



VKM Report 2022: 25

Risikovurdering av kombinasjonseffekter av plantevernmiddelester i stikkprøver fra importerte rosiner, druer, pærer og norske jordbær

**Vitenskapelig uttalelse fra faggruppen for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen
for mat og miljø**

VKM Report 2022: 25

Risikovurdering av kombinasjonseffekter av plantevernmiddelrester i stikkprøver fra importerte rosiner, druer, pærer og norske jordbær

Vitenskapelig uttalelse fra faggruppen for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mat og miljø

24.06.2022

ISBN: 978-82-8259-400-4

ISSN: 2535-4019

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM)

Postboks 222 Skøyen

0213 Oslo

Norway

Tel.: +47 21 62 28 00

Email: vkm@vkm.no

vkm.no

Omslagsbilde: Kollasj av Tanya Kristiansen, VKM

Forslag til sitering: VKM, Jan Ludvig Lyche, Nana Yaa Boahene, Ole Martin Eklo, Tor Fredrik Holth, Hubert Dirven, Dagrund Engeset, Anders Ruus, Asbjørn Magne Nilsen (2022).

Risikovurdering av kombinasjonseffekter av plantevernmiddelrester i stikkprøver fra importerte rosiner, druer, pærer og norske jordbær. Vitenskapelig uttalelse fra faggruppen for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mat og miljø. VKM Report 2022:25, ISBN: 978-82-8259-400-4, ISSN: 2535-4019. Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM), Oslo, Norway.

Risikovurdering av kombinasjonseffekter av plantevernmiddelester i stikkprøver fra importerte rosiner, druer, pærer og norske jordbær

Utarbeiding av vurderingen

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) utnevnte en prosjektgruppe for å utforme et svar på oppdraget fra Mattilsynet. Prosjektgruppen besto av fire medlemmer av VKM og en ansatt i VKM. To fagfeller kommenterte og gjennomgikk manuskriptet. VKMs faggruppe for plantevernmidler evaluerte og godkjente den endelige vurderingen utarbeidet av prosjektgruppen.

Forfattere

Forfatterne har bidratt til denne vurderingen på en måte som oppfyller VKMs forfatterskapskriterier (VKM, 2019). Kriteriene gjenspeiler samarbeidet bak vurderingen, og forfatterne har bidratt som medlemmer av prosjektgruppen og/eller VKMs faggruppe for plantevernmidler.

Medlemmer av prosjektgruppen (alfabetisk etter leder av prosjektgruppen):

Jan Ludvig Lyche – Leder for prosjektgruppen. Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU)

Nana Yaa Boahene – Prosjektleder i VKMs sekretariat. Tilknytning: VKM.

Ole Martin Eklo – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU)

Tor Fredrik Holth - Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Statsforvalteren i Vestfold og Telemark

Asbjørn Magne Nilsen – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

Medlemmer av faggruppen for plantevernmidler (alfabetisk før leder av faggruppen):

Hubert Dirven – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Folkehelseinstituttet (FHI)

Ole Martin Eklo – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU)

Dagrun Engeset – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Universitetet i Agder (UiA)

Tor Fredrik Holth – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Statsforvalteren i Vestfold og Telemark

Jan Ludvig Lyche – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU)

Anders Ruus – Medlem av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norsk institutt for vannforskning (NIVA)

Asbjørn Magne Nilsen – Leder av faggruppen for plantevernmidler i VKM. Tilknytning: 1) VKM; 2) Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

Takksigelser

VKM vil takke fagfellene Jan Alexander (Pensjonist, tidligere fagdirektør ved Folkehelseinstituttet) og Tim Hofer (Folkehelseinstituttet) for fagfellevurdering av vurderingen. VKM understreker at de to som fagfeller ikke er ansvarlige for innholdet i vurderingen. I henhold til VKMs rutiner for godkjenning av risikovurderinger (VKM, 2018), mottok VKM deres kommentarer før faggruppens ferdigbehandling og godkjenning og påfølgende ferdigstilling av vurderingen for publisering.

Kompetanse hos VKM eksperter

Personer som arbeider for VKM, enten som utnevnte medlemmer av komiteen eller som eksterne eksperter, gjør dette i kraft av sin vitenskapelige kompetanse, ikke som representanter for sine arbeidsgivere eller tredjepartsinteresser. Retningslinjer for offentlige tjenester gjelder for alt arbeid utført av VKM.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	6
Summary	9
Forkortelser og ordliste	12
Bakgrunn fra Mattilsynet	15
Mandat fra Mattilsynet	17
1 Innledning	18
1.1 Kombinerte effekter av plantevernmiddelrester i mat.....	18
1.1.1 Ulike kombinasjonseffekter	18
1.1.1.1 Additiv effekt	18
1.1.1.2 Synergi	18
1.1.1.3 Antagonistisk effekt.....	18
1.1.1.4 Potensering.....	19
1.2 Metoder og modeller for vurdering av kombinerte effekter.....	19
2 Metodikk og Data	22
2.1 Data og informasjonsinnsamling	23
2.2 Litteratur	23
3 Vurdering	25
3.1 Inputdata	25
3.2 Resultater fra trinn 1	26
3.2.1 EU inntaksdata (PRIMo modellen).....	26
3.2.2 Scenarioberegninger	28
3.3 Resultater fra trinn 2.....	31
4 Usikkerhet og kunnskapsbehov	33
5 Konklusjoner med svar på spørsmål	35
6 Referanser	37
7 Vedlegg I	40

Sammendrag

Bakgrunn

I april 2022 ba Mattilsynet VKM om en risikovurdering av flere plantevernmiddelrester påvist i samme matvareprøve for totalt ti analysesvar (enkeltprøver). Alle prøvene er rutineprøver i Mattilsynets overvåkings- og kontroll (OK)-program for plantevernmiddelrester i næringsmidler i 2021, og alle analyseresultater er under grenseverdi (MRL). Resultatet fra risikovurderingen skal brukes i Mattilsynets årsrapport for plantevernmiddelrester i næringsmidler for 2021. Mattilsynet ønsker også å kunne bruke vurderingen ved eventuelle henvendelser fra media eller forbrukere knyttet til prøver med flere funn av plantevernmiddelrester i samme prøve.

Metoden som ble brukt for vurderingen besto av to trinn:

1. Hazard Index (HI) tilnærmingen basert på doseaddisjonsmodellen, hvor effekten av blandingen av aktive stoffer ble estimert ved å legge sammen hazard quotient (HQ) for de enkelte aktive stoffene, det vil si forholdet mellom eksponering for et kjemikalium og en tilhørende toksikologisk referanseverdi (akseptabelt daglig inntak [ADI] eller akutt referansedose [ARfD]).
2. Det andre nivået vurderte risiko for kombinasjonseffekter av de aktive stoffene der HI overstiger 100 % i trinn 1, basert på at stoffene virker på samme organ (nervesystemet og skjoldbruskkjertelen).

Resultater

Trinn 1 beregningene av HI basert på inntaksdata fra EU (PRIMo modellen) gir overskridelser av toksikologisk referanseverdi for barn og voksne ved konsum av rosiner fra Tyrkia. Overskridelsen gjelder akutt inntak og kronisk inntak for barn, og kronisk inntak for voksne. Konsum av druer fra Spania gir ingen overskridelse. De norske jordbærprøvene og pæreprøven fra Tyrkia inneholdt ikke nivåer av plantevernmidler som gir overskridelser.

Trinn 1 scenarioberegninger av HI basert på Småbarnskost 3 og Ungkost 3 gir overskridelser for småbarn 2 år og ungdom 12-13 år som spiser en stor porsjon, hhv. én halv kurv (250 g) og én kurv (500 g) druer fra Tyrkia. Overskridelsen er ved akutt og kronisk inntak for småbarn, og kronisk for ungdom. Konsum av druer fra Spania, rosiner fra Tyrkia og USA, pærer fra Tyrkia og norske jordbær gir ingen overskridelser.

I og med at HI-tilnærmingen overestimerer risiko, har VKM, i de tilfellene der HI i trinn 1 overskred 100 %, utført en trinn 2-vurdering hvor risiko for effekter på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen ble vurdert. Denne er basert på pilotprosjektene utført av Den europeiske myndighet for mattrygghet (European Food Safety Authority; EFSA) som ble publisert i 2019 og 2020 (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

Trinn 2 beregningen for rosiner fra Tyrkia basert på inntaksdata fra EU (PRIMo) gir en «total margin of exposure» (MOET) på 86 for effekt på nervesystemet og en MOET lik (=) 100 for effekt på skjoldbruskkjertelen for barn. MOET beregner inverse verdier for risiko, og derfor representerer verdier mindre eller lik 100 risiko for effekter. Beregning av MOET for de andre matprøvene ga MOET høyere enn (>) 100, som indikerer at det ikke medfører noen risiko å konsumere disse matvarene.

