



Kann es durch die Mischung verschiedener Pestizid-Rückstände beim täglichen Verzehr zu gesundheitsgefährdenden Belastungen kommen?

Auf die Mischung kommt es an

Kumulative Risikobewertung nimmt weltweit eine immer größere Bedeutung in der Toxikologie ein. Das BfR arbeitet an einer Vielzahl von Projekten, wie Mischungen in Zukunft bewertet werden können.

Wenn von Paradigmenwechseln die Rede ist, findet meist ein grundlegendes Umdenken statt. In der Risikobewertung von Chemikalien habe ein Paradigmenwechsel stattgefunden, der die traditionelle Einzelsubstanz-Bewertung hinter sich lasse, schrieben BfR-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler vor einiger Zeit. Man könnte meinen, in der Toxikologie wird der Paracelsus-Satz künftig umgeschrieben: Nicht nur die Dosis, sondern auch die Aufsummierung der Dosierungen in einer Mischung, macht das Gift.

Gift- oder Todescocktail – plakative Medienbegriffe

Denn tatsächlich: In den letzten Jahren beschäftigen sich weltweit immer mehr Gremien, politische Ausschüsse und Forschungsprojekte mit der Frage, wie man die Auswirkungen von Mischungen auf Umwelt und Gesundheit künftig bewerten kann. Auch in der Öffentlichkeit wird das Thema emotional verhandelt: Chemikaliemix, Gift- oder sogar Todescocktail – mit plakativen Begriffen umschreiben Medien das Phänomen der Mehrfachrückstände. Entsprechend tief sitzt die Angst bei Verbraucherinnen und Verbrauchern: In einer vom BfR in Deutschland durchgeführten repräsentativen Wahrnehmungsstudie vermuten 80 Prozent der Befragten, dass der Einsatz mehrerer unterschiedlicher Pflanzenschutzmittel zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Lebensmittel führen kann.

Mischungseffekte sollen kein blinder Fleck sein

Zwar zeigen verschiedene aktuelle Monitoring-Projekte, dass das gesundheitliche Risiko durch Mehrfachrückstände von Pflanzenschutzmitteln unwahrscheinlich ist (s. Interview), aber das Thema bleibt auch für die Wissenschaft drängend. Denn auch wenn Mischungen schon seit Jahrzehnten wissenschaftlich analysiert und bewertet werden, das Bedürfnis nach einer zuverlässigen Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt steigt. Grund dafür ist zum einen die Vielzahl immer neuer Wirkstoffe, Zusatzstoffe, Chemikalien, Rückstände und Kontaminanten, gegenüber denen Menschen exponiert sind, verbunden mit immer verfeinerten wissenschaftlichen Nachweismethoden. Zum anderen steigt der Druck aus der Öffentlichkeit. Um wissenschaftliche Divergenzen zu vermeiden, müssen transparente und international harmonisierte Verfahren entwickelt werden. Mischungseffekte sollen kein blinder Fleck in der Risikobewertung sein.

Alle Gemische im Tierversuch zu testen, ist nicht durchführbar

Worum geht es im Einzelnen? Mischungen liegen immer dann vor, wenn ein Mensch zu einem bestimmten Zeitpunkt verschiedene Stoffe gleichzeitig aufnimmt, z. B. Rückstände, Kontaminanten oder Chemikalien, die nach der Europäischen Chemikalienverordnung REACH registriert sind. Das geschieht, wenn sogenannte *intentional mixtures*, also beabsichtigte Mischungen, wie Pflanzenschutzmittel oder Biozide, in den Verkehr gebracht werden. Aber auch *unintentional mixtures* nimmt der Körper auf. Sei es, dass verschiedene Stoffe in einem Produkt enthalten sind, z. B. mehrere Pflanzenschutzmittelrückstände in einem Apfel. Oder sei es, dass Stoffe gleichzeitig über unterschiedliche Produkte aufgenommen werden. In all diesen Fällen können Mischungseffekte auftreten. Diese sind, je nach Wirkmechanismus, unterschiedlich stark ausgeprägt. So können sich die Wirkungen von Stoffen gegenseitig potenzieren oder auch aufheben. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass sich Wirkungen in der Regel addieren, wenn die aufgenommenen Stoffe oberhalb der Wirkschwelle liegen, den gleichen Wirkmechanismus haben und zu einem relevanten Zeitpunkt vom Organismus aufgenommen wurden.

