles (multirésidus screening)	13
Viande	638
Antibiotiques (multirésidus screening)	213
Anti-inflammatoires non-stéroïdien (multirésidus screening)	56
Avermectine (multirésidus screening)	30
Benzimidazoles (multirésidus screening)	30
Carbadox	25
Chloramphenicol	55
Cocciostatiques (multirésidus screening)	40
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	55
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	65
Olaquinox	25
Sédatifs (multirésidus screening)	44
(vide)	532
Antibiotiques (multirésidus screening)	4
Aquaculture Inde	100
Chloramphenicol	127
Dapsone	4
Détection additifs/médicaments	25
Nitrofuranes (métabolites): (multirésidus screening)	107
Nitro-imidazoles (multirésidus screening)	5
Tetracyclines (multirésidus screening)	100
Utilisation antibiotique fermentation OGM	60
(vide)	966
Compléments alimentaires	72
Sibutramine	36
Sildenafil	36
Miel	150
Macroliden (multi-residu screening)	40
Streptomycine	40
Sulfonamides (multirésidus screening)	35
Tetracyclines (multirésidus screening)	35
Poissons	405
Antibiotiques (multirésidus screening)	135
Avermectine (multirésidus screening)	130
Benzimidazoles (multirésidus screening)	10
Pyréthroïdes (multirésidus screening)	130

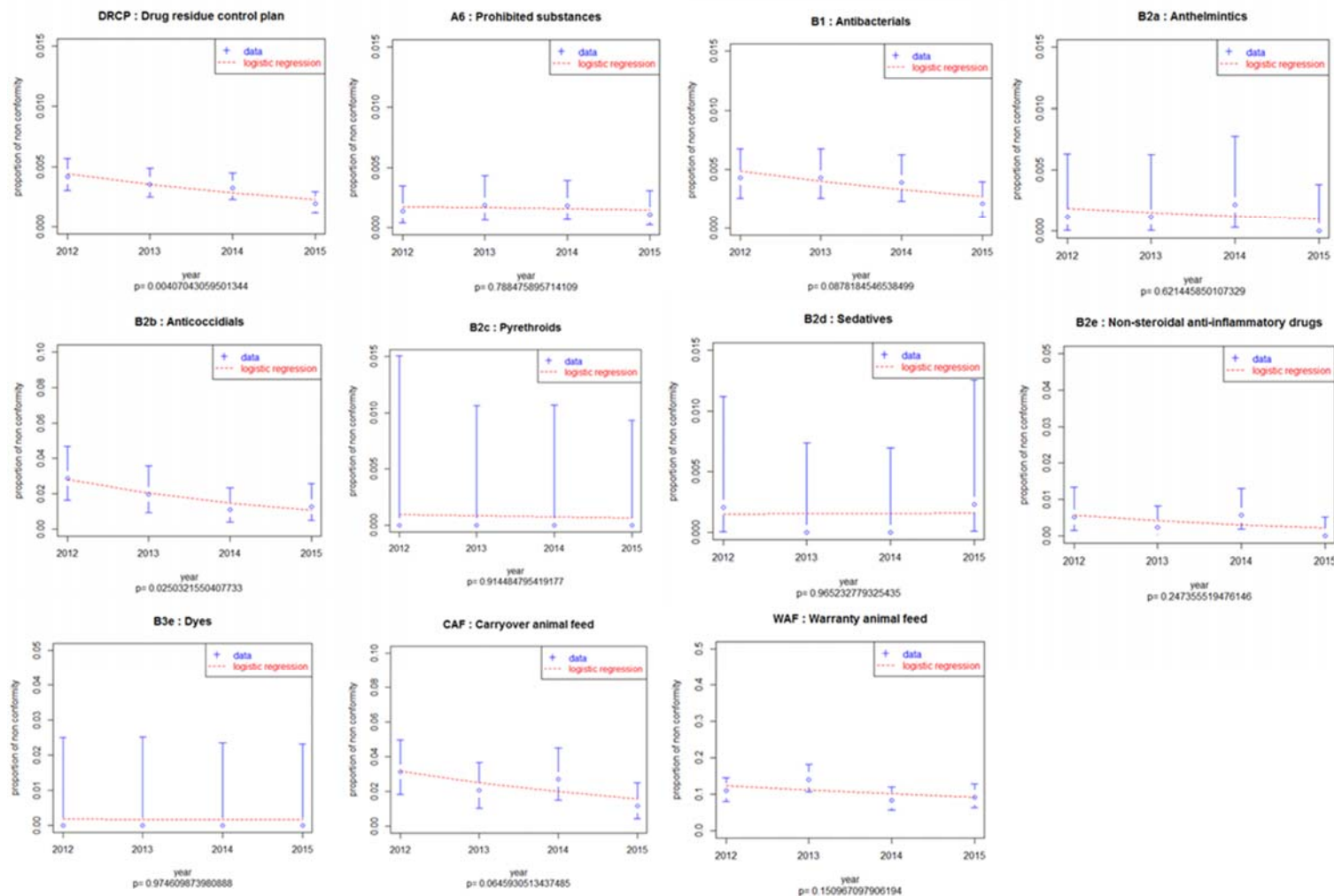
Tabel III: Aantal conforme en niet-conforme tests, percentages niet-conforme tests van het analyseprogramma van het FAVV volgens de groepen van stoffen zoals bepaald in de bijlage I van de Richtlijn 96/23/EG.