Trinn 2 beregningen av MOET basert på scenarioberegninger for norske forbrukere ved bruk av kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3, gir en MOET for spisedruer på 81 for effekt på skjoldbruskkjertelen for småbarn. Beregninger for de andre matvarene gir MOET-verdier over hundre som indikerer at det ikke medfører risiko for effekt på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen.

Usikkerhet

- Det er få prøver innen hver varekategori. Denne vurderingen baserer seg på analyser av seks importfruktprøver og fire norske jordbærprøver som er tatt med bakgrunn i Mattilsynets overvåkingsprogram med stikkprøver. Snittnivået av plantevernmidler kan være høyere eller lavere enn nivået som er målt i disse ti fruktprøvene, noe som betyr at risiko kan overestimeres eller underestimeres ved bruk av nivåene vi har brukt i disse beregningene.
- Inntak av plantevernmidler fra annen frukt og grønt ble ikke vurdert.
- Det norske overvåkingsprogrammet analyserer nødvendigvis ikke alle plantevernmidler som kan forekomme i matvarene. Dette gjelder spesielt importvarer fra tredjeland. I denne risikovurderingen har vi ikke innhentet informasjon om plantevernmidler brukt i produksjon av norske jordbær, og importfrukt som ikke er inkludert i norske overvåkingsprogrammer.
- I mange tilfeller finner man at prøver kan inneholde plantevernmidler over deteksjonsgrensen (limit of detection [LOD]), men under kvantifiseringsgrensene (limit of quantification [LOQ]), som i denne undersøkelsen er 0,01 mg/kg. Det betyr at plantevernmidler i blanding kan gi et betydelig bidrag til kumulativ toksisitet uten at de kan kvantifiseres (Larsson et al., 2018). I denne risikovurderingen har vi ikke innhentet informasjon om det ble påvist stoffer høyere enn LOD, men lavere enn LOQ i de analyserte prøvene.
- Ved å bruke referansedose eller ADI-verdi for effekter på forskjellige målorgan eller virkningsmekanisme ved beregning av HI, kan dette gi en overestimering av kumulative HI-verdier i trinn 1.
- Det er manglende informasjon om målorgan og/eller virkningsmekanisme for enkelte stoffer. Vi har ikke vurdert andre effekter i trinn 2 enn nervesystemet og skjoldbruskkjertelen.

Konklusjoner

I tilfellene der MOET er mindre enn ($<$) 100, kan man ikke utelukke at det medfører helserisiko. I denne rapporten gjelder dette for barn som spiser rosiner og druer fra Tyrkia. Risikovurderingen av de andre matprøvene indikerer at det ikke medfører noen helserisiko ved å konsumere disse.

VKM presiserer at en overskridelse av regulatoriske terskelverdier i matvarer som inneholder rester av flere plantevernmidler, ikke nødvendigvis betyr at det foreligger en helsefarlig situasjon, i og med at sikkerhetsfaktorer er inkludert i beregningene i tillegg til usikkerhet med hensyn til virkemåte for de aktive stoffene.

Nøkkelord: VKM, risikovurdering, Vitenskapskomiteen for mat og miljø, Mattilsynet, kombinasjonseffekter, cocktaileffekten, plantevernmiddelrester og plantevernmidler

Summary

Background

In April 2022, the Norwegian Food Safety Authority (NFSA) asked VKM to assess the risk of several pesticide residues detected in the same food sample, for a total of ten analyzed findings (individual samples). All samples are routine samples in the NFSA's monitoring and control program for pesticide residues in foodstuffs in 2021, and all analyzed findings are below the maximum residue level (MRL) values. The findings from the current risk assessment will be used in the NFSA's annual report on pesticide residues in foodstuffs for 2021. The NFSA will also use the assessment to respond to any inquiries from the media or consumers related to samples with multiple findings of pesticide residues in the same sample.

The method used for the assessment is a two-tiered approach:

1. The Hazard Index (HI) approach based on the dose addition model, where the effect of the mixture of active substances was estimated by adding up the hazard quotient (HQ) for the individual active substances, that is the ratio between exposure to a chemical and an associated toxicological reference value (acceptable daily intake [ADI] or acute reference dose [ARfD]).
2. Tier two assessed the risk of combined effects of the active substances in which the HI exceeds 100% in tier one, for substances that act on the same organ (nervous system and /or thyroid gland).

Results

Tier 1 HI calculations based on intake data from the EU (PRIMo model) resulted in exceedances of toxicological reference values for children and adults with consumption of raisins from Turkey. The exceedances are acute and chronic for children, and chronic for adults. Consumption of grapes from Spain did not result in any exceedance. For Norwegian strawberry samples as well as for pear samples from Turkey, neither contain levels of pesticides that result in exceedance.

Tier 1 scenario calculations of HI based on *Småbarnskost 3* and *Ungkost 3* (Norwegian nationwide dietary surveys among toddlers/children and adolescents, respectively) resulted in exceedances for toddlers (2 years old), as well as children and adolescents (12-13 years old) who consume large portions from Turkey, half a basket (250 g) and a basket (500 g) of grapes, respectively. The exceedances are acute and chronic for toddlers, and chronic for children and adolescents. Consumption of grapes from Spain, raisins from Turkey and the United States, pears from Turkey and Norwegian strawberries results in no exceedances.

Since the HI approach overestimates risk, VKM, in cases where the HI in tier 1 exceeded 100%, has performed a tier 2 assessment in which the cumulative risk of effects on the

nervous system and thyroid gland was assessed. This is based on the pilot projects carried out by the European Food Safety Authority (EFSA), published in 2019 and 2020 (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

The total margin of exposure (MOET) calculation in tier 2 for raisins from Turkey based on EU intake data resulted in a MOET of 86 for effect on the nervous system and a MOET equal to (=) 100 for effect on the thyroid gland for children, which is below the acceptable MOET value that should be higher than (>)100, for no effect. In addition, scenario calculations for Norwegian consumers for consumption of grapes from Turkey resulted in a MOET of 81 for the effect on the thyroid gland for children. MOET calculations for the other food samples gave MOETs higher than (>) 100, indicating that the consumption of these foodstuffs is unlikely to pose risk to consumer's health.

Tier 2 MOET calculations based on scenario calculations using body weights from *Småbarnskost 3*, *Ungkost 3*, and *Norkost 3* (a Norwegian nationwide dietary survey among adults 18-70 years old) did not give any MOET values less than or equal to (\leq)100 for effect on the nervous system and/or thyroid gland.

Uncertainties

- There are few samples within each item category. This assessment is based on the analyses of six import fruit samples and four Norwegian strawberry samples taken routinely as part of the NFSA's monitoring program for pesticide residues in foodstuffs. The average level of pesticides may be higher or lower than the level measured in these ten fruit samples, which means that risk may be overestimated or underestimated using the levels we have used in these calculations.
- Intake of pesticides from other fruits and vegetables was not considered.
- The NFSA's monitoring program does not necessarily analyze all pesticides that may occur in the foodstuffs. This applies particularly for import goods from third countries. In this risk assessment, we have not obtained information about pesticides used in the production of Norwegian strawberries and import fruits that are not included in the monitoring program.
- In many cases, it is found that samples may contain pesticides above the detection limit (limitation of detection [LOD]), but below the quantification limits (limitation of quantification [LOQ]), which in this study is 0.01 mg/kg. This means that pesticides in mixtures can make a significant contribution to cumulative toxicity without them being quantified (Larsson et al., 2018). In this risk assessment, we have not obtained information on whether substances in the analyzed samples were proven higher than LOD, but lower than LOQ.
- Using the reference dose or ADI value for effects on different target organs/mechanism of action when calculating HI can give an overestimation of cumulative HI values in tier 1.

- There is a lack of information on the target organ and/or mechanism of action of some substances. We did not investigate other effects than that in the nervous system and the thyroid gland in tier 2.

Conclusions

In cases where MOET is less than (<) 100, one cannot rule out the fact that this may pose a health risk for consumers. This applies to consumption of raisins and grapes from Turkey for children. Risk assessment of the other food samples indicates no health risk by consuming these.

VKM states that exceeding the regulatory threshold values in foods containing residues of several pesticides does not necessarily mean that there are health concerns, as safety factors are included in the calculations in addition to uncertainties regarding the interactions of the active substances.

Keywords: VKM, risk assessment, Scientific Committee for Food and Environment, Norwegian Food Safety Authority, cocktail effects, combined exposures, pesticide residues, plant protection products

Forkortelser og ordliste

Forkortelser

ADI	Akseptabelt daglig inntak
ARfD	Akutt referansedose
CAG	Cumulative assessment groups / Common assessment groups
EFSA	European Food Safety Authority
EU	European Union
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantification
HBGV	Health-based Guidance Value
HI	Hazard index
HQ	Hazard Quotient
kv	Kroppsvekt
MCRA	Monte Carlo Risk Assessment
MOE	Margin of exposure

MOET	Total margin of exposure
MRL	Maksimum Residue Level
NFSA	Norwegian Food Safety Authority
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OK-program	Overvåkings- og kontroll-program
PF	Processing factor
PRIMo	Pesticide Residue Intake Model
RfP	The toxicological reference point (det toksikologiske referansepunktet)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Folkehelseinstituttet i Nederland)
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø

Ordliste

ADI er den mengden av et stoff, uttrykt i forhold til kroppsvekt (mg/kg kroppsvekt), som kan konsumeres daglig i mat og drikke, uten skadelig helseeffekt. Det tas også hensyn til følsomme grupper (f.eks barn og fostre).

