



Pflanzenschutzmittelrückstände in Proben aus amtlicher Überwachung: **Bewertung des akuten Risikos**

Ursula Banasiak



Übersicht

1. Grundlagen der Risikobewertung
2. Verfahren zur Abschätzung des akuten Risikos
3. Bewertung von Rückstandsdaten aus der Überwachung
4. Beispiele - häufig gestellten Fragen

Begriffsbestimmung (PflSchG §2, 9b)

Rückstände sind Stoffe in oder auf Pflanzen, Pflanzenerzeugnissen, essbaren Erzeugnissen tierischer Herkunft oder anderweitig vorhandene Stoffe, deren Vorhandensein von der Anwendung der Pflanzenschutzmittel herrührt, einschließlich ihrer Metabolite, Abbau- oder Reaktionsprodukte.

Zulassungsverfahren – prospektive Bewertung

- Risikobewertung
- Ableitung von Rückstands-Höchstgehalten

Überwachung – retrospektive Bewertung

- Rückstands-Höchstgehalte (Rückstands-Höchstmengen)
- Risikobewertung im Schnellwarnsystem

EU-Schnellwarnsystem

Rapid alert System for Food and Feed, RASFF

http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index_en.htm

- Überwachungsbehörden melden gesundheitlich relevante Rückstandskonzentrationen über das Internet an die nationalen Behörden.
- Wann sind Rückstandskonzentrationen gesundheitlich relevant?
- AVV Schnellwarnsystem vom 20.12.2005, §7 Abs.2 (BAnz., 17096)
Kriterium für gesundheitliche Risiken: **Exposition > ARfD**

➔ **Überwachungsbehörden bewerten Risiken**

Wie? Welche Daten? Welche Modelle?

Prinzip der Risikobewertung

RISIKO =

$f(\text{GEFÄHRlichkeit, EXPOSITION})$

Gefährlichkeit = Toxizität des Stoffes

EXPOSITION =

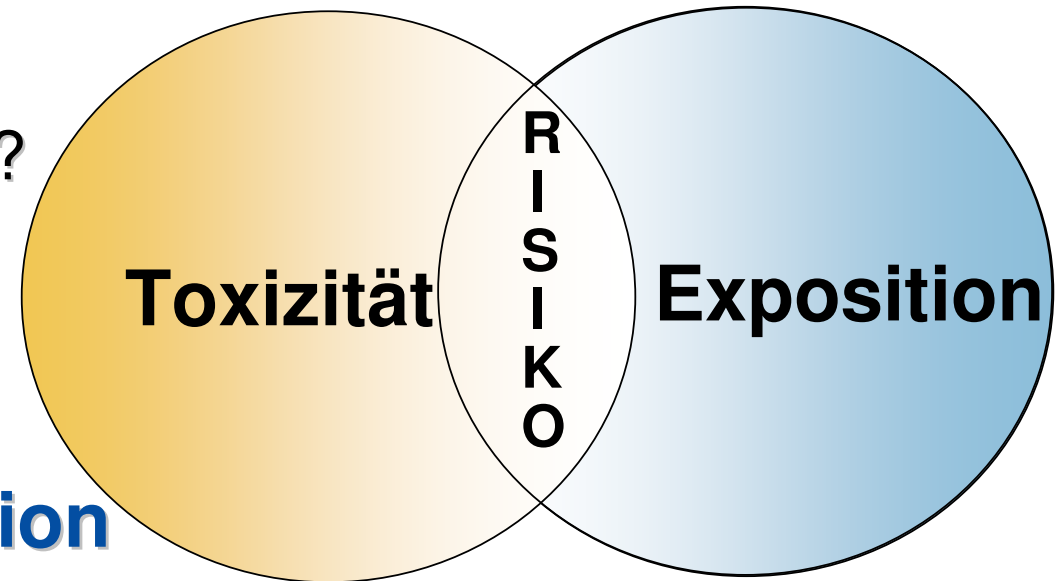
Aufnahmemenge des Stoffes über die Nahrung

$= f(\text{RÜCKSTAND, VERZEHRSMENGE})$

Fragen zur retrospektiven Risikobewertung

Toxizität

- Ist der Wirkstoff akut toxisch?
- Existiert ein toxikologischer Grenzwert?



Abschätzung der Exposition

- Stehen Modelle zur Verfügung?
- Welcher Rückstandswert ist zu verwenden?
- Wie groß ist die Verzehrsmenge des Lebensmittels?

