

## Mehrfachrückstände von Pflanzenschutzmitteln in Lebensmitteln

Teil I

Darstellung der Problematik  
aus Sicht der Behörden

09.11.2005

## **Gesundheitliche Bewertung von Mehrfachrückständen**

11:30 - 12:00

Dr. Rudolf Pfeil

BfR, Berlin

## Gesundheitliche Bewertung von Mehrfachrückständen

Dr. Rudolf Pfeil  
Bundesinstitut für Risikobewertung

---

Gemische von chemischen Stoffen, die sich im einfachsten Fall gegenseitig nicht beeinflussen, zeigen entweder jeweils verschiedene (unabhängige) Wirkungen oder gemeinsame (additive) Wirkungen. Im Unterschied dazu kann es bei Mischungen von Stoffen mit gegenseitiger Beeinflussung zu Kombinationseffekten kommen, die kleiner oder größer als die für additives Verhalten zu erwartenden Wirkungen sind. Die gebräuchlichsten Konzepte für die Risikobewertung von Mischungen chemischer Stoffe können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Für Mischungen von chemischen Stoffen mit **ähnlicher Wirkung**, d.h. mit gleichem Wirkungsmechanismus, ist das Konzept der **Dosis-Additivität** die verbreitetste Methode für die Risikoabschätzung. Dabei wird angenommen, dass alle Stoffe in der Mischung in gleicher Weise wirken und sich nur in ihrer Potenz und damit auch in der Form der Dosis-Wirkungsbeziehungen unterscheiden. Damit wird es möglich, den Gesamteffekt durch die Summation der relativen Dosen und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Potenz der einzelnen Stoffe ("toxische Äquivalenzfaktoren") zu bestimmen. Dieses Konzept wird seit einigen Jahren in den USA für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe aus der Gruppe der Phosphorsäureester verwendet, die als gemeinsamen Wirkungsmechanismus die Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase zeigen. Für eine weitere Gruppe von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen (N-Methyl-Carbamate), die ebenfalls als gemeinsamen Wirkungsmechanismus die Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase aufweisen, wird gegenwärtig in den USA das Konzept für eine kumulative Bewertung vorbereitet.

2. Für Mischungen von chemischen Stoffen mit **unabhängiger Wirkung** ist das Konzept der **Effekt-Additivität** für die Risikoabschätzung anzuwenden. Für diese Stoffe sind in aller Regel sowohl die Wirkungsmechanismen als auch die Zielorgane verschieden. Aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Kombinationen von chemischen Stoffen mit unabhängiger Wirkung kann der Schluss gezogen werden, dass die gleichzeitige Gabe dieser Stoffe keine erhöhte Gefährdung darstellt, wenn die verabreichten Dosen der einzelnen Stoffe dem jeweiligen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) entsprechen oder niedriger sind. In diesem Fall wird das Gefährdungspotential der Mischung durch den Stoff mit dem geringsten Unterschied zwischen der Dosis in der Mischung und der Dosis mit erkennbarer schädlicher Wirkung (LOAEL; Lowest Observed Adverse Effect Level) bestimmt, d.h. das Gesamtrisiko der Mischung wird durch das Risiko des "gefährlichsten" einzelnen Stoffes in der Mischung charakterisiert. Dieses Konzept ist nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand für die Mehrzahl der Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe anzuwenden.

3. Für Mischungen von chemischen Stoffen mit gegenseitiger Beeinflussung (**Wechselwirkung**) ist davon auszugehen, dass die Kombinationseffekte stärker (**Synergismus**, Potenzierung) oder schwächer (**Antagonismus**, Hemmung) als die bei Additivität zu erwartenden Wirkungen sind. Der einer Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus kann toxikokinetischer und/oder toxikodynamischer Natur sein.

