



HET COLLEGE VOOR DE TOELATING VAN GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN EN BIOCIDEN

VERZOEK INTREKKING TOELATINGEN GEWASBESCHERMINGSMIDDELEN

Gelet op het verzoek d.d. 13 maart 2025, van

**PAN Nederland
Anreperstraat 91
9404 LC Assen**

tot intrekking van de toelating van 13 gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof deltamethrin 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 14 maart 2025 ontving het Ctgb een brief van PAN Nederland (PAN-NL), met het verzoek om de toelating van 13 gewasbeschermingsmiddelen op basis van de werkzame stof deltamethrin in te trekken. PAN Nederland verzoekt om een intrekking op basis van artikel 44 derde lid van verordening 1107/2009 (hierna: de verordening), omdat naar de mening van PAN Europe niet voldaan wordt aan artikel 29 eerste lid, onder e van de verordening.

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

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

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 deltamethrin verzocht wordt. Het Ctgb heeft de punten geanalyseerd. Het Ctgb concludeert dat de in Nederland toegelaten gewasbeschermingsmiddelen op basis van deltamethrin voldoen aan artikel 4 derde lid van de verordening, mede ook in het licht van artikel 29 eerste lid onder e van de verordening.

Hierna volgt een toelichting.

Ontwikkelingsneurotoxiciteit

PAN-

¹ en lager, hersenschade

veroorzaakt bij de nakomelingen van blootgestelde drachtige muizen die verband houdt met leren en geheugen (Koff et al. 2025). Een verwant onderzoek met blootstelling van drachtige muizen bij NOAEL toonde schade aan een hersengebied (hippocampus) die volgens de auteurs kan leiden tot geheugenverlies en autisme (Di Re et al., 2025).

PAN-NL haalt bijna 30 onafhankelijke wetenschappelijke studies aan die de neuro-endocriene effecten van deltamethrin aantonen bij een reeks proefdieren. Deze effecten zijn waargenomen bij de huidige NOAEL (1 ppm), maar ook veel lager, d.w.z. 0,7 ppm, 0,15 ppm, 0,08 en 0,014 ppm. Ook stelt PAN-NL dat een veilig niveau niet is aangetoond en ook zeker niet kan worden aangenomen gezien de ernstige onomkeerbare bijwerkingen die zijn waargenomen. Auteurs concluderen dat nadelige effecten van blootstelling aan pyrethroïden op de neurologische ontwikkeling waarschijnlijk zijn bij blootstellingsniveaus die momenteel voorkomen in de algemene bevolking (Andersen et al., 2022). Andere auteurs (Hansen et al., 2017) bevestigen de schadelijke neurocognitieve effecten van pyrethroïden bij werknemers in de landbouw.

Reactie Ctgb:

Er zijn inderdaad aanwijzingen dat deltamethrin ontwikkelingsneurotoxiciteit kan veroorzaken. In juni 2023 heeft de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) een expertbijeenkomst gehouden betreffende deltamethrin (openbare minutes: [pesticides-mammalian toxicity-minutes](#); vanaf pagina 392). Tijdens deze bijeenkomst werd nieuwe data, zowel van de aanvrager als uit openbare literatuur, betreffende ontwikkelingsneurotoxische effecten besproken. Tevens heeft de EFSA IATA Werkgroep Ontwikkelingsneurotoxiciteit (DNT) advies uitgebracht. Uit beide overleggen is geconcludeerd dat, op basis van de nieuwe data, de werkzame stof deltamethrin een risico kan vormen voor ontwikkelingsneurotoxiciteit bij mensen.

Op basis van deze nieuwe inzichten, is een NOAEL afgeleid van 0,25 mg/kg lg/dag. Deze is gebaseerd op het beschouwen van het totale pakket aan beschikbare informatie, waarbij de IATA OECD Case Studie 362 een grote rol heeft gespeeld. In een studie van Pitzer et al., 2019 werd deze NOAEL afgeleid op basis van effecten bij 0,5 mg/kg lg/dag, te weten verhoogde schrikreactie bij mannetjes en verminderd leer- en geheugenvermogen bij mannetjes en vrouwtjes. Deze NOAEL van 0,25 mg/kg lg/dag is het uitgangspunt voor het afleiden van veilige grenswaarden voor de mens door aanvullend een veiligheidsmarge van honderd (100) te gebruiken. De huidige versie van de RAR is in 2023 bijgewerkt. Daarin is de NOAEL van 0,25 mg/kg lg/dag als uitgangspunt genomen. Het bezwaar van PAN-NL is in het licht van deze waarde beschouwd.