Risikobewertung

- Besteht ein Risiko, ist der Befund schnellwarnungs-relevant?

Ergebnisse des Zulassungsverfahrens

zur Bewertung des akuten Risikos von Überwachungsdaten

➤ Toxikologische Grenzwerte

- **ARfD**, Information Nr. 003/2008 des BfR vom 21. Januar 2008
- http://www.bfr.bund.de/cm/218/grenzwerte_fuer_...

ARfD (Acute Reference Dose) Substanzmenge, die der Verbraucher innerhalb eines Tages ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufnehmen kann, in mg/kg Körpergewicht

ARfD ist bezogen auf

- ➔ den kritischsten Effekt im Tierversuch
- ➔ den NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung)

Unsicherheitsfaktor wegen Inter- und Intra-Speziesvariabilität wird berücksichtigt (i. d. R. 100)

Ergebnisse des Zulassungsverfahrens

zur Bewertung des akuten Risikos von Überwachungsdaten

➤ Toxikologische Grenzwerte ✓

- ARfD, Information Nr. 003/2008 des BfR vom 21. Januar 2008
- http://www.bfr.bund.de/cm/218/grenzwerte_fuer_...

➤ Rückstandsdefinition

- für die **Überwachung** – veröffentlicht in RHmV, VO (EG) 396/2005
- für die **Risikobewertung** – i. d. R. unveröffentlicht

➤ Verarbeitungsfaktoren

- zur Ermittlung des Rückstands nach Verarbeitung (z. B. Wein, Saft, Öl)
- im essbaren Anteil des Lebensmittels (z. B. geschälte Früchte)
- BfR-Programm vom 01. Juni 2007, <http://www.bfr.bund.de/cd/10196>

Sind die im Zulassungsverfahren zur Abschätzung der Exposition angewendeten Modelle nutzbar?

Exposition - Modelle

VELS-Modell DE

(Verzehrstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von PSM)

Rechenmodell abrufbar unter: <http://www.bfr.bund.de>

- ➔ Verzehrdaten für Kinder (erhoben 2001/2002)
- ➔ Alter: 2 bis unter 5 Jahre
- ➔ mittlere Körpermasse: 16,15 kg



Neue Nationale Verzehrstudie (NVS II) DE

- ➔ Ergebnisse April 2008, noch nicht ausgewertet
- ➔ Alter: 14 – 80 Jahre



WHO/FAO JMPR-Modell

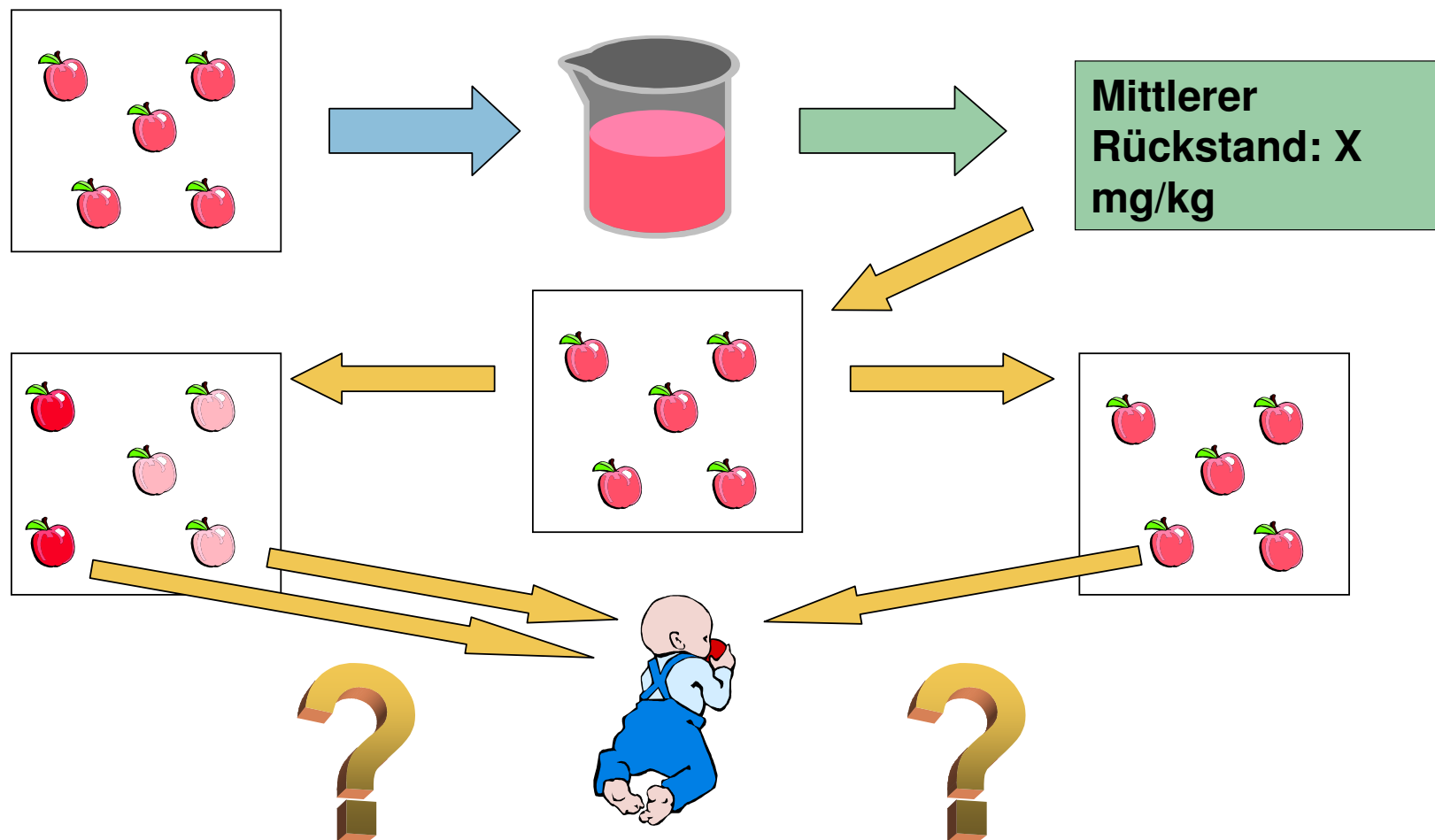
- ➔ Enthält 8 nationale Verzehrstudien
http://www.who.int/foodsafety/chem/acute_data/en/