Zu einer akzeptablen Analyse von Kombinationseffekten gehört die Erstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen für jede einzelne Substanz und die Analyse einer größeren Zahl von Kombinationen in verschiedenen Dosisbereichen. Dabei können Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen nicht ohne weiteres auf die Situation *in vivo* übertragen werden, sondern sie müssen durch Resultate aus geeigneten In-vivo-Untersuchungen gestützt werden. Zahlreiche tierexperimentelle Studien mit Mischungen verschiedener chemischer Stoffe haben gezeigt, dass toxische Effekte durch Kombinationswirkungen nur bei Dosen oberhalb des NOAEL der Einzelsubstanzen nachweisbar sind. Wenn die Dosen der einzelnen Substanzen jedoch deutlich unterhalb des NOAEL liegen, ist mit keiner nachweisbaren additiven, synergistischen oder antagonistischen Wirkung zu rechnen.

Im Rahmen der Zulassung nach dem Pflanzenschutzgesetz und der Festsetzung von Rückstands-Höchstmengen nach dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz wird für alle Pflanzenschutzmittel experimentell eine Schwellendosis ermittelt, unterhalb derer keine biologische Wirkung mehr erkannt werden kann. Es ist daher möglich abzuschätzen, in welchem Dosisbereich diese Stoffe wirkungslos sind, selbst wenn mehrere Stoffe gleichzeitig als Rückstände auf Lebensmitteln vorhanden sein sollten. Da die Höchstmengen nicht in Höhe des toxikologischen Grenzwertes festgesetzt werden, sondern nur so hoch, wie es aufgrund der Rückstandssituation bei guter landwirtschaftlicher Praxis erforderlich ist, liegen zwischen den festgelegten Höchstmengen und den im Tierversuch ermittelten Dosen mit biologischer Wirkung in der Regel zwei- bis dreistellige Sicherheitsspannen. Es ist somit aus wissenschaftlicher Sicht nicht wahrscheinlich, dass gesundheitliche Gefährdungen des Verbrauchers durch additive oder synergistische (überadditive) Wirkungen von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in Lebensmitteln eintreten können.

Es muss jedoch betont werden, dass systematische wissenschaftliche Ansätze zur Prüfung der Kombinationswirkungen für die Mehrzahl der Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe bisher nicht vorliegen. Eine ungezielte Überprüfung aller denkbaren Kombinationen von chemischen Stoffen in Lebensmitteln (z.B. Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel, Lebensmittel-Zusatzstoffe, Umweltchemikalien) würde neben enormen Kosten kaum praktisch verwendbare Ergebnisse zeitigen. Es ist deshalb erforderlich, Konzepte für eine zielgerichtete Prüfstrategie zu entwickeln, die sowohl die toxikologischen Eigenschaften als auch die aus der vorgesehenen Anwendung zu erwartenden Kombinationen der betreffenden Stoffe berücksichtigt.

#### Literatur

- Boon PE, van Klaveren JD: Cumulative exposure to acetylcholinesterase inhibiting compounds in the Dutch population and young children. Toxic equivalency approach with acephate and phosmet as index compounds. RIKILT - Institute of Food Safety, Wageningen, The Netherlands, Report 2003.003, January 2003
- Carpy SA, Kobel W, Doe J: Health risk of low-dose pesticide mixtures: a review of the 1985-1998 literature on combination toxicology and health risk assessment. J Toxicol Environ Health, Part B, 3:1-25, 2000
- Cassee FR, Groten JP, van Bladeren PJ, Feron VJ: Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. Crit Rev Toxicol 28:73-101, 1998
- Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment: Risk assessment of mixtures of pesticides and similar substances. UK, September 2002
- Groten JP: Mixtures and interactions. Food Chem Toxicol 38 (Suppl 1):S65-S71, 2000
- Groten JP, Cassee FR, van Bladeren PJ, de Rosa CT, Feron VJ, Sühnel J: Mischungen chemischer Stoffe. In: Marquardt H, Schäfer S (Hrsg) Lehrbuch der Toxikologie, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 287-302, 2004
- Groten JP, Schoen ED, van Bladeren PJ, Kuper CF, Van Zorge JA, Feron VJ: Subacute toxicity of a mixture of nine chemicals in rats: detecting interactive effects with a fractionated two-level factorial design. Fundam Appl Toxicol 36:15-29, 1997

Health Council of the Netherlands: Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. Health Council of the Netherlands, The Hague, 2002; publication no. 2002/05

US EPA: Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity. Office of Pesticide Programs, US Environmental Protection Agency, Washington, D.C. 20460, January 14, 2002