PAN-NL haalt in het bezwaar in eerste instantie twee wetenschappelijke artikelen aan, mechanistische studies bedoeld om werkingsmechanismen te onderzoeken, te weten een artikel van Koff et al. (2025) en van Di Re et al. (2025). Het artikel van Koff et al. beschrijft een mechanistische studie die de door deltamethrin geïnduceerde veranderingen in de eiwitsamenstelling van hersen-afgeleide extracellulaire blaasjes onderzocht. Vrouwelijke muizen konden paren met mannetjes, waarna de moeders oraal werden blootgesteld aan 3 mg/kg/72 uur deltamethrin (of een controlestof). De dosering begon op dezelfde dag als de paring en werd voortgezet gedurende de dracht en lactatie tot PND21 (spenen). Uit de hersenen van deze dieren werden de extracellulaire blaasjes gehaald voor verder onderzoek (eiwitsamenstelling) en deze werden vervolgens geïnjecteerd in de hersenen van nieuwe (nog niet blootgestelde) dieren. Na blootstelling aan deltamethrin was er een verandering te zien in de eiwitsamenstelling van de extracellulaire blaasjes. Na injectie van deze blaasjes in nieuwe dieren, werd een verstoring van de signaaldoorgave gezien:

¹ PAN-NL spreekt over een NOAEL van 1 ppm (parts per million). In de praktijk worden NOAELs via de orale route uitgedrukt in mg/kg lg/dag (milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag). De NOAEL van deltamethrin welke als basis is gebruikt voor het afleiden van de grenswaarden, is 1 mg/kg lg/dag volgens de laatste EU goedkeuring (2003).

na hoogfrequente stimulatie was de langetermijnpotentiatie van de hippocampus verstoord. Deze resultaten wijzen op een mogelijk mechanisme voor deltamethrin toxiciteit in de hersenen. Het artikel van Di Re et al. beschrijft een mechanistische studie waarin eveneens de effecten van deltamethrin op langetermijnpotentiatie (LTP) in de hippocampus werden onderzocht. Voor dit onderzoek werden 8 weken oude vrouwtjesmuizen gepaard met homozygote mannetjesmuizen. Aan het begin van de paring kregen de vrouwtjes 3 mg/kg deltamethrin. De vrouwtjes kregen daarna elke 72 uur een dosis van 1 mg/kg lg/dag. De mannelijke nakomelingen van deze blootgestelde moeders hadden een verstoring van de langetermijnpotentiatie in de hippocampus van de hersenen. Verdere evaluatie binnen deze studie liet aanwijzingen zien voor veranderingen in gedrag en geheugen van de mannelijke nakomelingen...

Deze studies van Koff et al. (2025) en Di Re et al. (2025) bevestigen dat deltamethrin ontwikkelingsneurotoxiciteit kan veroorzaken bij doseringen van 1 mg/kg lg/24 uur. De in deze studies toegepaste doseringen waren een factor vier hoger dan de NOAEL die in de 2023 versie van de RAR als uitgangspunt werd gebruikt om de veilige niveaus voor de mens af te leiden (NOAEL 0,25 mg/kg lg/dag). Hoewel de studies dus bevestigen dat deltamethrin ontwikkelingsneurotoxiciteit kan veroorzaken bij doseringen van 1 mg/kg lg/24 uur, geven de studies geen aanleiding om de NOAEL die gebruikt is voor het afleiden van veilige niveaus voor de mens in de RAR versie van 2023 te verlagen.

PAN-NL geeft aan dat effecten zijn waargenomen bij niveaus van 0,7 mg/kg lg/dag (Kumar et al., 2013; en Patro et al., 1997), 0,15 mg/kg lg/dag (De Boer et al., 1988), 0,08 mg/kg lg/dag (Lazarini et al., 2001), en 0,014 mg/kg lg/dag (Pandya et al., 2025).