ARfD er den beregnede mengden av et stoff som kan inntas over en kort periode uten at forbrukeren utsettes for merkbar økt helserisiko. Inntaket er vanligvis begrenset til et måltid eller en dag. Det skal tas hensyn til sensitive grupper i befolkningen.

HI er summen av HQs til kjemikaliene i en blanding.

HQ er definert som forholdet mellom eksponering for et kjemikalium og en tilhørende referansedose som ADI.

MRL er tillatte maksimale grenseverdi for plantevernmiddelrester i næringsmidler. Grenseverdiene fastsettes i EUs regelverk og implementeres i Norge ved at forordningene tas inn i Plantevernmiddelestforskriften. Mattilsynet håndhever denne forskriften.

Norkost 3 er en landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, utført 2010-11.

Ungkost 3 er en landsomfattende kostholdsundersøkelse blant elever i 4. og 8. klasse i Norge, utført i 2015.

Småbarnskost 3 er en landsomfattende undersøkelse av kostholdet til 2 år gamle barn i 2019.

Bakgrunn fra Mattilsynet

Mange forbrukere er bekymret for at de får i seg mange forskjellige plantevernmidler fra mat, og at en blanding av disse kan være helsefarlige selv om det ikke er forbundet med helsefare for hvert enkelt stoff. EU (EFSA) har i lang tid arbeidet med å utvikle verktøy for å kunne vurdere denne faren, i første omgang med fokus på effekter på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen. Metoden har nå vært testet ut i to pilotprosjekter. EFSA utarbeider nå en omfattende implementeringsplan i samarbeid med EU-kommisjonen. Norge vil følge denne når den er på plass.

For å se om det kan være en mulig helsefare knyttet til inntaket av et produkt hvor det er påvist flere plantevernmidler, kan man i første omgang bruke Hazard Index (HI)-metoden som er basert på doseaddisjonsmodellen, hvor effekten av blandingen av aktive stoffer ble estimert ved å legge sammen eksponeringenes andel av ADI eller ARfD Hazard quotient (HQ) for de enkelte aktive stoffene.

Hvis $HI > 100$, kan vi ikke utelukke at det kan oppstå helsefare forbundet med å spise matvaren. Denne metoden er her kalt «verste scenario» - metoden, og kan imidlertid lett overestimere helsefaren. Ved beregninger hvor ADI eller ARfD overskrides ved bruk av «verste scenario»-metoden, vil man måtte gå spesifikt inn på de ulike plantevernmidlene som er påvist. Man identifiserer plantevernmidler med lik struktur, og som man mener har en felles mekanisme for giftighet (EFSA, 2008; EFSA, 2009; US EPA, 2002; US EPAs nettsider). Strukturgrupper er; organofosfater, karbamater, triazol, neonikotider og pyretroider. Plantevernmidler med lik struktur, blir summert og laveste ADI og ARfD innen gruppen blir brukt.

Oppdrag

Mattilsynet har i forbindelse med sammenstilling og vurdering av resultater fra overvåkings- og kontrollprogram for plantevernmiddelrester i næringsmidler for 2021 behov for hjelp til å risikovurdere 10 prøver, tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over prøver Mattilsynet ber VKM om å risikovurdere.

ReferanseMT	Produkt	Opprinnelsesland	Antall funn
NO-MT-003064	Rosiner	Tyrkia	11
NO-MT-002605	Rosiner	Tyrkia	12
NO-MT-002114	Rosiner	USA	13
NO-MT-002493	Pærer	Tyrkia	10
NO-MT-001927	Spisedruer	Spania	11
NO-MT-005830	Spisedruer	Tyrkia	11*
NO-MT-001405	Jordbær	Norge	9
NO-MT-001333	Jordbær	Norge	7
NO-MT-001334	Jordbær	Norge	7
NO-MT-002136	Jordbær	Norge	7

*funnet av ulike stoffer som inngår i restdefinisjon for forvaltningsmessig oppfølging telles som et funn (samme MRL) spiroetramat (sum), amitraz(sum), fosetyl-Al (sum) og flonikamid (sum) jf. restdefinisjon i EU forordning 396/2005.

Mattilsynet ber om at VKM vurderer kombinasjonseffekter fra flere funn av plantevernmidler i samme prøve der alle funn er under grenseverdi (MRL). Dette gjelder 6 analysesvar av importerte produkter med 10 eller flere ulike plantevernmiddelrester i samme prøve (rosiner, pærer og spisedruer) og 4 prøver av norske jordbær.

Det ble i 2021 påvist flere ulike plantevernmidler i prøver for norske jordbær enn for importerte jordbær. Mattilsynet ønsker at VKM vurderer kombinasjonseffekter for de fire prøvene av norske jordbær som inneholdt rester av flest ulike plantevernmidler. Viser til oversikt i tabell 1 og Excel fil med selve analyseresultatene.

Vi ønsker å få med vurderingene i Mattilsynets årsrapport for plantevernmiddelrester i næringsmidler 2021 og i tillegg å kunne ha en vurdering/uttalelse å vise til ved spørsmål fra media eller forbrukere knyttet til prøver med mange funn i samme prøve i 2021.

Se også vedlagt Excel fil med analyseresultater for prøver der det er påvist flere funn under MRL i samme prøve. Alle prøvene er tatt som rutineprøver i Overvåkings- og kontrollprogrammet (OK programmet) for plantevernmiddelrester i næringsmidler i 2021.



Flere funn under
MRL

Se vedlagt fil med europeiske (EU) inntaksdata som er tatt ut av PRIMo modellen rev. 3.1:



EU inntaksdata
PRIMo_rev3.1

Mandat fra Mattilsynet

1. Risikovurdere helsefare for forbrukere med begrunnelse i funn av flere plantevernmidler i samme prøve der alle funn er under grenseverdi (MRL). Bruk av relevante europeiske inntaksdata og norske inntaksdata der det er tilgjengelig.
2. Mattilsynet ønsker at VKM lager en tekst på norsk som kan brukes i Mattilsynets årsrapport for rester av plantevernmidler i næringsmidler som oppsummerer resultatene. Vi ønsker også å kunne bruke vurderingen ved eventuelle henvendelser fra media eller forbruker.

1 Innledning

1.1 Kombinerte effekter av plantevernmiddelrester i mat

Kombinasjonseffekter, populært kalt "cocktaileffekten", som følge av at man utsettes for flere ulike kjemikalier i mat, drikke og andre kilder er ofte diskutert. Bekymringer er uttrykt for at blandinger av aktive stoffer, der hvert av stoffene er til stede i lave doser, det vil si under grenseverdiene (MRL), kan ha negative helseeffekter. Utrykket «cocktaileffekten» innebærer at effekten ikke skyldes hvert enkelt stoff i seg selv, men at vi utsettes for flere stoffer samtidig, og at disse stoffene sammen kan ha andre eller sterkere effekter enn hvert enkelt stoff for seg.

1.1.1 Ulike kombinasjonseffekter

De ulike kombinerte effekter av aktive stoffer i mat er godt beskrevet i VKMs rapporter fra 2008 (VKM, 2008a; VKM, 2008b) som følgende:

1.1.1.1 *Additiv effekt*

- Dersom virkningen av for eksempel stoff A, B og C er den samme på celler og organer (samme virkemåte – simple similar action), kan mengden av stoffene legges sammen, og effekten beregnes ut fra dette.
- Det motsatte er "ingen additiv effekt". Dette vil være tilfelle dersom stoffene har ulik virkemåte (simple dissimilar action) på kroppens celler eller organer. Imidlertid er dose-addisjonseffekter mest vanlig.

1.1.1.2 *Synergi*

- Dersom stoffene virker sammen (synergi), kan for eksempel stoff A forsterke effekten av stoff B. Det er kjent at dette kan skje ved kreftfremkallende stoffer.
- En forsterket effekt kan også ha med dosen å gjøre. Dersom en for eksempel utsettes for to stoffer (A og B) i doser som begge ligger betydelig over de akseptable inntaksverdiene, kan det oppstå en forsterket effekt, fordi det nå oppstår en interaksjon som ikke er til stede ved lavere verdier.

1.1.1.3 *Antagonistisk effekt*

- Dersom stoff B motvirker effekten av stoff A, kan effekten av A "nulles ut". For eksempel kan det ikke-mutagene stoffet B hemme virkningen av det mutagene stoffet A og således redusere risikoen for kreft.