# Gesundheitliche Bewertung von Mehrfachrückständen

Rudolf Pfeil

## Übersicht

- **Einleitung**
- **Toxikologische Grundlagen**
  - Gefahren-Identifizierung/-Charakterisierung
  - Ableitung von Grenzwerten
- **Bewertungskonzepte**
  - Ähnliche Wirkungen
  - Unähnliche/unabhängige Wirkungen
  - Wechselwirkungen
- **Optionen für weiteres Vorgehen**
- **Schlussfolgerungen**

## Einleitung

- **Toxizitätsprüfungen** für werden im Rahmen des Zulassungsverfahrens grundsätzlich für den **einzelnen Pestizid-Wirkstoff** durchgeführt
- Die für die Risikobewertung verwendeten **Grenzwerte** (ADI, ARfD) werden in aller Regel für den **einzelnen Pestizid-Wirkstoff** abgeleitet
- Der **Verbraucher** ist in der Realität jedoch immer gegenüber **mehreren Pestizid-Wirkstoffen** in/auf Lebensmitteln exponiert
- **Kann das Risiko für den Verbraucher auf der Basis der Kenntnisse für Einzelstoffe adäquat bewertet werden ?**

## Toxikologische Grundlagen (1) Daten für Pestizid-Wirkstoffe (Richtlinie 91/414/EWG)

- **Kinetik** (Absorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung)
- **Akute Toxizität** (oral, dermal, inhalativ)  
Hautreizung, Augenreizung, Sensibilisierung
- **Subakute/subchronische Toxizität**
- **Genotoxizität** (in vitro, in vivo)
- **Chronische Toxizität** und **Kanzerogenität**
- **Reproduktionstoxizität** (Mehrgenerationenstudien, Entwicklungstoxizität)
- **Neurotoxizität** (akut, subchronisch); verzögerte Neurotoxizität
- **Spezielle Untersuchungen** (Toxizität von Metaboliten; endokrine Wirkungen; Immuntoxizität)
- **Humandaten** (Effekte bei beruflicher Exposition; Vergiftungsfälle; epidemiologische Studien)

## Toxikologische Grundlagen (2) Gefahren-Identifizierung, Dosis-Wirkungsbeziehungen

- **Toxisches Wirkprofil**  
Zielorgan (lokaler / systemischer Effekt)  
Wirkungsmechanismus
- **Kritischer Effekt**  
akuter / chronischer Effekt  
reversibler / irreversibler Effekt  
Schwellenwert
- **Relevante bzw. empfindlichste Spezies**  
Speziesunterschiede (qualitativ, quantitativ)  
Extrapolation auf den Menschen möglich ?
- **Dosis-Wirkungsbeziehungen**  
Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve  
LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)  
NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)  
BMD (Benchmark Dose; z.B. 5% oder 10%)

## Toxikologische Grundlagen (3) Ableitung von Referenzdosen ("Grenzwerten")

- **Referenzdosis = NOAEL / "Unsicherheitsfaktor"**  
Unsicherheitsfaktor: üblicherweise 100 (d.h. 10 x 10)
- Unsicherheitsfaktor für **Interspezies-Differenz**  
**2,5** (Toxikodynamik) x **4,0** (Toxikokinetik)
- Unsicherheitsfaktor für **Intraspezies-Differenz**  
**3,2** (Toxikodynamik) x **3,2** (Toxikokinetik)
- Eventueller zusätzlicher Unsicherheitsfaktor
  - 1-10 (z.B. Kanzerogenität, Mutagenität, Teratogenität)
  - 1-10 (z.B. Extrapolation LOAEL ==> NOAEL)
  - 1-10 (z.B. Qualität, Vollständigkeit der Daten)

## Toxikologische Grundlagen (4) Acceptable Daily Intake (ADI), Acute Reference Dose (ARfD)

- **"Acceptable daily intake:** *The daily dosage of a chemical which, during an **entire lifetime**, appears to be without appreciable risk on the basis of all the facts known at the time. 'Without appreciable risk' is taken to mean the practical certainty that injury will not result even after a lifetime of exposure. The acceptable daily intake is expressed in milligrams of the chemical, as it appears in the food, per kilogram of body weight (mg/kg/day)."*  
(FAO/WHO JMPR, 1962)
  