De studie van Kumar et al. (2013) is opgenomen en geëvalueerd in de RAR (2023). In de studies van Patro et al. (1997) en van De Boer et al. (1988) werden ratten blootgesteld via respectievelijk intra-cardiale perfusie en de intraveneuze route. Effectniveaus bij intra-cardiale perfusie en via de intraveneuze route kunnen niet rechtstreeks geëxtrapoleerd worden naar de blootstellingssituatie die optreedt bij het gebruik van deltamethrin als gewasbeschermingsmiddel (oraal, huid, of via de inhalatie route). De blootstellingsroutes die relevant zijn bij de toepassing van een gewasbeschermingsmiddel leveren doorgaans een lagere interne dosering op dan de interne dosering die optreedt bij intra-cardiale perfusie en via de intraveneuze route. Daarom kunnen de effectniveaus niet rechtstreeks met elkaar vergeleken worden.

In de studie van Lazarini et al. (2001) verminderde de latentie om te drijven in het zwemgedrag op volwassen leeftijd bij ratten na prenatale blootstelling van mannelijke dieren. De totale drijftijd wijzigde niet. Er werd door de schrijvers van het artikel geconcludeerd dat er geen acuut depressief effect kon worden toegeschreven na prenatale blootstelling aan dit bestrijdingsmiddel. Bij vrouwelijke nakomelingen veroorzaakte prenatale blootstelling aan deltamethrin geen wijziging in zwemgedrag of gedrag in het open veld. De studie van Lazarini et al. is niet een standaard studie, uitgevoerd volgens gevalideerde richtlijnen. De toegepaste methodologie is goed omschreven, echter bevat de publicatie niet de ruwe data. Daarnaast is deze studie uitgevoerd met maar 1 testdosering en met 8 of 9 dieren per groep, terwijl de vastgestelde testrichtlijn (OECD TG 426) aangeeft dat er minimaal 3 doseringen met 20 nestjes per dosering zouden moeten worden geïncubeerd. Door het ontbreken van de ruwe data en het lagere aantal dieren en doseringen wordt

opgenomen in de gevalideerde testrichtlijn OECD TG 426. Daarnaast zijn de resultaten niet eenduidig en dat maakt het geziene effect ingewikkeld om te interpreteren. In het Europese stofdossier is echter een ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie uitgevoerd volgens OECD TG 426. In deze studie werd een NOAEL van 6,8 mg/kg lg/dag vastgesteld.

De studie van Pandva et al. (2025) werd uitgevoerd op de *Digitonthophagus gazella* (mestkever). Voor de beoordeling van mogelijke effecten in de mens, wordt uitgegaan van studies uitgevoerd in zoogdieren (o.a. muis, rat, konijn, hond). Studies in kevers worden niet geschikt geacht gezien de grote fysiologische verschillen met de mens.

Met de verwijzing door PAN-NL naar de studies van Andersen et al. (2022) en Hansen et al. (2017) wordt de link gemaakt met de algemene bevolking en werknemers in de landbouw. Beide studies laten zien dat er mogelijk een relatie bestaat tussen blootstelling aan pyrethroïden (deltamethrin is

een pyrethroïde) en nadelige effecten op neuro-ontwikkeling in de algemene bevolking. De getrokken conclusies zijn in lijn met de conclusie die getrokken is in de RAR dat deltamethrin ontwikkelingsneurotoxiciteit kan veroorzaken. Echter, epidemiologische studies zoals uitgevoerd door Andersen et al. of Hansen et al. lenen zich niet om een veilig blootstellingsniveau voor de mens af te leiden.

Hormoonverstorende eigenschappen

PAN-NL stelt dat pyrethroïden de placenta kunnen passeren en dat ze zijn aangetroffen in navelstrengbloed. Pyrethroïden en sommige metabolieten, waaronder 3-PBA, lijken structureel op schildklierhormonen, d.w.z. thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), en op basis van experimentele studies, zowel in vivo als in vitro, is gesuggereerd dat ze schildklierhormoonverstoorders zijn. Het handhaven van normale schildklierhormoonspiegels is belangrijk voor talrijke fysiologische processen, waaronder de ontwikkeling van de hersenen, maar zwangerschap is een buitengewoon kwetsbare periode, aangezien zowel de moeder als de foetus gevoelig zijn voor zelfs kleine verstoringen. Aangezien de menselijke foetus tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap geen schildklierhormonen kan synthetiseren, speelt placentaire overdracht van maternale schildklierhormonen een cruciale rol in de vroege ontwikkeling van de foetus. Zelfs subtiele veranderingen in de functie van maternale schildklierhormonen in de vroege zwangerschap kunnen de ontwikkeling en rijping van de foetus beïnvloeden.