1.1.1.4 Potensering

- En situasjon der et stoff som ikke har toksisk effekt på et visst organ eller system, øker et annet kjemikaliums toksiske effekt når de opptrer sammen.

Uten å ta skade tåler vi som regel små doser kjemiske stoffer fordi kroppen har mekanismer for å avgifte dem, skille dem ut eller reparere skader som de forårsaker. I større mengder kan imidlertid kjemiske stoffer i mat og drikke forårsake helseskade, for eksempel påvirke kroppens hormonsystemer, påvirke hjernen og nervesystemet, immunforsvaret, nyrene eller andre organer. Av denne grunn har vi et omfattende lovverk som definerer regler for godkjenning og bruk av plantevernmidler og for rester av plantevernmidler i mat og fôr. For å sikre at restnivået i mat er helsemessig trygt, og at plantevernmidlene brukes på lovlig måte, settes det grenseverdier for rester av plantevernmidler (MRL) i næringsmidler og fôrvarer. Grenseverdiene for plantevernmiddelrester fastsettes i EUs regelverk og implementeres i norsk regelverk ved fastsettelse i Plantevernmiddelrestforskriften. Mattilsynet håndhever denne forskriften (Mattilsynet, 2022).

Bruken av middelet skal følge god agronomisk praksis, dvs. bruken skal være så lav som mulig, men tilstrekkelig høy til å ønsket effekt oppnås. Den neste forutsetningen ved fastsettelsen av en MRL er imidlertid at vi skal sikre at restmengdene av plantevernmidler i matvaren ikke er helseskadelige. Dette gjøres ved å utføre inntaksberegninger hvor MRL for de ulike matvarene kombineres med konsumdata, og inntaket av plantevernmiddelet sammenlignes med trygge nivåer for helse, dvs. akseptabelt daglig inntak (ADI) og akutt referansedose (ARfD). Dersom beregningen viser uakseptabel risiko, vil MRL-en forkastes og plantevernmidlet vil ikke bli godkjent for bruk. Eksisterende MRL kan endres hvis bruksområdet endres, eller hvis det har kommet ny dokumentasjon om stoffenes toksiske egenskaper. I utgangspunktet tar ikke disse beregningene i PRIMo høyde for kombinerte virkninger av aktive stoffer i mat per i dag (EFSA, 2018).

En overskridelse av MRL-en betyr ikke alltid en helsefarlig situasjon, i og med at grenseverdien settes så lav som mulig i forhold til hva som er nødvendig ved bruk. Dette vurderes i hvert enkelt tilfelle. Årlig analyseres det i Norge cirka 1200-1300 stikkprøver av frukt, grønnsaker og andre produkter for rester av plantevernmidler som en del av EU-koordinert og nasjonalt OK-program. Disse andre produktene er for eksempel ris og noen animalske produkter fra landdyr (årlig cirka 24 prøver som en del av EU koordinert program) som inngår i OK programmet for plantevernmiddelrester i næringsmidler. Disse overvåkningsprogrammene viser at restnivåene sjelden er over maksimale grenseverdier for plantevernmiddelrester (MRL) (Mattilsynet, 2022).

1.2 Metoder og modeller for vurdering av kombinerte effekter

Helserisiko av miljøgifter i mat og drikke vurderes vanligvis for ett og ett stoff om gangen til tross for at vi blir eksponert for mange biologisk aktive kjemikalier samtidig, som kan gi kombinasjonseffekter eller «cocktaileffekt».

For plantevernmidler med samme biologiske virkningsmekanisme, som for eksempel organofosfater, kan det vurderes en kombinert risiko for hele gruppen, ved å legge sammen nivåene av hver enkelt organofosfat som finnes i en matvare og gange opp med enkeltstoffenes potens. For plantevernmidler med ukjent toksikologisk mekanisme og virkning på forskjellige organer er det derimot mer komplisert å gjennomføre en kombinert risikovurdering (kumulativ risikovurdering).

I henhold til EU-lovgivningen (forordning (EF) nr. 396/2005 og forordning (EF) nr. 1107/2009), må den kumulative risikoen for plantevernmidler vurderes når egnede metoder er tilgjengelige, før godkjenning av plantevernmidler og ved fastsettelse av maksimale restnivåer (MRL) av plantevernmidler i matvarer. Ansvar for å utvikle en slik metodikk ligger hos den europeiske myndigheten for mattrygghet (European Food Safety Authority; EFSA) som har arbeidet med dette temaet siden 2006 (EFSA, 2008; EFSA, 2013). EFSA har etablert en metode for kumulativ risikovurdering av plantevernmidler som har effekter på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen, og metoden har nå vært testet ut i to pilotprosjekter (EFSA, 2019; EFSA, 2020). For å vurdere helseisiko knyttet til inntaket av et produkt hvor det er påvist flere plantevernmidler, har EFSA brukt en trinnvis metode (EFSA, 2008). VKM har i denne vurderingen vurdert risiko av flere plantevernmidler i samme matvare basert på disse pilotprosjektene.

I første trinn brukes HI-tilnærmingen som er basert på doseaddisjonsmodellen, hvor effekten av blandingen av aktive stoffer blir estimert ved å legge sammen eksponeringenes andel av ADI eller ARfD (HQ) for de enkelte aktive stoffene når man tar hensyn til konsumet. Hvis summen av de prosentvise bidragene er over 100%, kan vi ikke utelukke negative helseeffekter forbundet med å spise matvaren. Fordi HI-metoden blir brukt uten å ta hensyn til stoffenes virkemåte vurderes den som overkonservativ (verste scenario), som betyr at det er stor risiko for å overestimere helsefaren. Når beregninger av HI overskrider 100%, vil neste trinn være å gjøre en samlet vurdering av plantevernmidler med lignende toksiske egenskaper (trinn 2).

I trinn to av prosedyren etableres kumulative risikovurderingsgrupper (Cumulative Assessment Groups; CAG-er) av plantevernmidler basert på deres toksiske profil (EFSA, 2013). EFSA har etablert CAG-er av plantevernmidler med effekter på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen og publisert to kumulative risikovurderinger basert på disse to CAG-ene (EFSA, 2019; EFSA, 2020). For alle stoffene omfattet av analyse av en CAG, ble det benyttet toksikologiske referansepunkter (No Observed Adverse Effect Level; NOAEL), utledet fra den mest sensitive effekten på tvers av studier, art og kjønn. De etablerte CAG-ene og NOAEL-ene ble brukt til å vurdere kombinert risiko av eksponering fra flere aktive plantevernmidler basert på felles målorgan og/eller virkningsmåte.

Folkehelseinstituttet i Nederland (RIVM) og EFSA har utviklet en Monte Carlo risikovurderings- (MCRA) verktøykasse med modeller og data for å støtte kjemisk blandingsrisikovurdering med fokus på plantevernmidler. MCRA er en modell og dataverktøykasse for å vurdere risiko fra kombinert eksponering for flere kjemikalier. MCRA

kan brukes til fareidentifikasjon, farekarakterisering, eksponeringsvurdering og risikokarakterisering (van der Voet et al., 2020). Flere nasjonale myndigheter bruker MCRA til vurderinger av blandinger av plantevernmidler. MCRA ble ikke brukt i denne vurderingen, hovedsakelig på grunn av tidsbegrensninger.

2 Metodikk og Data

En to-trinns metodikk ble brukt i denne vurderingen. Første trinn i Hazard Index (HI)-metoden er basert på doseaddisjonsmodellen. Her estimeres den samlede effekten av alle målte aktive stoffer i samme prøve ved å summere det relative bidraget fra hvert aktive stoff. Eksponeringen av hvert plantevernmiddel svarer til de målte konsentrasjonene av plantevernmidlene i hver matvare (prøve) relatert til inntak og kroppsvekt. Forholdet mellom eksponering og stoffets helsebaserte referanseverdi (Health-based Guidance Value; HBGV) for akutt (ARfD) og kronisk (ADI) eksponering angir hhv. akutt og kronisk Hazard Quotient (HQ). HI beregnes ved å summere stoffenes HQ i en blanding. For stoffer der det ikke foreligger ARfD har vi brukt ADI for akuttinntak. I disse vurderingene har man vurdert det slik at det ikke er behov for ARfD, og ADI kan brukes i stedet. Alle ARfD og ADI for stoffene som ble brukt i denne vurderingen er hentet fra EU-databasen (EU Pesticides database).

HQ er beregnet ifølge formelen

$$HQ = \frac{\text{Eksponering}}{\text{HBGV}}$$

der eksponering er restnivå (konsentrasjonen (mg/kg) av et plantevernmiddel påvist i prøven) multiplisert med normalisert konsum (inntaksmengde av matvaren (kg; jf. kapittel 3.1) dividert på kroppsvekt [kg]), og HBGV er ADI eller ARfD.