EFSA-Modell EU

- ➔ Enthält 19 europäische Verzehrstudien zur akuten Aufnahme
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620776373.htm

Exposition - Variabilität von Rückständen

Normalerweise werden Mischproben untersucht.
Verzehrt werden aber bei Frischobst einzelne Einheiten.



Exposition – Variabilität von Rückständen

Wichtig für Einheiten von ≥ 25 g

Variabilität der Rückstände in den einzelnen Einheiten



**Der Rückstand kann in einer Portion
(in einer Obst- oder Gemüseeinheit)**

höher sein als in der analytischen Mischprobe.

Die Faktoren v (**Variabilitätsfaktor**) und U (**Masse der Einheit**) beeinflussen die Abschätzung der kurzfristigen Aufnahmemenge

Methode zur Abschätzung der Kurzzeitaufnahme

Deterministisches Verfahren → 3 Fälle

Fall 1

Die Rückstandskonzentration in einer Mischprobe entspricht der Konzentration in einer Portion (Masse einer Einheit U <25 g).

$$\text{IESTI} / \text{NESTI} = \frac{\text{LP} \cdot (\text{HR oder HR-P})}{\text{bw}}$$

Kirschen,
Beerenobst

IESTI/NESTI Geschätzte kurzfristige Aufnahme mit der Nahrung international/national

LP	Large portion (Große Einzelportion)
HR	Höchster Rückstand in der Mischprobe
HR-P	Höchster Rückstand nach Verarbeitung (P = Processing)
bw	Körpermasse

Methode zur Abschätzung der Kurzzeitaufnahme

Fall 2

Eine Portion (z.B. in Form einer einzelnen Frucht, $U > 25$ g) könnte höhere Rückstände enthalten als die Mischprobe.

➤ Fall 2a

Äpfel, Birnen,
Pflaumen, Kiwi

Die Masse des Erzeugnisses (U) ist **kleiner** als die verzehrte Portion (LP).

$$\text{IESTI/NESTI} = \frac{U \cdot (\text{HR oder HR-P}) \cdot v + (LP - U) \cdot (\text{HR oder HR-P})}{bw}$$

v	Variabilitätsfaktor (in der Regel 7)
U	Masse einer Einheit (essbarer Teil)

Methode zur Abschätzung der Kurzzeitaufnahme

Fall 2

Eine Portion (z.B. in Form einer einzelnen Frucht, $U > 25$ g) könnte höhere Rückstände enthalten als die Mischprobe.