	2012			2013			2014			2015		
	Niet-conform	Conform	Verhouding niet-conformiteiten	Niet-conform	Conform	Verhouding niet-conformiteiten	Niet-conform	Conform	Verhouding niet-conformiteiten	Niet-conform	Conform	Verhouding niet-conformiteiten
A6	4	2933	0,0014	5	2670	0,0019	6	3309	0,0018	3	2832	0,0011
B1	18	4190	0,0043	18	4203	0,0043	17	4329	0,0039	9	4349	0,0021
B2a	1	883	0,0011	1	888	0,0011	2	930	0,0021	0	972	0,0000
B2b*	15	510	0,0286	10	504	0,0195	6	552	0,0108	7	556	0,0124
B2c	0	243	0,0000	0	344	0,0000	0	343	0,0000	0	393	0,0000
B2d	1	494	0,0020	0	498	0,0000	0	528	0,0000	1	441	0,0023
B2e	4	767	0,0052	2	882	0,0023	5	888	0,0056	0	713	0,0000
B3e	0	146	0,0000	0	145	0,0000	0	155	0,0000	0	158	0,0000
Controleplan (alle stoffen)	43	10166	0,0042	36	10134	0,0035	36	11034	0,0033	20	10414	0,0019
Contaminaties in diervoeders*	17	525	0,0314	11	520	0,0207	14	504	0,0270	6	518	0,0115
Gegarandeerde gehalten in gemedicineerde diervoeders	41	334	0,1093	50	306	0,1404	27	297	0,0833	29	288	0,0915

* De resultaten die verkregen werden via de multiresidumethode werden niet altijd bevestigd door een kwantitatieve methode bij overschrijding van de MRL. Het gaat dus voor de klasse B2b meer om een percentage van verdenking van een niet-conformiteit. Dit heeft eveneens een indirecte impact op de kruiscontaminaties in gemedicineerd voeder.