HI er beregnet ifølge formelen

$$HI = 100 * \sum_{i=1}^n HQ_i$$

der HQ_1 er hazard quotient for plantevernmiddel 1, HQ_2 for plantevernmiddel 2 osv. i blandingen.

I det andre trinnet av vurderingen evalueres de kombinerte effektene av de aktive stoffene som virker på samme målorgan. Trinn 2 ble brukt når kombinasjonseffekter av aktive stoffer i en prøve ga over 100% kumulativ HI i trinn 1. Bidraget fra plantevernmidler påvist i en og samme prøve og med effekt på samme målorgan (nervesystem eller skjoldbruskkjertelen), er vurdert som additiv. Plantevernmidler som ikke har noen effekt på disse målorganene, blir ikke tatt med i beregningen. For hver prøve beregnes resiprokverdien (margin of exposure) MOE for hvert enkelt stoff, som så summeres for å beregne en samlet eksponeringsmargin

(total margin of exposure; MOET) for hver prøve. For å beregne MOE brukes forholdet mellom et toksikologisk referansepunkt (NOAEL) og eksponeringen for stoffet. Der det ikke fantes verdier for NOAEL, ble Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) med en usikkerhetsfaktor på 10 benyttet. I denne undersøkelsen er laveste NOAEL for hvert målorgan basert på EFSA sine rapporter fra 2019 og 2020 (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

MOET er beregnet ifølge formelen

$$\frac{1}{MOET} = \frac{1}{MOE_1} + \frac{1}{MOE_2} + \frac{1}{MOE_3} \dots + \frac{1}{MOE_n}$$

der MOE_n er eksponeringsmarginen for stoff n.

MOE er beregnet ifølge formelen

$$MOE_n = \frac{RfP_n}{E_n}$$

der RfP_n er det toksikologiske referansepunktet (eks. NOAEL for stoff n) og E_n er stoffets eksponering (restkonsentrasjon x inntak / kroppsvekt).

Da denne formelen inverterer verdien for hvert enkeltmiddel tolkes verdiene slik at når verdiene for MOET blir mindre enn eller lik (\leq) 100 er det risiko for helseeffekter av summen av de aktuelle plantevernmidlene i prøven (EFSA, 2008).

2.1 Data og informasjonsinnsamling

For å risikovurdere helsefare for forbrukere i forhold til kombinasjonseffekter av flere aktive stoffer i samme prøve der alle funn er under grenseverdi (MRL) ble relevante data hentet inn på tre forskjellige måter; via Mattilsynet, via PRIMo modellen rev. 3.1, og via litteratursøk.

2.2 Litteratur

Forskriftene, databasene, lenkene og artiklene nedenfor vil være grunnleggende i denne vurderingen. Ytterligere informasjon ble innhentet ved litteratursøk etter behov på grunn av tidsbegrensninger.

- Forordning (EF) nr. 396/2005 om grenseverdier for restmengder for plantevernmidler i eller på næringsmidler og fôr av vegetabilsk og animalsk opprinnelse (2005).
- FOR-2009-08-18-1117. Forskrift om rester av plantevernmidler i næringsmidler og fôrvarer (2009).

- EU technical guidance document: Information note on Article 20 of Regulation (EC) No 396/2005 as regards processing factors, processed and composite food and feed - SANTE/ 10704/2021 (EU technical guidance document, 2022).
- Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005 (EFSA, 2008).
- Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health (EFSA, 2009).
- Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile (EFSA, 2013).
- Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system (EFSA, 2019).
- Scientific report on the cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid (EFSA, 2020).
- Regulation (EU) no 2017/625. Official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products, amending Regulations (EC) No 999/2001, (EC) No 396/2005, (EC) No 1069/2009, (EC) No 1107/2009, (EU) No 1151/2012, (EU) No 652/2014, (EU) 2016/429 and (EU) 2016/2031 of the European Parliament and of the Council, Council Regulations (EC) No 1/2005 and (EC) No 1099/2009 and Council Directives 98/58/EC, 1999/74/EC, 2007/43/EC, 2008/119/EC and 2008/120/EC, and repealing Regulations (EC) No 854/2004 and (EC) No 882/2004 of the European Parliament and of the Council, Council Directives 89/608/EEC, 89/662/EEC, 90/425/EEC, 91/496/EEC, 96/23/EC, 96/93/EC and 97/78/EC and Council Decision 92/438/EEC (Official Controls Regulation). Tilgjengelig på: https://eurlex.europa.eu/search.html?DTA=2017&SUBDOM_INIT=ALL_ALL&DB_TYPE_OF_ACT=regulation&DTS_SUBDOM=ALL_ALL&typeOfActStatus=REGULATION&DTS_DOM=ALL&type=advanced&excConsLeg=true&qid=1623050961350&DTN=0625 (Regulation (EU) no 2017/625, 2017).
- Regulation (EU) no. 2020/585. Coordinated multiannual control programme of the Union for 2021, 2022 and 2023 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of plant and animal origin (Regulation (EU) no. 2020/585, 2020).
- EU Pesticides database (https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en)
- Pesticide Residue Intake Model (PRIMo rev. 3.1)
- Mattilsynets nasjonale overvåkingsprogram for rester av plantevernmidler i næringsmidler. Liste over overskridelser av plantevernmiddelrester i næringsmidler (offisielle prøver) (Mattilsynet, 2022).

3 Vurdering

3.1 Inputdata

Tabell 3.1-1: Akuttinntak innhentet fra PRIMo rev 3.1

Matvare	Barn (g/kg kv) (97,5 percentil)	Voksne (g/kg kv) (97,5 percentil)
Jordbær	16,34 *	9,33 ***
Pærer	19,78 *	11,88 ****
Spisedruer	14,75 **	6,78 ****

* Småbarn (10,2 kg), ** 3 år (15,2 kg), *** 67,5 kg, **** 65,8 kg

Tabell 3.1-2: Dagliginntak (Kronisk) innhentet fra PRIMo rev 3.1

Matvare	Barn, 3 år (g/kg kv/d)	Voksne (g/kg kv/d)
Jordbær	2,54	1,09
Pærer	2,93	0,57
Spisedruer	2,60	0,69

Notat: Rosiner regnes som spisedruer med PF (processing factor) 4,7. PF er i dette eksemplet en standardisert varespesifikk tørkefaktor (EFSA, 2018).

Tabell 3.1-3: Scenarioberegninger

Matvare (Gjennomsnittlig vekt)	2.5 små pk. rosiner (ca. 100 g)	1 kurv spisedruer (500 g)	2 pærer (300 g)	1 kurv jordbær (500 g)
--------------------------------------	------------------------------------	------------------------------	--------------------	---------------------------

Gjennomsnittlige kroppsvekter (kv): Småbarn 2 år, kv = 12,8 kg (Småbarnskost 3, 2020).
(Notat: For denne aldersgruppen brukte vi halve mengden av matvarene i tabell 3.1-3 i beregningene).

Gjennomsnittlige kroppsvekter (kv): Barn / Ungdom 12–13 år, kv = 50,3 kg (Ungkost 3, 2016).

Gjennomsnittlige kroppsvekter (kv): Kvinner 18-70 år, kv = 69.2 kg (Norkost 3, 2012).

Gjennomsnittlige kroppsvekter (kv): Menn 18-70 år, kv = 86.2 kg (Norkost 3, 2012).

Scenarioberegningene tar utgangspunkt i konsum av matvarene som beskrevet i tabell 3.1-3. Regnestykket for disse beregninger ser slik ut:

Restnivå (mg/kg) x konsum (kg) = Eksponering (mg)

Eksponering (mg) / kroppsvekt (kg kv) = Eksponeringen (normalisert) i mg/kg kv

3.2 Resultater fra trinn 1

3.2.1 EU inntaksdata (PRIMo modellen)

Beregningene av hazard index (HI) er basert på inntaksdata fra EU (PRIMo modellen) samt scenarioberegninger basert på kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3. Det er ved beregningene brukt ADI og ARfD for hvert av de respektive plantevernmidlene funnet i prøven, se vedlegg I.

Beregningene av HI basert på inntaksdata fra EU (PRIMo modellen) gir overskridelser av toksikologisk referanseverdi (akuttinntak) for barn og voksne ved konsum av rosiner fra Tyrkia (tabell 3.2.1-1). Ved konsum av spisedruer fra Tyrkia overskrides toksikologisk referanseverdi for barn (akutt og kronisk) og voksne (kronisk), mens konsum av druer fra Spania gir ingen overskridelse. Ingen av de norske jordbærprøvene samt pæreprøven fra Tyrkia inneholdt nivåer av plantevernmidler som gir overskridelser.

Scenarioberegninger av HI basert på Småbarnskost 3 og Ungkost 3 gir overskridelser for småbarn 2 år og ungdom 12-13 år som spiser en stor porsjon, hhv. én halv kurv (250 g) og én kurv (500 g) av druer fra Tyrkia. Overskridelsen er akutt og kronisk for småbarn, og kronisk for ungdom. Konsum av druer fra Spania, rosiner fra Tyrkia og USA, pærer fra Tyrkia og norske jordbær gir ingen overskridelser.