➤ Fall 2b

Melonen,
Ananas

Die Masse des Erzeugnisses (U) ist **größer** als die verzehrte Portion (LP).

$$\text{IESTI} / \text{NESTI} = \frac{\text{LP} \cdot (\text{HR oder HR-P}) \cdot v}{\text{bw}}$$

v Variabilitätsfaktor (in der Regel **5**)

Methode zur Abschätzung der Kurzzeitaufnahme

Fall 3

Getreide,
Hülsenfrüchte,
Obstsäfte, Milch

Für verarbeitete oder homogene Lebensmittel: Ware wurde mit anderen Chargen zusammengeschüttet oder gemischt, STMR-P-Wert entspricht der Rückstandskonzentration.

$$\text{IESTI} / \text{NESTI} = \frac{\text{LP} \cdot \text{STMR-P}}{\text{bw}}$$


STMR-P Typischer Rückstand in der verarbeiteten Ware
(STMR • Verarbeitungsfaktor P)

Aufnahme IESTI/NESTI → Vergleich mit ARfD

Risikobewertung – Daten aus der Überwachung

Die Methoden gelten für die Bewertung von Rückständen aus überwachten Feldversuchen im Zulassungsverfahren.

Sind die Methoden uneingeschränkt für Daten aus der Überwachung anwendbar?

-  **Probleme bei Risikobewertung von Ergebnissen der Überwachung wegen**
- ➔ Rückstandsdefinition
 - ➔ essbarer Anteil (STMR/HR vs RHG)
 - ➔ Variabilitätsfaktor v
 - ➔ analytische Messunsicherheit

Rückstandsdefinition

Überwachung: Kontrolle von Rückstands-Höchstgehalten gemäß der „einfachen Rückstandsdefinition“ (i.d.R. ohne Metabolite, Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren etc.)

Rückstandsdefinition für die Risikobewertung:
Ausgangsverbindung und toxikologisch relevante Metabolite unter Einbeziehung ihrer Anteile und relativen Toxizitäten

Die Rückstandsdefinition für die Risikobewertung ergibt sich nicht aus der RHmV oder den EU-Verordnungen. Nachfrage bei BVL oder BfR ist erforderlich.

Risikobewertung - Daten aus der Überwachung

Essbarer Anteil

Überwachung: Rückstand in der Gesamtf Frucht

Abschätzung der akuten Aufnahme für Risikobewertung

➔ höchster Rückstand (HR, Fall 1 und 2)

➔ Median (STMR, Fall 3)

gemäß der Rückstandsdefinition für die Risikobewertung

HR und STMR beziehen sich auf den Rückstand im **essbaren Anteil** der Frucht (z.B. Banane ohne Schale).

Die HR- und STMR-Werte ergeben sich aus den für die Zulassung angelegten Rückstandsversuchen.
Wenn vorhanden, Verarbeitungsfaktoren anwenden.

Risikobewertung - Daten aus der Überwachung

Variabilitätsfaktor

Standard-Variabilitätsfaktoren (3, 5, 7, 10) für mittlere und große Einheiten aus überwachten Feldversuchen

- ➔ Behandlung nach vergleichbarer Anwendung (GAP), Verteilung der Werte ist bekannt = „**single lot**“
- ➔ Handelsproben sind „**mixed lots**“ mit unbekannter Verteilung der Rückstände

Ergebnis Statistik:

Standard-Variabilitätsfaktoren sind auf die Daten aus der Überwachung übertragbar.

Risikobewertung – Daten aus der Überwachung

Analytische Messunsicherheit

- ➔ Ist die analytische Messunsicherheit von 50% zum Messwert zu addieren?
- ➔ Analog der Beurteilung einer RHG-Überschreitung verfahren, d.h. sind vom Messwert 50% abzuziehen?
- ➔ Weitere Parameter, die mit Unsicherheiten behaftet sind:
ARfD, LP, U, KG, v
- ➔ Wahrer Wert möglicherweise für einen Parameter niedriger, für den anderen höher als nomineller Wert
- ➔ Unsicherheitsbetrachtung für nur einen Parameter nicht sinnvoll

Für die Risikobewertung ist der nominelle Messwert ohne analytische Messunsicherheit zu verwenden.