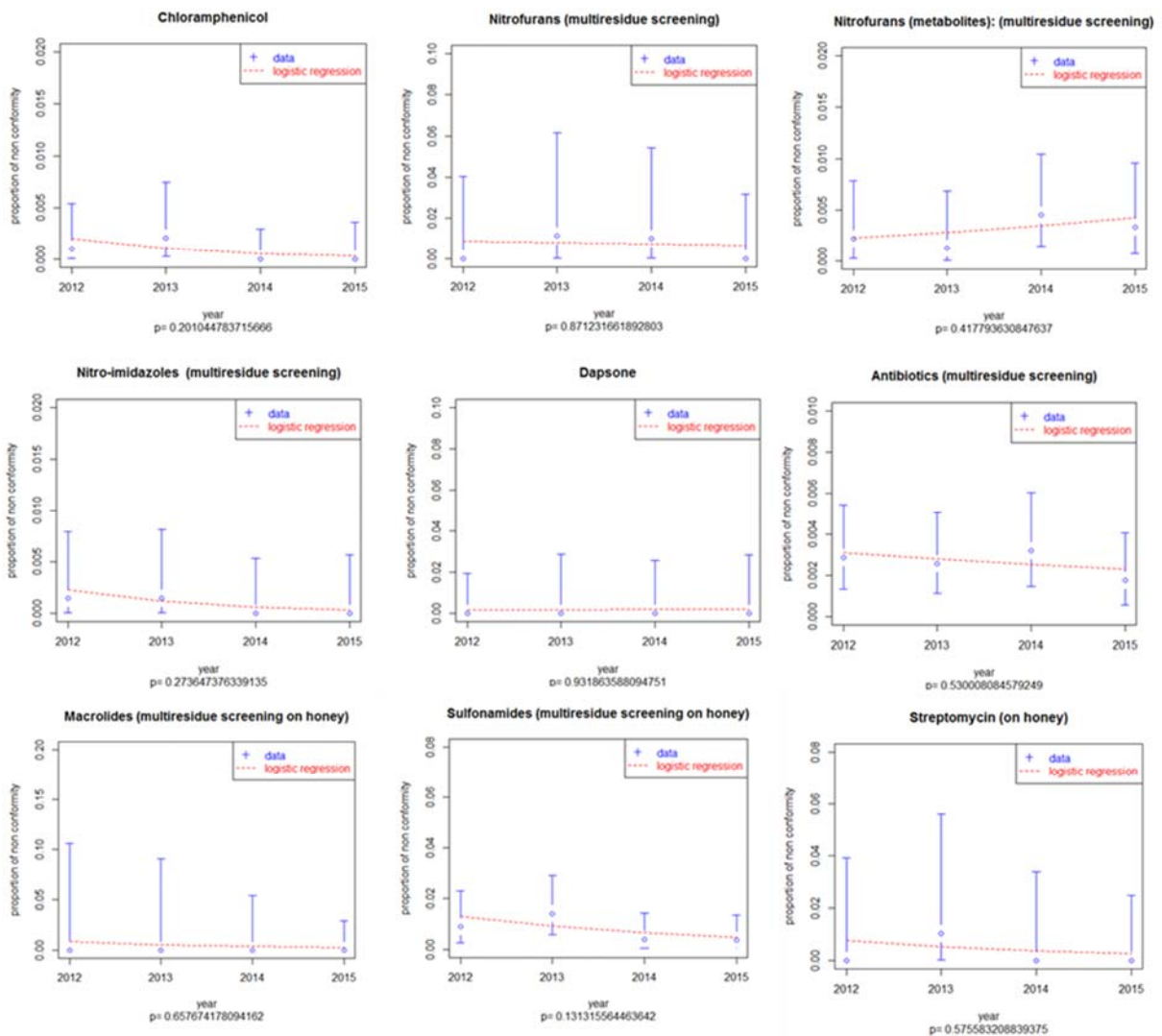
Figuur 1: Statistische trendanalyse en waarneming van trends m.b.t. het percentage niet-conformiteiten in het analyseprogramma van het FAVV betreffende geneesmiddelenresiduen en gegarandeerde gehalten in gemedicineerde voeder en volgens de groepen van stoffen zoals bepaald in de bijlage I van de Richtlijn 96/23/CE.

P-waarden die onder elk trendlijn worden weergegeven maken het mogelijk om de significantie (p-waarde <0,05) te bepalen.



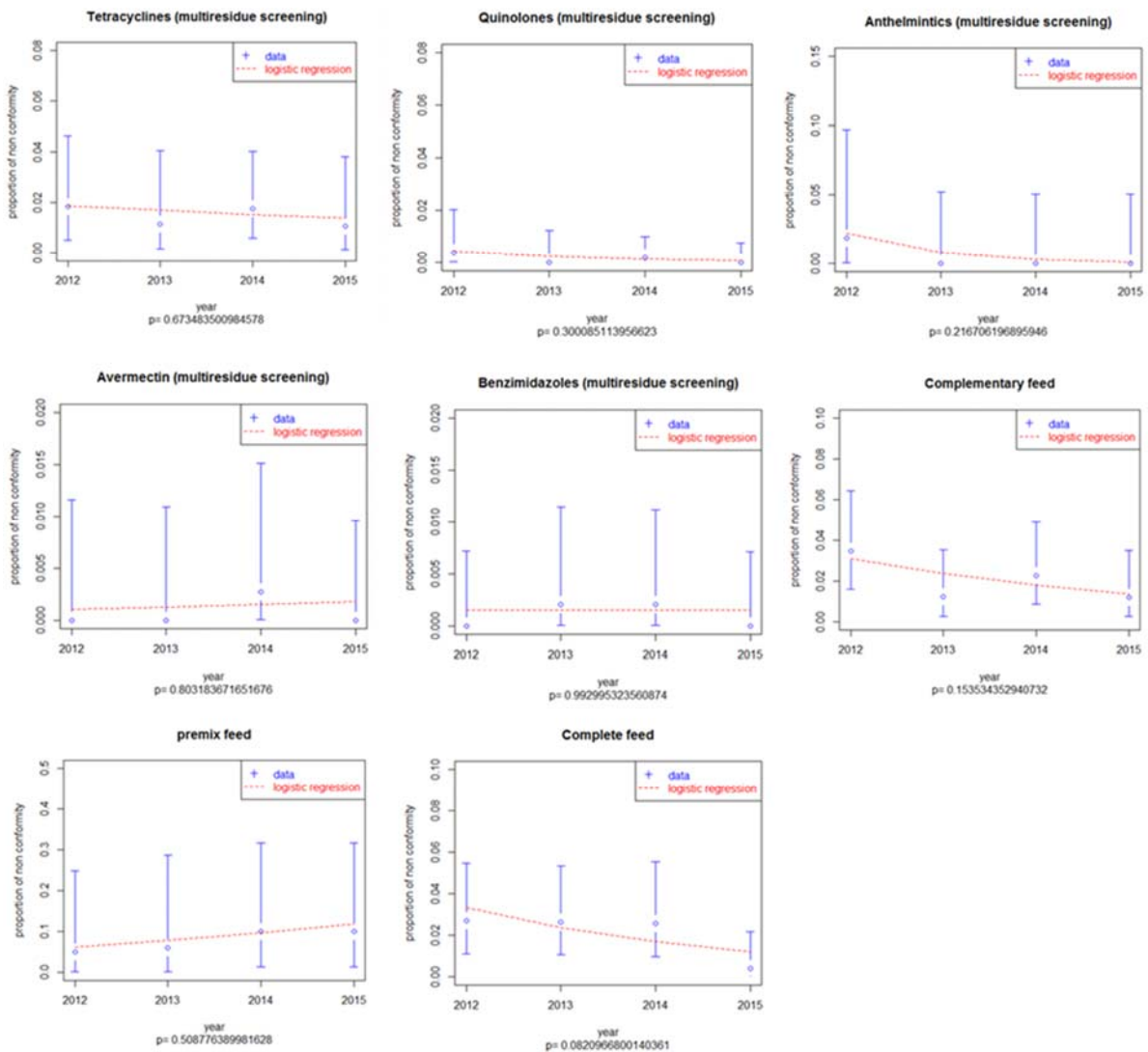
Figuur 2: Statistische trendanalyse en waarneming van trends betreffende het percentage niet-conformiteiten - 3de hiërarchische niveau in de resultatentabel (Tabel II): chlooramfenicol, nitrofuranen (multiresiduen), nitrofuranen (métabolieten), nitroimidazolen, dapson, antibiotica (multiresiduen), macroliden (multiresiduen in honing), sulfonamiden (multiresiduen in honing), streptomycine (honing).

