



## **HET COLLEGE VOOR DE TOELATING VAN GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN EN BIOCIDEN**

### **VERZOEK INTREKKING TOELATINGEN GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN**

Gelet op het verzoek d.d. 8 mei 2024, van

**PAN Europe  
Anreperstraat 91  
9404 LC Assen**

tot intrekking van de toelating van 26 gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof difenoconazool op grond van artikel 44, derde lid van verordening 1107/2009,

**BESLUIT HET COLLEGE** als volgt:

Het college besluit om het verzoek af te wijzen.

#### **Onderbouwing van het besluit**

Op 8 mei 2024 ontving het Ctgb een brief van PAN Europe, met het verzoek om de toelating van 26 gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof difenoconazool in te trekken. PAN Europe verzoekt om een intrekking op basis van artikel 44 derde lid van verordening 1107/2009 (de PPPR), omdat naar de mening van PAN Europe niet voldaan wordt aan artikel 29.e van die verordening.

Artikel 29 eerste lid onder e van de PPPR geeft aan dat een gewasbeschermingsmiddel slechts wordt toegelaten als voldaan wordt aan de eis van artikel 4, derde lid van de PPPR op grond van de stand van wetenschappelijke en technische kennis.

Artikel 4 derde lid van de PPPR geeft de voorwaarden voor toelating: het middel heeft kortgezegd geen nadelige effecten op mens, dier, plant en milieu en is voldoende doeltreffend.

Op initiatief van een toelatingsautoriteit of op verzoek van de toelatinghouder kan worden overgegaan tot intrekking van bestaande toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen. In de brief van PAN Europe worden vier punten benoemd op grond waarvan de intrekking van middelen op basis van werkzame stof difenoconazool verzocht wordt. Het Ctgb heeft de punten geanalyseerd. Het Ctgb concludeert dat de in Nederland toegelaten gewasbeschermingsmiddelen op basis van difenoconazool voldoen aan artikel 4 derde lid van de PPPR, mede ook in het licht van artikel 29 eerste lid onder e van die verordening.

Hierna volgt een toelichting.

### De bewijsvoering met betrekking tot hormoonverstorende eigenschappen van difenoconazool.

De -beoordeling van hormoonverstorende eigenschappen wordt uitgevoerd in lijn met de [ECHA/EFSA guidance](#) (2018) waarin alle beschikbare informatie moet worden meegenomen in een weight of evidence aanpak ([Weight of evidence approach – EFSA<sup>1</sup>](#); [Weight of evidence approach ECHA<sup>2</sup>](#)). Studies gevonden in de openbare literatuur dienen te worden geëvalueerd samen met alle andere beschikbare informatie voor difenoconazool.

De studies die door PAN Europe worden genoemd zijn al betrokken in de stofbeoordeling die momenteel gaande is op Europees niveau.

Ten behoeve van de Europese beoordeling van hormoonverstorende eigenschappen van difenoconazool voor niet-doelwitorganismen is er in 2024 nog een extra uitvraag gedaan voor een update aan de hand van literatuur. De beoordeling van alle studies door Spanje, inclusief de meest recente studies, is momenteel gaande.

Voor de beoordeling van hormoonverstorende eigenschappen voor de mens worden alleen studies met zoogdierorganismen en zoogdiercellijnen gebruikt (ECHA/EFSA ED guidance en OECD guidance document 150).

Om onnodig dubbel werk te voorkomen wordt de evaluatie door beoordelend lidstaat Spanje afgewacht.

### De classificatie van de metaboliet 1,2,4-triazole.

Een classificatie van een metaboliet kan ertoe leiden dat een metaboliet een relevante metaboliet wordt. Dit betekent dat er een beoordeling moet plaats vinden voor die metaboliet. Daarbij wordt getoetst of de uitspoeling naar grondwater onder een bepaalde grens blijft en of de metaboliet via residuen op eetbare gewassen een gevaar vormt voor de gezondheid van mens en dier.

In het algemeen is voor grondwater die grens 0,1 µg/L.

1,2,4-triazole is al sinds een EFSA conclusie uit 2011 in beeld als een relevante metaboliet. Voor deze metaboliet wordt sindsdien getoetst of de uitspoeling naar grondwater onder de norm van 0,1 µg/L blijft. Sinds 2013 wordt dit beoordeeld volgens de nieuwe eindpunten voor afbraak in de bodem. In 2021 is er een RAC-opinie gepubliceerd die de metaboliet classificeert met reprotoxisch 1B. Deze classificatie door de RAC geeft geen aanleiding tot opnieuw bekijken van de toelatingen op grond van artikel 44 van de PPPR omdat de metaboliet al een relevante metaboliet was voorafgaand aan de classificatie reprotoxisch 1B en dus al meegenomen is in de beoordelingen.

De metaboliet 1,2,4-triazole is onderdeel van de residudefinitie van difenoconazool. Dat betekent dat sinds 2020 de metaboliet voor difenoconazool wordt meegenomen in het bepalen van het risico voor de volksgezondheid via de voeding. Een recente (mei 2024, nog niet gepubliceerd) beoordeling door EFSA van 1,2,4-triazool als metaboliet van difenoconazool geeft als conclusie: "For 1,2,4-triazole, the highest chronic exposure was calculated for Dutch toddlers representing 1% of the ADI, and the highest acute exposure was calculated for potatoes, representing 2% of the ARfD." De conclusie hieruit is dat er ook via de route van de voeding geen onaanvaardbare risico's zijn voor 1,2,4-triazole als metaboliet van difenoconazool.