Neurologische ontwikkelingstoxiciteit kan verschillende aspecten van de menselijke biologie beïnvloeden. Blootstelling aan pyrethroïden is namelijk ook gekoppeld aan veranderingen in de ontwikkeling van geslachtsorganen bij adolescenten, via veranderingen in de hersenregulatie van de voortplanting.

Deltamethrin kan een scala aan negatieve gezondheidseffecten veroorzaken, niet alleen neurotoxiciteit. Onderzoek toont aan dat deltamethrin en zijn metaboliet 3-PBA via binding aan schildklierhormonen neurotoxische effecten veroorzaken en dus als hormoonverstorende stof fungeren. Een hormoonverstorend pesticide kan niet toegelaten blijven vanwege het uitsluitingsprincipe in de Verordening.

Reactie Ctgb:

Volgens de Verordening 1107/2009 waarvan Bijlage II, punt 3.6.5, is aangepast via Verordening 2018/605², wordt een stof als hormoonontregelaar geclassificeerd als deze voldoet aan alle volgende criteria:

- a) de stof een schadelijk effect vertoont bij een intact organisme of zijn nakomelingen of niet-doelorganismen, dat wil zeggen een verandering in de morfologie, fysiologie, groei, ontwikkeling, voortplanting of levensduur van een organisme, systeem of (deel)populatie die resulteert in een aantasting van het functionele vermogen, een aantasting van het vermogen om extra stress te compenseren of een toename van de vatbaarheid voor andere invloeden;
- b) de stof een endocriene werkingswijze heeft, d.w.z. de stof verandert de functie(s) van het endocriene systeem;
- c) het schadelijke effect een gevolg is van de endocriene werkingswijze.

Dit betekent dat alle studies die informatie geven over het mogelijke hormoonontregelende gedrag van een stof in samenhang moeten worden beschouwd. Het aantonen van binding van een stof en/of zijn metaboliet aan een receptor die betrokken is bij hormoonregulatie is niet voldoende om hormoonontregeling aan te tonen. De criteria uit Verordening 2018/605 zijn cumulatief. Er moet dus ook aan de overige twee condities zijn voldaan om tot een conclusie van hormoonontregeling van een stof te komen.

Wat betreft mogelijke hormoonontregelende eigenschappen van deltamethrin, is alle beschikbare informatie in de RAR beoordeeld. Er is vastgesteld dat er voldoende informatie beschikbaar is om te concluderen dat er geen hormoonontregelende eigenschappen van deltamethrin op de schildklier

² Verordening (EU) 2018/605 van de Commissie van 19 april 2018 tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009 met betrekking tot de vaststelling van wetenschappelijke criteria voor de vaststelling van hormoonontregelende eigenschappen (Voor de EER relevante tekst.)

en/of schildklierhormonen zijn. Voor hormoonontregeling via een estrogeen-, androgeen- of steroïde-mechanisme zijn er geen aanwijzingen voor hormoonontregelende effecten in proefdieren. Echter is volgens de ECHA/EFSA ED guidance (2018) de stof nog onvoldoende onderzocht en is er geconcludeerd dat er meer onderzoek nodig is om hormoonontregeling volledig uit te sluiten. EFSA heeft de notifier verzocht om additionele informatie aan te leveren ten aanzien van hormoonontregeling. Daarvoor geldt een standaardtermijn van 30 maanden (zogenoemde stop-de-klok) en deze loopt tot maart 2026. De aanvullende informatie zal dan beoordeeld worden door de RMS van het stofdossier op EU-niveau.

Effecten op de vruchtbaarheid

PAN-NL wijst erop dat deltamethrin schadelijke effecten kan veroorzaken op de voortplanting bij subletale doses.