Hier beginnen die Schwierigkeiten. Es gibt zu viele *intentional mixtures*, die eine nahezu unübersehbar große Anzahl von Kombinationen ermöglichen. Diese Gemische alle im Tierversuch zu testen, wie sonst bei Einzelsubstanzen üblich, wäre sowohl ethisch nicht zu vertreten als auch praktisch nicht durchführbar. Daher arbeiten viele Forschungsprojekte, u. a. der EU-Kommission, daran, tierversuchsfreie Methoden für die kumulative Bewertung zu entwickeln, die die Effekte von Mischungen *in vitro* oder durch computergestützte Berechnungen *in silico* berechnen (s. Interview und Kasten).

Weltweit setzen Länder das Thema auf ihre Agenda

Nicht nur für die Wissenschaft, auch für den harmonisierten Vollzug von Gesetzen ergeben sich dadurch neue Herausforderungen. So schreibt z. B. die EU-Verordnung über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln vor, Kumulations- und Synergieeffekte zu berücksichtigen – sofern es von der Behörde anerkannte wissenschaftliche Methoden zur Messung solcher Effekte gibt. Doch die lagen bisher nicht vor. Deshalb werden nun auf allen Ebenen technische Leitfäden für die neuen Methoden erstellt, um eine harmonisierte

Stufe um Stufe zu einer gesicherten Bewertung

Seit März 2017 wird in Deutschland eine Methodik für die Bewertung von Kumulations- und Synergieeffekten bei der gesundheitlichen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln in den Zulassungsverfahren angewandt. Grundlage für das gestufte kumulative Bewertungsverfahren ist der sogenannte „*Hazard Quotient*“ (HQ), der für jeden einzelnen Stoff ermittelt wird. Der HQ errechnet sich aus dem Verhältnis zwischen dem relevanten gesundheitlichen Grenzwert und der geschätzten Exposition.

In einer ersten Stufe wird der HQ für alle Stoffe eines Gemisches einzeln ermittelt. Liegt der HQ jedes Stoffes unter 1, ist kein gesundheitliches Risiko für die einzelnen Bestandteile der Mischung zu erwarten. Liegt dieser bei einzelnen Stoffen über 1, wird geprüft, ob die Exposition durch geeignete Maßnahmen weiter vermindert werden kann, zum Beispiel durch das Tragen entsprechender Schutzkleidung.

Liegt der HQ für alle Komponenten unter 1, wird in einer zweiten Stufe der sogenannte „*Hazard Index*“ (HI) des Gemisches ermittelt, indem alle Gefahrenquotienten der verwendeten Stoffe addiert werden. Liegt der ermittelte Wert weiterhin unter 1, ist kein gesundheitliches Risiko durch das Gemisch zu erwarten.

Liegt der HI über 1, geht die Bewertung mit weiter verfeinerten Methoden in die dritte Stufe über. In dieser wird geprüft, ob ein gesundheitliches Risiko vorliegt, wenn eine Gruppierung der Einzelstoffe vorgenommen wird. Dazu können die einzelnen Stoffe in kumulative Bewertungsgruppen (*cumulative assessment groups*, CAGs) eingeteilt werden, die z. B. nach Effekten im gleichen Zielorgan oder nach dem gleichen Wirkmechanismus oder nach chemischer Verwandtschaft definiert sein können. Hintergrund dieser Einteilung ist die Annahme, dass sich nach gegenwärtigem Kenntnisstand nur Effekte addieren, die hinsichtlich der Zielorgane oder der Wirkmechanismen (MOA) vergleichbar sind. Auch die relative Potenz der einzelnen Stoffe soll bei der verfeinerten Bewertung berücksichtigt werden. Liegt der HI innerhalb einer CAG unter 1, ist deshalb kein gesundheitliches Risiko zu erwarten. Liegt er oberhalb des Wertes und können weder Expositionsschätzung noch Gefahrenbewertung weiter verfeinert werden, gilt das Gemisch als nicht sicher.

Das mehrstufige Verfahren hat den Vorteil, dass die ressourcenaufwendigeren Methoden zur verfeinerten Bewertung, z. B. in vergleichbaren CAGs oder MOAs, nur zum Einsatz kommen, wenn mit den ersten einfacheren Bewertungsmethoden nicht nachweisbar ist, dass kein gesundheitliches Risiko zu erwarten ist.