Selv om den totale konsentrasjonen av flere plantevernmidler i rosiner og druer var høyere enn toksikologisk referanseverdi i flere prøver, kan vi ikke konkludere med at det medfører risiko for helseeffekter med å spise matvarene fordi denne metoden vurderes som overkonservativ (verste scenario). Det betyr at det er stor risiko for å overestimere helsefaren. Ved beregninger hvor HI (% kumulativ ADI eller ARfD) overstiger 100% i trinn 1 ved bruk av «verste scenario» - tilnærmingen, vil man i neste trinn (trinn 2) vurdere kombinasjonseffekter av de aktive stoffene basert på felles målorgan og/eller virkemåte. VKM har i denne vurderingen vurdert risiko av plantevernmidler i samme matvare som har effekter på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen (tyroidea), basert på EFSAs pilotprosjekter publisert henholdsvis i 2019 og 2020.

Tabell 3.2.1-1: HI basert på inntaksdata fra PRIMo modellen rev. 3.1.

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Barn (akutt)	Barn (kronisk)	Voksne (akutt)	Voksne (kronisk)
Rosiner/ NO-MT-003064/ Tyrkia/ 11	320	77	147	20
Rosiner/ NO-MT-002114/ USA/ 13	47	19	22	5
Rosiner/ NO-MT-002605/ Tyrkia/ 12	127	31	58	8

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Barn (akutt)	Barn (kronisk)	Voksne (akutt)	Voksne (kronisk)
Pærer/ NO-MT-002493/ Tyrkia/ 10	14	3	8	0,5
Spisedruer/ NO-MT-001927/ Spania/ 11	21	7	10	2
Spisedruer/ NO-MT-005830/ Tyrkia/11	99	34	46	9
Jordbær/ NO-MT-001333/Norge/7	7	2	4	1
Jordbær/ NO-MT-001334/Norge/7	10	4	6	1
Jordbær/ NO-MT-002136/Norge/7	15	3	8	1
Jordbær/NO-MT-001405/Norge/9	50	13	29	5

3.2.2 Scenarioberegninger

Ingen av beregningene for HI, ved å spise enten 50 g rosiner (småbarn) eller 100 g rosiner, gav overskridelser for noen av prøvene (tabell 3.2.2-1).

Tabell 3.2.2-1: Scenario 1 - HI basert på ca. 1 liten pakke rosiner (50 g) eller 2,5 små pakker rosiner (100 g) og gjennomsnittlige kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3.

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Småbarn (Akutt)	Småbarn (Kronisk)	Barn/Ungdom (Akutt)	Barn/Ungdom (Kronisk)	Kvinner Akutt)	Kvinner (Kronisk)	Menn (Akutt)	Menn (Kronisk)
Rosiner/ NO-MT- 003064/ Tyrkia/ 11	18	25	9	12	7	9	5	7
Rosiner/ NO-MT- 002114/ USA/ 13	3	6	1	3	1	2	1	2
Rosiner/ NO-MT- 002605/ Tyrkia/12	7	10	4	5	3	4	2	3

Heller ikke i pæreprøven var det overskridelse av HI med bruk av den nordiske scenarioberegningen (tabell 3.2.2-2).

Tabell 3.2.2-2: Scenario 2 - HI basert på 1 pære (150 g, småbarn) eller 2 pærer (300 g) og gjennomsnittlige kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3.

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland / Antall funn	Småbarn (Akutt)	Småbarn (Kronisk)	Barn/Ungdom (Akutt)	Barn/Ungdom (Kronisk)	Kvinner (Akutt)	Kvinner (Kronisk)	Menn (Akutt)	Menn (Kronisk)
Pærer/ NO-MT- 002493/ Tyrkia/ 10	8	10	4	5	3	4	2,5	3

Beregninger av HI ved inntak av én halv kurv spisedruer (250 g, småbarn) eller én kurv spisedruer (500 g) viser overskridelser for spisedruer fra Tyrkia for småbarn, akutt og kronisk og for barn/ungdom, kronisk (tabell 3.2.2-3). Tallene for HI er av en annen størrelsesorden enn for beregninger basert på EU data. Generelt gir disse dataene, med gjennomsnittlige kroppsvekter fra Ungkost og Norkost, også høyere verdier enn bruk av PRIMo modellen, men mønsteret for bidraget fra de ulike plantevarmidlene er det samme.

Tabell 3.2.2-3: Scenario 3 - HI basert på én halv kurv spisedruer (250 g, småbarn) eller én kurv spisedruer (500 g) og gjennomsnittlige kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3.

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Småbarn (Akutt)	Småbarn (Kronisk)	Barn/Ungdom (Akutt)	Barn/Ungdom (Kronisk)	Kvinner (Akutt)	Kvinner (Kronisk)	Menn (Akutt)	Menn (Kronisk)
Spisedruer/ NO-MT- 001927/ Spania/ 11	28	53	14	27	10	20	8	16
Spisedruer/ NO-MT- 005830/ Tyrkia/11	131	259	67	131	49	96	39	77

Beregninger av HI for inntak av én halv kurv norske jordbær (250 g, småbarn) eller én kurv norske jordbær (500 g), viste at ingen av prøvene oversteg 100 % for HI for verken barn, ungdom, kvinner eller menn (tabell 3.2.2-4). Her er det brukt gjennomsnittlige kroppsvekter fra Ungkost 3 og Norkost 3.

Tabell 3.2.2-4: Scenario 4 – HI basert på én halv kurv norske jordbær (250 g, småbarn) eller én kurv norske jordbær (500 g) og gjennomsnittlige kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3.

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Småbarn (Akutt)	Småbarn (Kronisk)	Barn/Ungdom (Akutt)	Barn/Ungdom (Kronisk)	Kvinner (Akutt)	Kvinner (Kronisk)	Menn (Akutt)	Menn (Kronisk)
Jordbær/ NO-MT- 001333/Norge/7	9	14	5	7	3	5	3	4
Jordbær/ NO-MT- 001334/Norge/7	12	24	6	12	5	9	4	7
Jordbær/ NO-MT- 002136/Norge/7	17	21	9	11	6	8	5	6
Jordbær/NO-MT- 001405/Norge/9	60	98	30	50	22	36	18	29

3.3 Resultater fra trinn 2

I de tilfellene der HI (trinn 1) overskred 100 % ble det utført en trinn 2-vurdering innen hver kumulativ risikovurderingsgruppe (CAG).

EFSA har etablert en CAG av plantevernmidler som har effekter på nervesystemet og en CAG som har effekter på skjoldbruskkjertelen. I tillegg har EFSA etablert toksikologisk referansepunkt (RP), i dette tilfelle NOAEL, for hvert enkelt plantevernmiddel i de to CAG-ene (EFSA, 2019; EFSA, 2020). Vi vurderer plantevernmidler påvist i en og samme planteprøve med samme effekt på et målorgan (nervesystem eller skjoldbruskkjertelen) som additiv. Plantevernmidler som ikke har noen effekt på disse målorganene, blir ikke tatt med i beregningen. For hver prøve beregnes resiprokverdien (margin of exposure) MOE for hvert enkelt kjemikalium, som så summeres opp til total margin for eksponering (total margin of exposure; MOET). For å beregne MOE brukes NOAEL for stoffet (EFSA, 2019; EFSA, 2020) dividert på eksponeringen, i dette tilfelle NOAEL dividert på den målte konsentrasjonen i prøven multiplisert med normalisert konsum. Tabellene 3.3-1, 3.3-2, 3.3-3 og 3.3-4 viser resultater for disse beregningene.

Beregningen for rosiner fra Tyrkia basert på inntaksdata fra EU gir en MOET på 86 for effekt på nervesystemet og en MOET på 100 for effekt på skjoldbruskkjertelen for barn. I disse tilfellene er MOET ≤ 100 , og man kan ikke utelukke at det kan medføre helserisiko å spise rosiner og druer fra Tyrkia. Beregning av MOET for de andre matprøvene gav MOET > 100 , som indikerer at det ikke medfører noen risiko for effekter på nervesystemet og/eller skjoldbruskkjertelen å konsumere disse matvarene.

Beregningen av MOET basert på scenarioberegninger for norske forbrukere ved bruk av kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3, gir en MOET for spisedruer på 81 for effekt på skjoldbruskkjertelen for småbarn. Beregninger for de andre matvarene gir ingen MOET-verdier mindre enn eller lik (\leq) 100 for effekt på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen.

For de to prøvene som har gitt MOET verdier som viser risiko for effekter av plantevernmidler i rosiner (MOET = 86, 100), viser beregninger av hazard indeksen (HI) at det er plantevernmidlene acetamiprid, cypermetrin, cyprodinil, og lambda cyhalotrin som gir størst generelt bidrag (dvs. hazard quotient [HQ]) til risikoverdiene (trinn 1). Lambda-cyhalothrin gir størst bidrag på nervesystemet, og cyprodinil og pyrimetanil gir størst bidrag på skjoldbruskkjertelen (trinn 2).