- **"The ARfD** of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking-water, normally expressed on a body-weight basis, that can be ingested in a period of **24 h or less**, without appreciable health risk to the consumer, on the basis of all the known facts at the time of evaluation."  
(FAO/WHO JMPR, 2002)

## Konzepte zur Bewertung von Kombinationswirkungen Übersicht

- Einfach **ähnliche Wirkung** (*simple similar action*)  
(*simple joint action, concentration/dose addition*)
  
- Einfach **unähnliche Wirkung** (*simple dissimilar action*)  
(*simple independent action, independent joint action, effect/response addition*)
  
- **Wechselwirkung** (*interaction*)
  - *synergism, potentiation, supra-additivity*
  - *antagonism, sub-additivity, inhibition*

*Bliss, 1939: Ann Appl Biol 26:585-615*

*UK, 2002: Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances*

*DK, 2003: Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures*

*Groten et al., 2004: Mischungen chemischer Stoffe/Lehrbuch der Toxikologie*



## Stoffe mit ähnlicher Wirkung

- Die Einzelkomponenten der Mischung wirken im einfachsten Fall in gleicher Weise und beeinflussen sich gegenseitig nicht
- Die Stoffe haben in der Regel folgende Gemeinsamkeiten:
  - gleicher **kritischer Effekt**
  - gleicher **Wirkungsmechanismus** (gleiches **molekulares Target** im selben **Zielorgan**)
- Konsequenz: **Dosis-Additivität**
- Der Kombinationseffekt ergibt sich aus der **Summe der relativen Dosen** (d.h. unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Potenz) der einzelnen Stoffe in der Mischung

## Stoffe mit ähnlicher Wirkung (und gleichem Wirkungsmechanismus)

- **Organophosphate** (Insektizide)  
Effekt: Neurotoxizität (ChE-Hemmung; langsam/nicht reversibel)
- **N-methyl-Carbamate** (Insektizide)  
Effekt: Neurotoxizität (ChE-Hemmung; schnell reversibel)
- **Pyrethroide** [Insektizide]  
Effekt: Neurotoxizität (verlängerte Öffnung der Na<sup>+</sup>-Kanäle)
- **Ethylen-bis-Dithiocarbamate** (Fungizide)  
Effekt: Thyreostase (Hemmung der T4-Synthese durch ETU)
- **Methyl-Benzimidazol-Carbamate** (Fungizide)  
Effekt: Mutagenität, Reproduktionstoxizität (Mitosehemmung)

## Konzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (1) Summen-Höchstmengen, Gruppen-ADI

### Summen-Höchstmengen (RHmV)

- Dithiocarbamate
- Azocyclotin/Cyhexatin
- Benomyl/Carbendazim/Thiophanat-methyl
- Captan/Folpet
- Dazomet/Metam-Natrium/MITC
- Diuron/Linuron/Neburon

### Gruppen-ADI (WHO)

- Ethylen-bis-Dithiocarbamate: Mancozeb/Maneb/Metiram/Zineb
- Dimethyl-Dithiocarbamate: Ferbam/Ziram

## Konzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (2) Hazard Index

- Für die einzelnen Stoffe in der Mischung werden "**Hazard-Quotienten**" errechnet und dann addiert.
- $HI = (D_A/RfD_A) + (D_B/RfD_B) + (D_C/RfD_C) + \dots$
- "*The assumption of dose addition is most clearly **justified** when the **mechanisms of action** of the compounds under consideration are known to be the **same**.*"
- "*Dose addition for **dissimilar effects** does **not** have strong **scientific support**, and, if done, should be justified on a case-by-case basis in terms of biological plausability.*"

(US EPA, 1986: Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures)

## Konzept für Stoffe mit ähnlicher Wirkung: (3) Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren

### Beispiel: Summenbewertung von Organophosphaten

- **Toxikologischer Endpunkt**

- Ideal: ChE-Hemmung (Gehirn)
- Geeignet: ChE-Hemmung (Erythrozyten)
- Nicht geeignet: ChE-Hemmung (Plasma); andere Effekte