PAN Europe verwijst in voetnoot 5 van haar verzoek naar annex II paragraaf 3.6.4. van de PPPR. Deze paragraaf in de PPPR gaat over werkzame stoffen, safeners en synergisten. Metabolieten worden niet genoemd in deze paragraaf en de bepalingen in deze paragraaf zijn dan ook niet van toepassing op metabolieten. Zoals reeds hierboven is aangegeven, wordt de metaboliet 1,2,4-triazole wel meegenomen in de risicobeoordelingen voor milieu en voor de volksgezondheid. Er zijn echter geen indicaties dat er niet voldaan wordt aan de normen voor aanvaardbare risico's voor mens en milieu.

---

<sup>1</sup> Zie: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4971>

<sup>2</sup> Zie: <https://echa.europa.eu/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/weight-of-evidence>

### Risico azolenresistentie

Middelen op basis van azolen, zoals bijvoorbeeld difenaconazool, kunnen azolenresistentie veroorzaken bij de schimmel *Aspergillus fumigatus*. De schimmel kan (long)infecties veroorzaken bij mensen met een verzwakt immuunsysteem die moeilijk zijn te behandelen doordat de schimmel ook resistent is tegen medische azolen. Azolenresistentie kan in het milieu ontstaan onder voor de schimmel gunstige condities, bijvoorbeeld in hopen met groenafval van de bloembollenteelt, houtsnippers en groenafval.

In 2023 heeft het Ctgb intensief overleg gevoerd met diverse partijen om tot een oplossing te komen voor het gevaar van azolenresistentie. Daarbij is onderzocht of het intrekken van toelatingen in de bloembollenteelt een van de oplossingen zou kunnen zijn. Op grond van nieuwe wetenschappelijke inzichten geven onderzoekers van de WUR aan dat zij verwachten dat er op de korte en middellange termijn weinig effecten zullen zijn van een dergelijk verbod van azolen in de bloembollenteelt op de hoeveelheid aanwezige resistente stammen en dat de effecten op de langere termijn onzeker zijn. Redenen hiervoor zijn de wereldwijde verspreiding van de azolenresistente stammen, de resistentie van de schimmel tegen meerdere fungiciden en weinig tot geen verschil in de groei van resistente en sensitieve stammen in afwezigheid van azolen. Voor een uitgebreidere onderbouwing zie onze [adviesbrief<sup>3</sup>](#) aan (destijds) de Minister van LNV.

Het Ctgb heeft hieruit geconcludeerd dat het de verwachting is dat intrekking van de middelen in de bloembollenteelt niet zal leiden tot de gewenste beheersing van azolenresistente *Aspergillus fumigatus* en dat er binnen de toelating op dit moment geen opties meer zijn om te komen tot een effectieve beheersing van deze azolenresistente schimmel.

Recent heeft de Gezondheidsraad [advies<sup>4</sup>](#) uitgebracht over fungicideresistentie. In dit advies is onder andere gekeken naar azolenresistentie bij *Aspergillus fumigatus*. Het advies bevat geen nieuwe informatie over azolenresistentie bij deze schimmel die niet al door ons is meegenomen in de overwegingen zoals hierboven beschreven.

Concluderend: dit punt zoals ingebracht door PAN Europe biedt geen nieuwe informatie over azolenresistentie en daarmee geen aanleiding om deze toelatingen opnieuw te bekijken.

### Cumulatie

Het vierde punt van PAN Europe gaat over cumulatie. Hoewel Pan Europe zelf aangeeft niet specifiek in te gaan op dit vierde punt wil het Ctgb wel het volgende meegeven. Het feit dat cumulatie kan optreden is bekend. Er wordt ook gewerkt aan methodieken om cumulatie voorafgaand aan de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen te kunnen inschatten zodat effecten van cumulatie meegenomen kunnen gaan worden in de toelatingsbeoordeling. Die methoden zijn echter nog niet beschikbaar, daarom geen onderdeel van de stand van wetenschappelijke en technische kennis en dus ook nog geen onderdeel van het toetsingskader waar het Ctgb aan gehouden is. Pas als de genoemde methodiek beschikbaar is kan het Ctgb individuele stoffen en middelen toetsen op cumulatieve effecten en besluiten om al dan niet nog toe te laten.

### **Conclusie**

De vier punten die PAN Europe in haar brief heeft benoemd leiden er niet toe dat Ctgb een procedure tot intrekking van middelen op basis van werkzame stof difenoconazool start, op grond van de hiervoor benoemde redenen. Daarom besluit het Ctgb om uw verzoek van 8 mei 2024 tot intrekking van de toelatingen van middelen op basis van difenoconazool af te wijzen.

---

<sup>3</sup> Zie: <https://www.ctgb.nl/documenten/brieven/2023/04/14/advies-azolenresistentie>

<sup>4</sup> Zie: <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/milieu/alle-adviezen-over-milieu/resistentie-ondermijnt-de-behandeling-van-schimmelinfecties>

**Bezwaarmogelijkheid**

*Degene wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken kan gelet op artikel 4 van Bijlage 2 bij de Algemene wet bestuursrecht en artikel 7:1, eerste lid, van de Algemene wet bestuursrecht, binnen zes weken na de dag waarop dit besluit bekend is gemaakt een bezwaarschrift indienen bij: het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb), Postbus 8030, 6710 AA, EDE of [post@ctgb.nl](mailto:post@ctgb.nl).*

Ede, 17 juli 2024

Het college voor de toelating van  
gewasbeschermingsmiddelen en biociden,  
voor deze:  
de voorzitter,

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of vertical strokes followed by a horizontal line that tapers to the right.

Drs. R.J.T. van Lint