Beispiel 1: Fenhexamid in Erdbeeren

Rückstand: 6,2 mg/kg Fenhexamid

Rückstandsdefinition für Überwachung und Risikobewertung:

Fenhexamid

RHG : 5 mg/kg Erdbeeren

HR: 6,2 mg/kg

ARfD: n. n. (nicht notwendig), BfR 2004

Wirkstoff weist nur eine geringe akute Toxizität auf

NESTI = nicht relevant, kein akutes Risiko

- ➔ RHG nicht sicher überschritten (-50% analytische Messunsicherheit)
- ➔ Ware verkehrsfähig

Beispiel 2: Imazalil in Pomelos

Rückstand: 5,2 mg/kg Imazalil in der gesamten Frucht

Rückstandsdefinition für Überwachung und Risikobewertung: Imazalil

RHG : 5 mg/kg (Zitrusfrüchte)

ARfD: 0,05 mg/kg bw (Frauen in gebärfähigem Alter), BfR 2007

0,1 mg/kg bw (Allgemeinbevölkerung), BfR 2007

VF: 0,03

HR-P Rückstand im essbaren Anteil: $5,2 \cdot 0,03 = 0,156$ mg/kg

LP/U Pomelo ? Ersatzweise Pampelmuse LP: 358,6 g; U: 271 g

$$\text{NESTI} = \frac{[0,271(\text{U}) \cdot 0,156 (\text{HR-P}) \cdot 5(\text{v}) + [0,359-0,271](\text{LP-U}) \cdot 0,156(\text{HR-P})]}{16,15 (\text{bw})} = 0,014 \text{ mg/kg bw}$$

14% der ARfD von 0,1 mg/kg für Allgemeinbevölkerung einschl. Kinder

- ➔ RHG nicht überschritten
- ➔ ARfD nicht überschritten
- ➔ Ware verkehrsfähig

Beispiel 3: 3-Hydroxycarbofuran in Tafeltrauben

Rückstand: 0,5 mg/kg 3-Hydroxycarbofuran

Rückstandsdefinition für Überwachung und Risikobewertung:

Carbofuran und 3-Hydroxycarbofuran, ber. als Carbofuran

RHG: 0,02 mg/kg Trauben

ARfD: 0,009 mg/kg bw (Carbofuran), WHO 2002

HR: 0,466 mg/kg (als Carbofuran)

$$\text{NESTI} = \frac{211,5 \text{ (LP)} \cdot 0,466 \text{ (HR)} \cdot 5 \text{ (v)}}{16,15 \text{ (bw)}} = 0,0305 \text{ mg/kg bw}$$

340 % der ARfD

- ➔ RHG überschritten
- ➔ ARfD überschritten
- ➔ Ware nicht verkehrsfähig

Beispiel 4: Dimethoat in Äpfeln

Rückstand: 0,2 mg/kg Dimethoat; 0,02 mg/kg Omethoat

Rückstandsdefinition für Überwachung:

Dimethoat und **Omethoat**, berechnet als Dimethoat

RHG: 0,02 mg/kg

Rückstandsdefinition für Risikobewertung:

Dimethoat und **6 • Omethoat**, berechnet als Dimethoat

ARfD: 0,01 mg/kg bw (Dimethoat), BfR 2007

HR : $0,2 + (6 \cdot 0,022) = 0,332$ mg/kg

$$\text{NESTI} = \frac{[0,182 \text{ (U)} \cdot 0,332 \text{ (HR)} \cdot 7 \text{ (v)}] + [0,2348 - 0,182] \text{ (LP-U)} \cdot 0,332 \text{ (HR)}}{16,15 \text{ (bw)}} = 0,027 \text{ mg/kg bw}$$

270% der ARfD

- ➔ RHG überschritten [0,22 mg/kg]
- ➔ ARfD überschritten
- ➔ Ware nicht verkehrsfähig

Risikobewertung - Daten aus der Überwachung

Empfehlungen:

- ➔ VELS-Modell des BfR verwenden (<http://www.bfr.bund.de>)
- ➔ Rückstandsdefinition für Risikobewertung berücksichtigen
- ➔ Bei Früchten mit Schale (Zitrusfrüchte, Bananen, Ananas, Melonen) Verarbeitungsfaktoren verwenden (<http://www.bfr.bund.de>)
- ➔ Default-Variabilitätsfaktoren aus dem Zulassungsverfahren bei Mischproben verwenden
- ➔ Mit nominellem Messwert ohne Berücksichtigung der analytischen Unsicherheit rechnen

Weitere Informationen

Banasiak *et al.* Abschätzung des akuten Risikos durch Pflanzenschutzmittel-Rückstände in Lebensmitteln auf der Basis von Daten aus amtlicher Überwachung und Eigenkontrollen. J. Verbr. Lebensm. 2 (2007): 54-60