Reactie Ctgb:

PAN-NL spreekt over effecten bij subletale doseringen. Subletale doseringen liggen ver boven de NOAEL van 0,25 mg/kg lg/dag die gebruikt is voor het afleiden van veilige blootstellingswaarden voor de mens binnen de her-evaluatie (RAR 2023) alsook de NOAEL van 1 mg/kg lg/dag als basis voor de nu geldende grenswaarden.

Een uitgebreid pakket aan vruchtbaarheidsstudies is opgenomen in de RAR. Op basis van dit pakket waren er geen effecten op de voortplanting waargenomen tot de hoogst geteste dosering van 18 mg/kg lg/dag. Ook de NOAELs voor ontwikkelingseffecten liggen ver boven de bovengenoemde NOAELs van 0,25 en 1 mg/kg lg/dag, met een NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit van 11 mg/kg lg/dag in ratten en 32 mg/kg lg/dag in konijnen.

Samenvattend zullen de door PAN-NL genoemde effecten op de voortplanting, gezien bij subletale doseringen, niet leiden tot een verlaging van de veilige limietwaarden voor de mens.

Immunotoxiciteit

PAN-NL geeft aan dat er voor deltamethrin in proefdierstudies ook is aangetoond dat het immunotoxisch is. Het aantal B- en T-cellen gaan achteruit met mogelijk een indirect effect op de neuronen in de hersens. Naast verstoring van het immuunsysteem zijn in proefdieren nog diverse andere schadelijke effecten aangetoond, op de longen, op de dikke darm, lever en nieren. PAN-NL verwijst hierbij naar studies van Sharma et al. (2024), Chargui et al. (2012), en Pandya et al. (2025).

Reactie Ctgb:

De studie van Chargui et al. (2012) is reeds meegenomen en beoordeeld in de RAR van 2023.

De studie van Sharma et al. (2024) is een mechanistische studie waarin muizen deltamethrin toegediend kregen. De doseringen waren 2,5 en 5 mg/kg lg/dag gedurende 90-dagen. Deze studie kan nuttige informatie geven over mechanismen en/of toxiciteitseffecten die kunnen optreden, maar zal niet leiden tot een lagere grenswaarde dan nu is afgeleid in de RAR versie van 2023 (gebaseerd op een NOAEL van 0,25 mg/kg lg/dag).

De studie van Pandya et al. (2025) werd uitgevoerd op de *Digitonthophagus gazella* (mestkever). Voor de beoordeling van mogelijke effecten in de mens, wordt uitgegaan van studies uitgevoerd in zoogdieren (o.a. muis, rat, konijn, hond). Studies in kevers worden niet geschikt geacht gezien de grote fysiologische verschillen met de mens.

In de RAR is het eindpunt immunotoxiciteit afgedekt met een 28 dagen immunotoxiciteitsstudie in ratten die was uitgevoerd onder GLP en volgens een vastgestelde testrichtlijn. Er werden geen deltamethrin-geïnduceerde effecten gezien tot het niveau van 48 mg/kg lg/dag (de NOAEL).

Ecotoxiciteit en effecten op niet-doelwit organismen

PAN-NL wijst op extreme toxiciteit van deltamethrin voor niet-doelorganismen en benadrukt dat er geen onaanvaardbare effecten mogen optreden voor niet-doelwit organismen. De studies waaraan PAN-NL refereert zijn van Pandya et al. (2025) en van Svoboda et al. (2023).

Reactie Ctgb:

Het Ctgb toelatingscriterium, als gewasbeschermingsmiddel, van deltamethrin voor aquatische organismen is 0,0032 µg/L (bron: bestrijdingsmiddelenatlas.nl). Dat is respectievelijk een factor 9, 16 en 188 lager dan de concentraties zoals vermeld in het bezwaar van PAN-NL verwijzend naar de studies van Lei et al. 2022, Liu et al. 2025 en Wu et al. 2023.

De studie van Pandya et al. 2025 naar de effecten op de mestkever *D. gazella* (een soort die inheems is in Azië en Afrika) is een onderzoek aan de hand van blootstelling via mest. De geteste concentraties zijn gekozen op basis van een studie naar residuen van deltamethrin in mest, van koeien in Botswana, gespiked met deltamethrin. Het betreft hier middelen die op het vee worden toegepast voor de bestrijding van ectoparasieten (o.a. vliegen en luizen). Dit is een voor Nederland on-realistische scenario en het is dan ook onduidelijk hoe de in de studies beschreven blootstellingsroute geëxtrapoleerd zouden moet worden.