- **Ausgangspunkt** in der Dosis-Wirkungsbeziehung:

- Ideal: PBTK (physiologically based toxicokinetic) modelling
- Gut geeignet: Benchmark-Dosis ( $BMD_{05}$ ,  $BMD_{10}$ )
- Weniger gut geeignet: NOAEL, LOAEL
- Nicht geeignet: Grenzwerte (ADI, ARfD)

## Summenbewertung von Organophosphaten in DE (1) (LMU Oldenburg / BGA, 1993-1996)

- Die **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren** wurden auf der Basis der "No Observed Adverse Effect Level" ermittelt, die zur Ableitung der ADI-Werte dienen
- Als **Summenhöchstmenge** wurde das höchste Produkt aus Rückstands-Höchstmenge und Äquivalenzfaktor definiert
- Die **Wirkstoff-Äquivalente** (Produkte aus den nachgewiesenen Rückstandsmengen und den Äquivalenzfaktoren) wurden für jede Probe mit Mehrfachrückständen addiert

### Summenbewertung von Organophosphaten in DE (2) (LMU Oldenburg, 1993-1996)

- In Niedersachsen (1983-1993) wurden in 806 Proben von Zitrusfrüchten 1301 Organophosphatbefunde (1,6 Wirkstoffe/Probe) nachgewiesen
- Insgesamt wurden 34 Wirkstoffe nachgewiesen
- Mehrfachrückstände kamen in 355 von 806 Proben (44 %) vor
- Anzahl der Wirkstoffe pro Probe:
 

1 Wirkstoff:	451 Proben
2 Wirkstoffe:	243 Proben
3 Wirkstoffe:	89 Proben
4 Wirkstoffe:	19 Proben
5 Wirkstoffe:	3 Proben
6 Wirkstoffe:	1 Probe

### Summenbewertung von Organophosphaten in DE (3) (LMU Oldenburg, 1993-1996)

- **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren** einiger Wirkstoffe

<i><b>Wirkstoff</b></i>	<i><b>RHm</b></i>	<i><b>Äq-Faktor</b></i>	<i><b>Wirkstoff-Äq</b></i>
Acephat	0,02	0,166	0,0033
Bromophos	0,1	0,0125	0,0013
Fenthion	1,0	2,5	<b>2,5*</b>
Methidathion	2,0	0,5	1,0
Monocrotophos	0,05	<b>10,0</b>	0,5
<b>Parathion</b>	0,5	<b>1,0</b>	0,5
Phosmet	0,01	0,025	0,0003
Sulfotepp	0,1	5,0	0,5
Tolclofos-methyl	0,1	<b>0.0083</b>	0,0001

\* Summenhöchstmenge

### Summenbewertung von Organophosphaten in DE (4) (LMU Oldenburg, 1993-1996)

- **Beispiel** für einen Rückstandsbefund

<i>Wirkstoff</i>	<i>RHm</i>	<i>Befund</i>	<i>Äq-Faktor</i>	<i>Wirkstoff-Äq</i>
Chlorpyrifos	0,3	0,167 [1,5]	0,5	0,0835 [0,75]
Diazinon	0,5	0,023	2,5	0,0575
Ethion	2,0	0,555	0,25	0,1388
Methidathion	2,0	0,525	0,5	0,2625
Summe				0,5423 [1,2088]

Ergebnis: Die Summe der Produkte ist kleiner als die Summenhöchstmenge für Zitronen (2,5)

### Summenbewertung von Organophosphaten in DE (5) (LMU Oldenburg, 1996)

- Im Rahmen des Forschungsvorhabens "**Bundesweites Lebensmittel-Monitoring**" wurden 382 Proben mit Mehrfachbefunden an Organophosphaten ausgewertet

- **Ergebnis**

==> In keinem Fall wurden die Summenhöchstmengen überschritten

==> Bei 95 % der Proben wurden die Summenhöchstmengen zu weniger als 10 % und bei nur einer Probe zu maximal 63 % ausgeschöpft

## USA: Cumulative Risk Assessment (1)

- **Food Quality Protection Act, 1996**

When setting tolerances for a pesticide chemical residue, the Administrator shall consider