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Dr. Ursula Banasiak
Bundesinstitut für Risikobewertung
Thielallee 88-92 / D-14195 Berlin
www.bfr.bund.de
☎ 030-8412-3337
✉ ursula.banasiak@bfr.bund.de

Zulassungsverfahren: Toxikologie

Zur Ermittlung der **Wirkung (Toxizität)** werden Studien (i. d. R. Tierversuche) vorgelegt zu

- ➔ Metabolismus und Kinetik (Absorption, Verteilung, Ausscheidung)
- ➔ Akute Toxizität (oral, dermal, inhalativ), Haut-, Augenreizung, Sensibilisierung
- ➔ Subakute/subchronische Toxizität
- ➔ Erbgutschädigung
- ➔ Chronische Toxizität und Kanzerogenität
- ➔ Reproduktionstoxizität
- ➔ Neurotoxizität
- ➔ Spezielle Untersuchungen, z.B. mit Metaboliten
- ➔ ggf. Humandaten (z.B. Effekte bei beruflicher Exposition, Vergiftungsfälle, epidemiologische Studien)

Ergebnisse der toxikologischen Bewertung

- ✓ **ADI** (Aceptable Daily Intake, Menge, die der Verbraucher täglich ein Leben lang ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufnehmen kann) in mg/kg Körpergewicht
- ✓ **ARfD** (Acute Reference Dose, Menge, die der Verbraucher innerhalb eines Tages ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufnehmen kann) in mg/kg Körpergewicht

Toxikologische Grenzwerte ADI und ARfD sind bezogen auf

- ➔ den kritischsten Effekt im Tierversuch
- ➔ den NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung)
- ➔ Unsicherheitsfaktor wegen Inter- und Intra-Speziesvariabilität wird berücksichtigt (i. d. R. 100)

Zulassungsverfahren: Exposition - Rückstände

Zur Untersuchung des **Rückstandsverhaltens** werden Studien vorgelegt zu

- ➔ Metabolismus und Verteilung des Wirkstoffes in Pflanzen und Tieren
→ **Rückstandsdefinition**
- ➔ Überwachte Feldversuche an Pflanzen
→ **Rückstandskonzentration**
- ➔ Veränderung des Rückstandes bei Verarbeitung
→ **Verarbeitungsfaktor**
- ➔ Übergang von Rückständen auf Folgekulturen (Nachbau)
- ➔ Übergang von Rückständen aus dem Futter landwirtschaftlicher Nutztiere in tierische Lebensmittel

Ergebnisse der Rückstandsbewertung

- ✓ **Rückstandsdefinition**
(einerseits Überwachung, andererseits Risikobewertung)
- ✓ **Höchster Rückstand im Lebensmittel**
HR = **H**ighest **R**esidue (für Risikobewertung)
- ✓ **Typischer (mittlerer) Rückstand im Lebensmittel**
STMR = **S**upervised **T**rials **M**edian **R**esidue (für Risikobewertung)
- ✓ **Ableitung von Rückstands-Höchstgehalten**
MRL = **M**aximum **R**esidue **L**imit
(**RHG** = Rückstands-Höchstgehalt)

➔ **Risikobewertung**

➔ **Rückstands-Höchstgehaltsvorschläge für BMELV, EU**

Analytische Messunsicherheit

- ➔ Ware mit Rückständen über dem Rückstands-Höchstgehalt (RHG) ist nicht verkehrsfähig
- ➔ gerichtsfeste Beanstandung erst bei Überschreitung von $\text{RHG} + 2 \sigma$
 - σ : Vergleichsstandardabweichung,
aus EU-weitem Laborvergleich: $\sigma = 25\%$
 - $\text{RHG} + 2 \sigma$: mit 95%iger Sicherheit liegt der „wahre Wert“ dann trotz Messunsicherheit über dem Höchstgehalt

Rückstandsdefinition

In der Überwachung erfolgt die Kontrolle von Höchstgehalten, d.h. gemäß der „einfachen Rückstandsdefinition“ (i.d.R. ohne Metabolite, Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren etc.).

Die Rückstandsdefinition für die Risikobewertung ergibt sich nicht aus der Rückstands-Höchstmengenverordnung.
Nachfrage bei BVL oder BfR ist erforderlich.

Beispiel:

a) Definition für RHG

Dimethoat + Omethoat, berechnet als Dimethoat

b) Definition für Risikobewertung (akutes Risiko)

Dimethoat + **6 · Omethoat**, berechnet als Dimethoat