For prøven av spisedruer (MOET = 81) er det midlene acetamiprid, cyprodinil og fluopyram som gir det største bidraget i trinn 1. Acetamiprid gir størst bidrag på nervesystemet, og cyprodinil og fluopyram gir størst bidrag på skjoldbruskkjertelen (trinn 2).

Acetamiprid, cypermetrin og lambda cyhalotrin er alle insektmidler, mens cyprodinil, fluopyram og pyrimetanil er soppmiddler. Alle midlene er godkjent i EU landene inkludert

Norge (EU Pesticides database), men cypermetrin markedsføres ikke i Norge (Plantevernguiden).

Tabell 3.3-1: MOET for CAG nervesystem basert på inntaksdata fra PRIMo-modellen rev. 3.1 og toksisitetsdata (NOAEL) fra EFSA (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Barn, 3 år – akutt	Barn, 3 år – kronisk	Voksne – akutt	Voksne – kronisk
Rosiner/ NO-MT-003064/ Tyrkia/ 11	86		188	
Rosiner/ NO-MT-002605/ Tyrkia/12	282			

Tabell 3.3-2: MOET for CAG skjoldbruskkjertel basert på inntaksdata fra PRIMo-modellen rev. 3.1 og toksisitetsdata (NOAEL) fra EFSA (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Barn, 3 år – akutt	Barn, 3 år – kronisk	Voksne – akutt	Voksne – kronisk
Rosiner/ NO-MT- 003064/ Tyrkia/ 11	<i>100</i>		218	
Rosiner/ NO-MT- 002605/ Tyrkia/12	440			

Tabell 3.3-3: MOET for CAG nervesystem basert på scenarioberegninger fra trinn 1 og toksisitetsdata (NOAEL) fra EFSA (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Småbarn, 2 år	Barn/Ungdom, 12-13 år	Menn, 18-70 år	Kvinner, 18-10 år
Spisedruer/ NO-MT-005830/ Tyrkia/11	499	981		

Tabell 3.3-4: MOET for CAG skjoldbruskkjertel basert på scenarioberegninger fra trinn 1 og toksisitetsdata (NOAEL) fra EFSA (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

Produkt/ Referanse-MT/ Opprinnelsesland/ Antall funn	Småbarn, 2 år	Barn/Ungdom, 12-13 år	Menn, 18-70 år	Kvinner 18-70 år
Spisedruer/ NO-MT-005830/ Tyrkia/11	81	348		

4 Usikkerhet og kunnskapsbehov

Den viktigste kilden til usikkerhet i denne vurderingen er mangel på data.

- Det er få prøver innen hver varekategori. Denne vurderingen baserer seg på analyser av 6 importfruktprøver og 4 norske jordbærprøver som er tatt basert på Mattilsynets overvåkingsprogram med stikkprøver. Snittnivået av plantevernmidler kan være høyere eller lavere enn nivået som er målt i disse 10 fruktprøvene, noe som betyr at risiko kan overestimeres eller underestimeres ved bruk av nivåene vi har brukt i disse beregningene.
- Inntak av plantevernmidler fra annen frukt og grønt ble ikke vurdert.
- Det norske overvåkingsprogrammet analyserer nødvendigvis ikke alle plantevernmidler som kan forekomme i matvarene. Dette gjelder spesielt importvarer fra tredjeland. I denne risikovurderingen har vi ikke innhentet informasjon om plantevernmidler brukt i produksjon av norske jordbær og importfrukt som ikke er inkludert i norske overvåkingsprogrammer.
- I mange tilfeller finner man at prøver kan inneholde plantevernmidler over deteksjonsgrensen (LOD) men under kvantifiseringsgrensene (LOQ), som i denne undersøkelsen er 0,01 mg/kg. Det betyr at plantevernmidler i blanding kan gi et betydelig bidrag til kumulativ toksisitet uten at de kan kvantifiseres (Larsson et al., 2018). I denne risikovurderingen har vi ikke innhentet informasjon om det ble påvist stoffer høyere enn LOD, men lavere enn LOQ i de analyserte prøvene.
- Ved å bruke referansedose or ADI-verdi for effekter på forskjellig målorgan/ virkningsmekanisme ved beregning av HI kan dette gi en overestimering av kumulative HI-verdier i trinn 1.
- Det er manglende informasjon om målorgan og/eller virkningsmekanisme for enkelte stoffer. Vi har ikke vurdert andre effekter i trinn 2 enn nervesystemet og skjoldbruskkjertelen.

En omfattende del av EFSA's risikovurderinger av kombinert effekt av flere plantevernmidler på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen besto i å vurdere usikkerhet, og de identifiserte sentrale kilder til usikkerhet, inkludert følgende:

- Hvor sikkert er det at CAGene etablert av EFSA inkluderer alle stoffene som bidrar til den spesifikke effekten av interesse? Hvis CAG-ene ikke inneholder alle plantevernmidlene som bidrar til risikoen, kan risikoen bli undervurdert.
- Hvor sikkert er det at CAG-ene bare inkluderer plantevernmidler som bidrar til den spesifikke effekten av interesse? Hvis CAG inneholder stoffer som ikke bidrar til risikoen, kan resultatet bli at risikoen blir overvurdert.
- Er alle plantevernmidlene i CAG-ene karakterisert med relevante akutte og/eller kroniske NOAEL-er? Kan disse akutte og/eller kroniske NOAEL-ene enten under- eller overvurderes?

- EFSA konkluderer med at på grunn av den nåværende mangelen på data er det foreløpig for tidlig å foreta en sikker kumulativ risikovurdering basert på CAGene, som EFSA har etablert. EFSA anbefaler at hvis resultatet av kumulativ risikovurdering basert på de etablerte CAG-ene overstiger regulatoriske terskelverdier, bør det gjennomføres eksperimentelle studier hvor man tester for kombinasjonseffekter. Etter hvert som nye data produseres, bør CAG-ene som EFSA har etablert oppdateres basert på de nye toksikologiske dataene. EFSA understreker at basert på ny viten kan det inkluderes ytterligere plantevernmidler med relevant toksisk profil, noe som kan redusere feilkildene til estimering av kumulativ risiko (EFSA, 2019; EFSA, 2020).

5 Konklusjoner med svar på spørsmål

1. Risikovurdere helsefare for forbrukere med begrunnelse funn av flere plantevernmidler i samme prøve der alle funn er under grenseverdi (MRL). Bruk av relevante europeiske inntaksdata og norske inntaksdata der det er tilgjengelig.

Beregningene av HI basert på inntaksdata fra EU (PRIMo modellen) gir overskridelser av toksikologisk referanseverdi for barn og voksne ved konsum av rosiner fra Tyrkia.

Overskridelsen er akutt og kronisk for barn, og kronisk for voksne. Konsum av druer fra Spania gir ingen overskridelse. De norske jordbærprøvene og pæreprøven fra Tyrkia inneholdt ikke nivåer av plantevernmidler som gir overskridelser.

Scenarioberegninger av HI basert på Småbarnskost 3 og Ungkost 3 gir overskridelser for småbarn 2 år og ungdom 12-13 år som spiser en stor porsjon, hhv. én halv kurv (250 g) og én kurv (500 g) av druer fra Tyrkia. Overskridelsen er akutt og kronisk for småbarn, og kronisk for ungdom. Konsum av druer fra Spania, rosiner fra Tyrkia og USA, pærer fra Tyrkia og norske jordbær gir ingen overskridelse.

På grunn av at HI metoden kan overestimere risiko, utførte VKM neste trinn hvor kombinasjonseffekter av de aktive stoffene med effekt på felles målorgan (nervesystemet og skjoldbruskkjertelen) ble vurdert. Trinn 2-vurderingen er basert på EFSA's pilotprosjekter publisert i 2019 og 2020.

Beregningen for rosiner fra Tyrkia basert på inntaksdata fra EU gir en MOET på 86 for effekt på nervesystemet og en MOET lik (=) 100 for effekt på skjoldbruskkjertelen for barn. I disse tilfellene er MOET mindre enn eller lik (\leq) 100, og man kan ikke utelukke at det kan medføre helserisiko å spise rosiner fra Tyrkia. Beregning av MOET for de andre matprøvene gav MOET høyere enn ($>$) 100, som indikerer at det ikke medfører risiko for effekter på nervesystemet og/eller skjoldbruskkjertelen å konsumere disse matvarene.

Beregningen av MOET basert på scenarioberegninger for norske forbrukere ved bruk av kroppsvekter fra Småbarnskost 3, Ungkost 3 og Norkost 3, gir en MOET for spisedruer på 81 for effekt på skjoldbruskkjertelen for småbarn. Beregninger for de andre matvarene gir ingen MOET-verdier mindre enn eller lik (\leq) 100 for effekt på nervesystemet og skjoldbruskkjertelen.