*“..... available information concerning the **cumulative effects** on infants and children of such residues and other substances that have a **common mechanism of toxicity** ...“*

## USA: Cumulative Risk Assessment (2) Organophosphorus Pesticides

- **Selected endpoint**
  - Brain ChE inhibition (female rat)
  - BMD<sub>10</sub> for oral route
  - Studies of a duration of 21 days or greater
- **Index chemical**
  - Methamidophos
- **Relative Potency Factor** (oral route)
  - Malathion (0.0003)
  - Methamidophos (1.0)
  - Dicrotophos (1.93)

*(US EPA: Revised OP Cumulative Risk Assessment - 6/11/02)*

### Vergleich der Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren (BGA, 1994 / US EPA, 2002)

• <i>Wirkstoff</i>	<i>Äq-Faktor DE</i>	<i>Äq-Faktor US</i>
Acephat	0,166	0,08
Azinphos-methyl	0,10	0,10
Dicrotophos	---	1,91
<i>Fenthion</i>	2,5	0,33
<i>Malathion</i>	0,025	0,0003
Methamidophos	1,25	<b>1,0</b>
Methidathion	0,5	0,32
Parathion	<b>1,0</b>	---
Parathion-methyl	0,25	0,12
Omethoat	1,67	0,93
Oxydemeton-methyl	1,67	0,86
Phosmet	0,025	0,02
Terbufos	2,5	0,85

### Cumulative Exposure to Organophosphate Pesticides (Duggan et al., Regul Toxicol Pharmacol 37:382, 2003)

<i>Pesticide</i>	<i>Diet*</i>	<i>Water*</i>	<i>Residential*</i>	<i>Total*</i>
Acephate	0.089	0.024	1.06	1.18
Azinphos-methyl	<b>0.195</b>	0.125		0.32
Chlorpyrifos	0.001	0.116	0.18	0.297
Diazinon	0.02	0.0952	0.0036	0.119
Dichlorvos	0.002	0.00104	2.2	2.20
Disulfoton	0.003	0.0211	<b>16.5</b>	16.5
Fenthion	0.094	0.00329	1.5	1.60
Malathion	0.191	1.67	0.81	2.67
Naled	0.032	0.0173	0.017	0.0663
Tetrachlorvinphos	0.1		0.12	0.22
Trichlorfon	0.025	<b>2.61</b>	1.3	3.94
<b>Total</b>	<b>0.75</b>	<b>4.68</b>	<b>23.69</b>	<b>29.11</b>
<i>Total (n=23-25)</i>	1.167	5.99		
	<b>(0.31)**</b>			

\* [ $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ ]

\*\* corrected for toxic potency

## Stoffe mit unähnlicher Wirkung

- Die Einzelkomponenten der Mischung wirken im einfachsten Fall in unterschiedlicher Weise und beeinflussen sich gegenseitig nicht
- Die Stoffe haben in der Regel:
  - unterschiedliche **kritische Effekte**
  - unterschiedliche **Zielorgane**
  - unterschiedliche **Wirkungsmechanismen** (unterschiedliche molekulare Targets)
- Konsequenz: **Effekt-Additivität**
- $E^{AB} \dots (d_A, d_B, \dots) = E^A(d_A) + E^B(d_B) + \dots$

## Stoffe mit Wechselwirkungen

- Der einer Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus kann physiko-chemischer, toxikokinetischer und/oder toxikodynamischer Natur sein
- **Physiko-chemische Interaktion**
  - z.B. Komplexbildung mit Mineralstoffen
- **Toxikokinetische Interaktion**
  - Absorption, Verteilung, Ausscheidung
  - Metabolismus (Enzyminduktion, Enzymhemmung)
- **Toxikodynamische Interaktion**
  - Rezeptorbindung