© Tatom/istock.com

Vorgehensweise und transparente Nachvollziehbarkeit bei der Zulassung von Produkten zu gewährleisten. Unter anderem die EFSA, die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, die Europäische Chemikalienagentur ECHA und das JRC, die Gemeinsame Forschungsstelle der Europäischen Kommission, erarbeiten solche technischen Leitfäden.

Neben der wissenschaftlichen Komplexität müssen diese technischen Leitfäden weitere Herausforderungen meistern. Sie sollen für alle Bereiche gelten, in denen Mischungen in Verkehr gebracht werden oder entstehen können. Bisher wurden Mischungen häufig nur in einem regulatorischen Bereich untersucht, z. B. als Pflanzenschutzmittel, Biozid oder Arzneimittel. Für andere Stoffe, wie Lebensmittelzusatzstoffe oder Kontaminanten, war die Bewertung von Mischungen bisher nicht klar gesetzlich reguliert. In Zukunft sollen auch diese Stoffe bei einer Bewertung von Mischungen besser berücksichtigt werden. Auch soll nicht nur die chemische Zusammensetzung eines einzelnen Produktes systematisch bei der Zulassung berücksichtigt werden, sondern auch Mehrfachrückstände im gesamten Warenkorb, den Verbraucherinnen und Verbraucher durchschnittlich zu einer gegebenen Zeit konsumieren. Und zu guter Letzt müssen die neuen Verfahren weltweit harmonisiert werden, um das kumulative Risiko für Mensch und Umwelt auch angesichts globaler Warenketten gering zu halten. Deshalb diskutieren Politik und Wissenschaft zurzeit nicht nur auf europäischer Ebene entsprechende Leitfäden, auch andere Länder weltweit sowie die Weltgesundheitsorganisation WHO und die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung OECD haben die kumulative Bewertung auf ihre Agenda genommen und stimmen ihre *Guidance Documents* mit den übrigen Behörden ab.

Deutschland wendet die kumulative Bewertung schon an

Auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des BfR sind an zahlreichen dieser internationalen Projekte beteiligt, sowohl an der wissenschaftlichen Erforschung kumulativer Effekte als auch an der Entwicklung technischer Leitfäden. Einen wichtigen Schritt bei der kumulativen Bewertung hat Deutschland in der Europäischen Uni-

on schon jetzt unternommen. Am 1. März 2017 erschien im Bundesanzeiger eine Bekanntmachung, dass Kumulations- und Synergieeffekte in der gesundheitlichen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln künftig durch das BfR berücksichtigt werden. Damit bezieht Deutschland bei der zonalen Zulassung von Pflanzenschutzmitteln eine systematische kumulative Bewertung ein.

Ein Leitfadens zur kumulativen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln wurde am BfR erarbeitet, basierend auf den internationalen Diskussionen bei EFSA und ECHA, und 2014 veröffentlicht. Seitdem wird das Verfahren am BfR angewandt, überprüft und verfeinert. Im Kern geht es darum, in einem mehrstufigen Verfahren verschiedene Wirkstoffe in einem Pflanzenschutzmittel oder in einer beantragten Tankmi-

schung kumulativ zu bewerten (s. Kasten). Dazu werden sowohl die Exposition der Anwenderinnen und Anwender als auch die akute Exposition der Verbraucherinnen und Verbraucher betrachtet, sodass die am meisten exponierten Gruppen berücksichtigt sind.

Das Ziel: Mischungen weltweit harmonisiert zu bewerten

Die Einführung der Konzepte zur kumulativen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln hat auch in anderen EU-Ländern Auswirkungen auf die Risikobewertung. Wenn Deutschland im zonalen Zulassungsverfahren bewertender Mitgliedstaat ist, wird das Verfahren grundsätzlich angewandt. Aber auch in die Bewertungsberichte anderer Länder fließt die kumulative Bewertung als

deutscher Kommentar mit ein. Durch den fachlichen Austausch zwischen den Mitgliedstaaten wurde das Konzept in den letzten Jahren einem *Peer-Review* unterzogen. Um die Praxis europaweit noch besser zu harmonisieren, werden derzeit außerdem internationale Workshops organisiert, auf denen diskutiert wird, wie Mischungen bei der Risikobewertung künftig berücksichtigt werden sollen. Das BfR veranstaltet einen solchen Workshop im November 2017 im Auftrag der Europäischen Kommission, die Französische Behörde für gesundheitlichen Verbraucher-, Umwelt- und Arbeitsschutz (ANSES) einen weiteren im Februar 2018, unter aktiver Beteiligung des BfR.