De studie van Svoboda et al. 2023 onderzocht het effect van toepassing van een direct contact middel (Sanium Ultra) op koninginnen van twee mierensoorten (*Lasius niger* en *Myrmica rubra*) waarbij de voorschreven dosis (0,875 g Sanium Ultra/L) en 10% van deze dosis 100% sterfte tot gevolg hadden in de studie. Het middel werd echter direct op de individuen gespoten terwijl het middel bedoeld is om op bladeren en stengels te spuiten waarbij direct contact met nuttige insecten in de regel vermeden dient te worden (zie gebruiksvoorschriften van vergelijkbare toegelaten middelen in de toelatingendatabank van het Ctgb). De blootstelling in deze studie is dus zeer worst-case en niet in lijn met de voorschriften. De studie toont een effect aan maar de vraag is in hoeverre deze blootstelling realistisch is met betrekking tot de bewering in het bezwaar van PAN-NL op basis van deze studie. Het betreft hier namelijk geen blootstelling in het veld maar een directe blootstelling via een niet-professioneel middel (niet volgens geldende voorschrift).

Beoordeling door PAN-NL gerefereerde literatuur

Het Ctgb heeft alle door PAN-NL aangehaalde studies beoordeeld. Hieronder volgt een samenvatting en duiding van de ingestuurde literatuur:

- Vijf (5) artikelen betreffen ecotoxicologische onderzoeken (Lei et al. 2022; Lin et al. 2025; Pandva et al. 2025; Svoboda et al. 2023; Wu et al. 2024). Deze zijn beschreven onder het
- Acht (8) artikelen zijn reeds meegenomen en beoordeeld in de versie van de RAR van 2023 (Chargui et al. 2012; Du et al. 2010; Eriksson & Nordberg 1990; Issam et al. 2009; Johri et al. 2006; Kumar et al. 2013; Kumar et al. 2014; Lemos et al. 2013).
- Tien (10) artikelen zijn mechanistische en/of toxiciteitsstudies en/of meta-analyses van toxiciteitstudies waarbij de doseringsniveaus hoger zijn dan de meest kritische NOAEL zoals afgeleid in de 2023 versie van de RAR (Aziz et al. 2001; Ben Slima et al. 2017; Di Re et al. 2025; Huang et al. 2025; Ismail & Mohamed 2012; Koff et al. 2025; Richardson et al. 2015; Sharma & Sethi 2024; Zhang et al. 2020; Zhong et al. 2021). Deze studies kunnen nuttige informatie geven over mechanismen en/of toxiciteitseffecten die kunnen optreden, maar leiden niet tot een lagere grenswaarde dan nu is afgeleid in de RAR versie van 2023.
- Vijf (5) artikelen zijn epidemiologische studies of meta-analyses van epidemiologische studies, die een relatie laten zien tussen blootstelling en gebruik van deltamethrin of pyrethroïden in het algemeen (Andersen et al. 2022; Castiello et al. 2023; Hansen et al. 2017; Viel et al. 2017; Viel et al. 2015). Epidemiologische studies alleen kunnen geen causaliteit aantonen, er zijn andere type studies nodig. Aanvullende bevindingen suggereren dat er een associatie kan bestaan in de geobserveerde relaties. Echter, de ingestuurde epidemiologische studies zijn niet bruikbaar voor het afleiden van een grenswaarde voor deltamethrin voor de mens.
- In drie (3) artikelen over mechanistische studies is de toegepaste blootstellingsroute niet relevant voor de beoordeling van de situatie waarin deltamethrin wordt gebruikt als gewasbeschermingsmiddel (zoals via de intraveneuze, intragastric, intra-cardiale perfusie) (De Boer et al. 1988; Patro et al. 1997) of is de daadwerkelijke blootstelling van de dieren aan deltamethrin niet duidelijk (Souza et al. 2022).