P-waarden die onder elk trendlijn worden weergegeven maken het mogelijk om de significantie (p-waarde <0,05) te bepalen.



Figuur 3: Statistische trendanalyse en waarneming van trends betreffende het percentage niet-conformiteiten - 3de hiërarchische niveau in de resultatentabel (Tabel II): tetracyclines (multiresiduen), quinolonen (multiresiduen), anthelmintica (multiresiduen), avermectinen (multiresiduen), benzimidazolen (multiresiduen), aanvullende voeders, gemedicineerde voormengsels, gemedicineerde voeders, volledige voeders.

P-waarden die onder elk trendlijn worden weergegeven maken het mogelijk om de significantie (p-waarde <0,05) te bepalen.



Tabel IV: Prevalenties (percentage niet-conforme monsters) gedetecteerd in de loop van het toezichtsprogramma 2015 door de “Direction Générale de l’Alimentation” (Frankrijk) voor de chemische contaminanten (met inbegrip van de chemische milieucontaminanten, zoals zware metalen) in de voedselketen (aangepast van DGAL, 2015).

Filière	Doelproductie	Realisatiegraad van het bemonsteringsprogramma	Percentage niet-conformiteiten (IC _{95%})
Slachtvee	Runderen, schapen/geiten, varkens, paarden	97,6%	0,3% (0,2 – 0,3)
Pluimvee	Uitstootkippen/-hanen, braadkippen/haantjes, kalkoenen ; ander pluimvee	99,4%	0,0% (0,0 – 0,1)
Konijnen	Vleeskonijnen	97,4%	1,0% (0,3 – 2,9)
Wild	Klein vederwild, gekweekt grof haarwild	95,7%	0,0% (0,0 – 2,8)
Melk	Rauwe volle koe-, schapen-, geitenmelk	97,5%	0,0% (0,0 – 0,8)
Eieren	Kippeneieren, kwarteleieren	89,7%	0,5% (0,2 – 1,2)
Vis (aquacultuur)	Zoetwatervis (vijver, bekkens) en zoutwatervis	87,6%	0,0% (0,0 – 0,8)
Honing	Honing van de producent	98,5%	0,0% (0,0 – 1,9)

Figur 4: Evolutie van de prevalenties (percentage niet-conforme monsters) gedetecteerd in de toezichtsplannen van 2008 tot 2015 door de “Direction Générale de l’Alimentation” (Frankrijk) in de verschillende ketens (aangepast van DGAL, 2015).

rundvee (a-c), varkens (d-e), schapen/geiten (g-h) en pluimvee (j-l). De resultaten van de paarden werden niet getoond.