Das Ziel, Mischungen weltweit harmonisiert zu bewerten, um Mensch und Umwelt besser zu schützen, rückt damit näher. ■

Kombinationseffekte: Forschungsprojekte des BfR

Am BfR werden in verschiedenen Abteilungen mehrere interne Forschungsprojekte zu Kombinationseffekten durchgeführt. Dazu gehören u. a. Forschungsprojekte zu kumulativen Wirkungen in Pflanzenschutzmitteln und Bioziden, zu Mehrfachrückständen in Lebensmitteln, zur Expositionsschätzung sowie zu wirbeltierfreien Alternativmethoden. Darüber hinaus ist und war das BfR auch an folgenden Drittmittel-Projekten beteiligt, die zu Kombinationseffekten forschen.

EuroMix

A tiered strategy for risk assessment of mixtures of multiple chemicals

EuroMix ist ein länderübergreifendes Projekt der EU-Kommission, das die niederländische Behörde für Gesundheit und Umweltschutz RIVM koordiniert. Es zielt darauf ab, eine tierversuchsfreie experimentelle Test-Strategie zu entwickeln, um die Toxizität von Gemischen verschiedener toxikologisch relevanter Lebensmittelinhaltsstoffe, Lebensmittelkontaminanten und Pflanzenschutzmittelrückstände besser zu bestimmen. Aus den Forschungsergebnissen wird ein Leitfadens für die künftige Umsetzung einer experimentellen Test-Strategie entwickelt. Das Acht-Millionen-Euro-Projekt läuft bis Mai 2019.

Mehr erfahren:
www.euromixproject.eu

Combiomics

Analyse von Kombinationseffekten von Pestiziden *in vitro*

Combiomics war ein zweieinhalbjähriges Projekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), das im Frühling 2016 abgeschlossen wurde. In dem vom BfR koordinierten Projekt wurden mögliche Kombinationswirkungen durch Mehrfachrückstände beispielhaft anhand einer Gruppe von Fungiziden *in vitro* untersucht. Dazu wurden die molekularen Effekte der Triazole mittels *multi level omics* und prädiktiver mathematischer Modellierung untersucht. Ausgehend von den Ergebnissen wurde ein Prädiktionsmodell für Substanzkombinationen erstellt, validiert und auf Pestizide anderer Stoffgruppen bzw. weitere Substanzklassen ausgedehnt, um Kombinationseffekte künftig weitgehend ohne Tierversuche durchführbar zu machen.

Mehr erfahren:
www.bfr.bund.de > Forschung > Drittmittelprojekte > Combiomics

Combiomics 2

Auch die zweite Projektphase von Combiomics wird vom BfR koordiniert. Hier sollen erfolgreich getestete Methoden und Zelllinien in Form einer standardisierten *In-vitro*-Testbatterie validiert und in ein Standardverfahren integriert werden, das auch künftigen regulatorischen Anforderungen entspricht. Das dreijährige Projekt wird vom BMBF bis Ende 2019 gefördert.

Mehr erfahren:
www.fisaonline.de > Kombinationseffekte Pestizide



„Ziel ist die schrittweise Verbesserung der kumulativen Bewertung“

Interview mit Herrn Dr. Roland Solecki über die Forschungsaktivitäten des BfR zu Mehrfachrückständen



Dr. Roland Solecki leitet die Abteilung „Sicherheit von Pestiziden“ am BfR

Herr Solecki, bei Mehrfachrückständen von Pflanzenschutzmitteln sprechen die Medien oft von einem „Giftcocktail“. Haben Sie Erkenntnisse darüber, wie groß das gesundheitliche Risiko tatsächlich ist?