- Twee (2) artikelen zijn overzichtsartikelen, die zich richten op de toxiciteitsmechanismen van deltamethrin (Mani et al. 2017; Pitzer et al. 2021). Deze artikelen kunnen heel waardevol zijn voor het begrijpen van de toxiciteitsmechanismen van een stof. Echter, de ingestuurde studies zijn niet geschikt voor het afleiden van een veilige waarde voor de mens.
- Twee (2) artikelen zijn mechanistische studies op basis van *in vitro* of *in silico* technieken (Normann et al. 2025; Sheikh et al. 2023). Deze studies kunnen heel nuttig zijn om inzicht te krijgen in het onderliggende toxiciteitsmechanisme van deltamethrin. Echter, zonder ondersteunende informatie (in de vorm van bijvoorbeeld PB-PK modellen) is dit type studie niet geschikt om grenswaarden voor de mens af te leiden.
- Het artikel van Rauh et al. (2012) gaat over de effecten van chlorpyrifos. Dit artikel behandelt niet de effecten van deltamethrin of pyrethroïden. Het is door PAN-NL aangehaald om te verwijzen naar een soortgelijk verhaal.
- De studie van Lazarini et al. (2001) is van een lagere betrouwbaarheid gezien kritische afwijkingen van vastgestelde testrichtlijnen (o.a. maar 1 dosering getest, te weinig dieren per groep) en ontbreken van de ruwe data. Verder zijn de resultaten niet eenduidig en daardoor ingewikkeld te interpreteren.
- De kwaliteit van de studie van Ma et al. (2003) is niet goed te beoordelen aangezien kritische details missen, zoals de zuiverheid en herkomst van de gebruikte deltamethrin. Daarnaast is de studie voor een groot deel gebaseerd op *in vitro* onderzoek. De resultaten uit *in vitro* onderzoek laten zich niet extrapoleren naar de *in vivo* situatie zonder aanvullende onderbouwing (e.g. PBK modellering). In het dossier zijn diverse herhaalde blootstellingsstudies en ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudies uitgevoerd volgens bestaande richtlijnen.

Samenvattend bevestigen de door PAN-NL aangehaalde studies dat deltamethrin ontwikkelingsneurotoxiciteit kan veroorzaken. Dit effect is ook onderkend in de juli 2023 versie van de RAR, waarin weight of

is gezet. Hiermee is ontwikkelingsneurotoxiciteit vooralsnog het kritische effect, wat betekent dat de NOAELs van de andere eindpunten zoals reproductie en vruchtbaarheid hoger liggen. In het beschikbare stofdossier werden geen aanwijzingen gevonden voor hormoonontregeling, echter geldt dat de aanvrager aanvullende informatie moet aanleveren in lijn met de vereisten beschreven in de ECHA/EFSA ED guidance (2018). Deze wordt vanaf maart 2026 opnieuw beoordeeld door de RMS voor de Europese her-evaluatie van deltamethrin.

Hoewel de door PAN-NL ingestuurde studies aanvullende informatie opleveren over bijvoorbeeld onderliggende mechanismen, zullen ze niet leiden tot een verlaging van de veilige grenswaarde voor de mens (zoals nu voorgesteld in de draft RAR (2023), zie ook de openbare notulen van de expert meeting). Voor de aangevraagde representatieve gebruiken van gewasbeschermingsmiddelen die deltamethrin bevatten, leidt de blootstelling niet tot overschrijding van deze strengere grenswaarden. Op grond van deze bevindingen is er op dit moment geen aanleiding om de Europese Commissie te vragen om de goedkeuring van deze stof tussentijds te herzien, dan wel de middelen te herbeoordelen.

Conclusie

Doordat op Europees niveau in het stofproces de hormoonversturende eigenschappen van deltamethrin nog onderzocht worden en het Ctgb de nieuwe eindpunten mee zal moeten nemen in de herbeoordeling van de middelen, leiden de punten die PAN Europe in haar brief heeft benoemd er niet toe dat het Ctgb een procedure tot intrekking van de middelen start. Om deze reden besluit het Ctgb om uw verzoek van 13 maart 2025 tot intrekking van de toelatingen van gewasbeschermingsmiddelen op basis van deltamethrin af te wijzen.

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.

Ede, 10 juni 2025

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

Drs. R.J.T. van Lint