VKM presiserer at en overskridelse av regulatoriske terskelverdier i matvarer som inneholder rester av flere plantevernmidler ikke nødvendigvis betyr at det foreligger en helsefarlig situasjon, i og med at sikkerhetsfaktorer er inkludert i beregningene i tillegg til usikkerhet med hensyn til virkemåte for de aktive stoffene. EFSA's pilotprosjekter konkluderer med at det er for tidlig å foreta sikre kumulative risikovurderinger på grunn av mangel på toksikologisk data og det er derfor vanskelig for VKM å gi et sikkert svar angående risiko selv om noen av verdiene overstiger regulatoriske terskelverdier.

EFSA anbefaler at hvis resultatet av kumulativ risikovurdering basert på de etablerte CAG-ene overstiger regulatoriske terskelverdier, bør det gjennomføres eksperimentelle studier hvor man tester for kombinasjonseffekter. Etter hvert som nye data produseres, bør CAG-ene som EFSA har etablert oppdateres basert på de nye toksikologiske dataene. EFSA understreker at basert på ny viten kan det inkluderes ytterligere plantevernmidler med relevant toksisk profil, noe som kan redusere feilkildene til estimering av kumulativ risiko.

2. Mattilsynet ønsker at VKM lager en tekst på norsk som kan brukes i Mattilsynets årsrapport for rester av plantevernmidler i næringsmidler som oppsummerer resultatene. Vi ønsker også å kunne bruke vurderingen ved eventuelle henvendelser fra media eller forbruker.

VKM viser til sammendraget samt svar på spørsmål 1 i konklusjoner.

6 Referanser

- EFSA. (2008) Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. EFSA Journal 704:1-84. Innhentet fra: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705>
- EFSA. (2009) Scientific Opinion on Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health. EFSA Journal 7(9):1167. Innhentet fra: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1167>.
- EFSA. (2013) Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA Journal 11(7):3293. Innhentet fra: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/130717.pdf>.
- EFSA. (2018) Guidance on use of EFSA Pesticide Residue Intake Model (EFSA PRIMo revision 3). EFSA Journal 2018;16(1):5147, 43 pp. Innhentet fra: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5147>.
- EFSA. (2019) Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system. EFSA Journal 2019;17(9):5800, 115 pp. Innhentet fra: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5800>.
- EFSA. (2020) Scientific report on the cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid. EFSA Journal 2020;18(4):6088, 71 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6088>.
- EU Pesticides database. Innhentet fra: https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en.
- EU technical guidance document. (2022) Information note on Article 20 of Regulation (EC) No 396/2005 as regards processing factors, processed and composite food and feed - SANTE/ 10704/2021. Innhentet fra: https://ec.europa.eu/food/system/files/2022-02/pesticides_mrl_guidelines_proc_imp_sante-2021-10704.pdf
- FOR-2009-08-18-1117. Forskrift om rester av plantevernmidler i næringsmidler og fôrvarer. (2009) Innhentet fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-08-18-1117>.
- Forordning (EF) nr. 396/2005 om grenseverdier for restmengder for plantevernmidler i eller på næringsmidler og fôr av vegetabilsk og animalsk opprinnelse. (2005) Konsolidert tekst tilgjengelig på <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32005R0396&qid=1647939820242>.

Larsson M.O., Sloth Nielsen V., Bjerre N., Laporte F., Cedergreen N. (2018) Refined assessment and perspectives on the cumulative risk resulting from the dietary exposure to pesticide residues in the Danish population. Food Chem Toxicol 111:207-267. DOI: 10.1016/j.fct.2017.11.020.

Mattilsynet. (2022) Mattilsynets nasjonale overvåkingsprogram for rester av plantevernmidler i næringsmidler. Liste over overskridelser av plantevernmiddelrester i næringsmidler (offisielle prøver). Innhentet fra: https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/uonskede_stofferimaten/rester_av_plantevernmidler_i_mat/liste_over_overskridelser_av_grenseverdien_for_rester_av_plantevernmidler_i_naeringsmidler_list_of_exceedings_of_mrls_for_pesticide_residues_in_food.14281/binary/Liste%20over%20overskridelser%20av%20grenseverdien%20for%20rester%20av%20plantevernmidler%20i%20n%C3%A6ringsmidler%20-%20List%20of%20exceedings%20of%20MRLs%20for%20pesticide%20residues%20in%20food.

Norkost 3. (2012) En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11. Innhentet fra: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/norkost-3-en-landsomfattende-kostholdsundersokelse-blant-menn-og-kvinner-i-norge-i-alderen-18-70-ar-2010-11/Norkost%203%20en%20landsomfattende%20kostholdsundersokelse%20blant%20menn%20og%20kvinner%20i%20Norge%20i%20alderen-18-70%20%C3%A5r%202010-11.pdf/_attachment/inline/b7bafaab-6059-4450-8d76-c3ed9f3eaf3f:be251cd1153cf1ae8e4c46eeddc13b36da3d11d/Norkost%203%20en%20landsomfattende%20kostholdsundersokelse%20blant%20menn%20og%20kvinner%20i%20Norge%20i%20alderen-18-70%20%C3%A5r%202010-11.pdf.

Pesticide Residue Intake Model. (PRIMo rev. 3.1) Innhentet fra: <http://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides/tools>.

Plantevernguiden. Innhentet fra: <https://www.plantevernguiden.no/>.

Regulation (EU) no 2017/625. (2017) Official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products, amending Regulations (EC) No 999/2001, (EC) No 396/2005, (EC) No 1069/2009, (EC) No 1107/2009, (EU) No 1151/2012, (EU) No 652/2014, (EU) 2016/429 and (EU) 2016/2031 of the European Parliament and of the Council, Council Regulations (EC) No 1/2005 and (EC) No 1099/2009 and Council Directives 98/58/EC, 1999/74/EC, 2007/43/EC, 2008/119/EC and 2008/120/EC, and repealing Regulations (EC) No 854/2004 and (EC) No 882/2004 of the European Parliament and of the Council, Council Directives 89/608/EEC, 89/662/EEC, 90/425/EEC, 91/496/EEC, 96/23/EC, 96/93/EC and 97/78/EC and Council Decision 92/438/EEC (Official Controls Regulation). Innhentet fra: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0625&from=EN>.

Regulation (EU) no. 2020/585. (2020) Coordinated multiannual control programme of the Union for 2021, 2022 and 2023 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of

- plant and animal origin. Innhentet fra: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32020R0585>.
- Småbarnskost 3. (2020) En landsomfattende undersøkelse av kostholdet til 2 år gamle barn. Innhentet fra: <https://www.fhi.no/publ/2020/smabarnskost-3/>.
- Ungkost 3. (2016) Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant elever i 4. -og 8. klasse i Norge, 2015. Innhentet fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/ungkost-rapport-24.06.16.pdf>.
- US EPA. (2002) Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity. Innhentet fra: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/pesticide-cumulative-risk-assessment-framework>.
- US EPAs nettsider. U.S. Environmental Protection Agency. Innhentet fra: <https://www.epa.gov/>.
- van der Voet H., Kruisselbrink J.W., de Boer W.J., van Lenthe M.S., van den Heuvel J.H., Crépet A., Kennedy M.C., Zilliacus J., Beronius A., Tebby C. (2020) The MCRA toolbox of models and data to support chemical mixture risk assessment. Food and Chemical Toxicology 138:111185.
- VKM. (2008a) Combined toxic effects of multiple chemical exposures. ISBN 978-82-8082-233-8. Innhentet fra: <https://vkm.no/risikovurderinger/allevurderinger/kombinerteffekteravkjemiskestofferimatogdrikke.4.2994e95b15cc545071681bb0.html>.
- VKM. (2008b) Utvidet norsk sammendrag av VKM-uttalelsen ”Combined toxic effects of multiple chemical exposures”. Innhentet fra: <https://vkm.no/risikovurderinger/allevurderinger/kombinerteffekteravkjemiskestofferimatogdrikke.4.2994e95b15cc545071681bb0.html>.
- VKM. (2018) Rutine for godkjenning av risikovurderinger. Innhentet fra: <https://vkm.no/download/18.433c8e05166edbef03bbda5f/1543579222271/Rutine%20for%20godkjenning%20av%20risikovurderinger.pdf>.
- VKM. (2019) Kriterier for forfatterskap og faglig ansvar i VKMs uttalelser. Innhentet fra: https://vkm.no/download/18.48566e5316b6a4910fc2dbd6/1561035075341/VKMs%20forfatterskapskriterier_revidert%20versjon%202020.06.2019.pdf.

7 Vedlegg I

Oversikt over data for de aktive stoffene og beregningene for trinn 1 og 2

Regneark Risikovurdering kombinasjonseffekter av plantevernmidler 22062022