Das BfR hat dazu gemeinsam mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit einen Bericht über die kumulativen Wirkungen von Pflanzenschutzmitteln veröffentlicht. Dieser basiert auf einer Methodik der niederländischen Behörde für Gesundheit und Umweltschutz, RIVM. Hintergrund ist ein Monitoring, das über einen Zeitraum von sechs Jahren in Deutschland durchgeführt wurde. Darin wurde untersucht, welche Pflanzenschutzmittelrückstände durchschnittlich über Lebensmittel aufgenommen werden. Das Ergebnis war, dass auch unter *Worst-Case*-Annahmen für die Mischungen von Pflanzenschutzmittelrückständen ein gesundheitliches Risiko unwahrscheinlich ist. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA kam in ihrem Monitoring-Bericht von 2015 für Gesamteuropa zu einem ähnlichen Ergebnis.

Sie arbeiten unter anderem bei dem Projekt EuroMix mit. Worum geht es dabei? Es handelt sich um ein großes Forschungsprojekt der EU-Kommission zur kumulativen Bewertung von Mischungen im Rahmen von Horizon 2020, dem Rahmenprogramm der Europäischen Union für Forschung und Innovation. Das Projekt hat zum Ziel, neue Bewertungsmethoden für Mischungseffekte zu erarbeiten, besonders auch im Hinblick auf Alternativen zu Tierversuchen, innovative Wege der Expositionsschätzung und Modellierung von kumulativen Risiken. Dabei geht es nicht nur um Pflanzenschutzmittel, sondern auch um Lebensmittelzusatzstoffe und andere Chemikalien.

Wie ist das BfR da in EuroMix eingebunden?

Vom BfR arbeiten sowohl die Abteilung Sicherheit von Pestiziden als auch die Abteilung für Lebensmittelsicherheit am EuroMix-Projekt mit. Während die von mir geleitete Abteilung für die regulative Bewertung eingebunden ist, werden in der Abteilung Lebensmittelsicherheit experimentelle Arbeiten, unter anderem zur Lebertoxizität durchgeführt, in denen auch Kombinationen von Pestiziden mit anderen Lebensmittelinhaltsstoffen geprüft werden.

Woran forschen Sie im EuroMix-Projekt?

Wir haben zunächst recherchiert, welche gesetzlichen Anforderungen bestehen und wie unterschiedliche Behörden weltweit

„**Bei den kumulativen Risiken geht es nicht nur um Pflanzenschutzmittel, sondern auch um Lebensmittelzusatzstoffe und andere Chemikalien.**

Mischungseffekte bewerten. Und wir haben Forschungen zu Mischungen durchgeführt, die bestimmte adverse Effekte auf die Leber verursachen. Dabei wurden bestimmte Schlüsselemente untersucht, um daraus ein Konzept für die Bewertung zu erarbeiten. Jetzt werden die Omics-Untersuchungen und andere alternative Prüfverfahren noch durch Tierversuche ergänzt, sodass wir auch am Gesamtorganismus die Effekte überprüfen können. Gleichzeitig werden die statistischen Hilfsmittel und die anderen elektronisch basierten Tools weiterentwickelt. Außerdem folgen noch weitere Studien zur Exposition. Die finalen Ergebnisse liegen am Ende des Projekts, im Jahr 2019, vor.

In welche weiteren europäischen Aktivitäten ist das BfR eingebunden?

Die EFSA hat bereits einige Ansätze zur Bewertung der kombinierten Exposition gegenüber mehreren Pestiziden und Kontaminanten bei Menschen sowie mehreren Pestiziden bei Bienen entwickelt. Derzeit ist die EFSA damit befasst, neue Ansätze und Instrumente zur Harmonisierung der Bewertung von Risiken für Mensch und Umwelt zu erarbeiten, die von der Exposition gegenüber mehreren chemischen Stoffen in der Lebensmittelkette ausgehen. Ich bin derzeit Mitglied einer Arbeitsgruppe von Sachverständigen, die der Wissenschaftliche Ausschuss der EFSA eingerichtet hat, um Leitlinien im Hinblick auf die kombinierte Exposition gegenüber mehreren chemischen Stoffen zu entwickeln. Diese Initiative unter dem Namen „MixTox“ wird 2018 den Leitfaden in einer öffentlichen Konsultation diskutieren.

Bei dieser Vielzahl an Aktivitäten: Welches Ziel haben Sie persönlich vor Augen?

Das Ziel ist die schrittweise Verbesserung der kumulativen Bewertung von Stoffen in der gesundheitlichen Risikocharakterisierung und deren harmonisierte Implementierung in den gesetzlichen Verfahren. Dies wird noch einige Zeit in Anspruch nehmen.

■