## Stoffe mit Wechselwirkungen

### Synkanzerogenese

- Zusammenwirken mehrerer Solitärkanzerogene. Die Wirkungen der Einzelkomponenten verhalten sich additiv oder überadditiv. Die zeitliche Reihenfolge der Exposition spielt für das Auftreten der synergistischen Wirkung keine Rolle, sie kann jedoch für das Ausmaß der Synergie von Bedeutung sein
- Beispiel: Induktion von Lungentumoren durch PAKs: [Benzo(a)pyren, Benzo(b)fluoranthren, Dibenzo(a,h)anthracen, 5-Methylchrysen, Cyclopenta(c,d)pyren].
  - ==> über-additive Wirkung bei niedriger Dosis
  - ==> unter-additive Wirkung bei hoher Dosis(Nesnow et al., *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 6:1337-1346)

## Stoffe mit unähnlicher Wirkung / Wechselwirkung: Erkenntnisse aus In-vivo-Studien

- **Kombinationswirkungen** von Stoffen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, die bei deutlich **toxischen Dosen** nachzuweisen sind, erlauben keine Aussage über Art und Stärke der Effekte bei nicht-toxischen Dosen.
- Gemische von Stoffen mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** zeigen **allenfalls partielle Additivität** der Effekte, wenn die Dosen der einzelnen Stoffe dem jeweiligen **NOAEL** entsprechen.
- Gemische von Stoffen mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** zeigen **keine Additivität oder Potenzierung** der Effekte, wenn die Dosen der einzelnen Stoffe **unterhalb** des jeweiligen **NOAEL** liegen.

## Konzepte für Stoffe mit unähnlicher Wirkung (1) "Höchstmengen-Ausschöpfung"

- **Greenpeace: Ausschöpfung der EU-Höchstmengen**  
*"Für jeden einzelnen Pestizidwirkstoff wird berechnet, zu welchem prozentualen Anteil die geltende EU-Höchstmenge ausgeschöpft wird. Bei Mehrfachrückständen werden diese Prozent-Punkte addiert. Liegt der Gesamtwert über 100%, gilt der Summengrenzwert als überschritten".*
- **Grundsatz**  
Höchstmengen werden so niedrig festgesetzt, wie es die Erfordernisse des praktischen Pflanzenschutzes erlauben, keinesfalls höher als es mit dem Schutz der menschlichen Gesundheit vereinbar ist.
- **Die Höchstmengen-Ausschöpfung ist kein Maß für das gesundheitliche Risiko**

## Konzepte für Stoffe mit unähnlicher Wirkung (2) Hazard Index

- Für Stoffe mit unähnlicherer Wirkung wird von einigen Organisationen der **Hazard Index** (HI) als Bewertungskonzept vorgeschlagen:

$$HI = (D_A/RfD_A) + (D_B/RfD_B) + (D_C/RfD_C) + \dots$$

- **Greenpeace: Ausschöpfung des ADI**  
*"Für jeden einzelnen Pestizidwirkstoff wird berechnet, zu welchem prozentualen Anteil der Wert für die "Chronische Toxizität" ausgeschöpft wird. Bei Mehrfachrückständen werden diese Prozent-Punkte addiert. Liegt der Gesamtwert über 100%, gilt der Summengrenzwert als überschritten".*

## Sicherheitsfaktoren (SF) für ADI-Werte der WHO

Wirkstoff	ADI	Jahr	SF	Studie
Methomyl	0,02	2001	5	Human/akut
Chlorpyrifos	0,01	1999	10	Human/9 Tage
Mevinphos	0,0008	1996	20	Human/30 Tage
Abamectin	0,002	1997	50	Ratte/Multigen.
Azinphos-methyl	0,005	1991	100	Ratte/Multigen.
Dicloran	0,01	1998	200	Hund/2 Jahre
Chlorpropham	0,03	2000	300	Ratte/90 Tage
Dimethoate	0,002	1996	500	Ratte/Multigen.
Ziram	0,003	1996	1000	Ratte/2 Jahre
Carbaryl	0,008	2001	2000	Maus/Kanzerogen.

## Optionen für weiteres Vorgehen (1) Stoffe mit ähnlicher Wirkung

- **Organophosphate und Carbamate**

1. Kumulative **chronische** Risikobewertung:  
Verwendung der Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren der US EPA

*==> kurzfristig umsetzbare Option*

2. Kumulative **akute** Risikobewertung :  
Geeignete Daten (Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren) müssen  
tierexperimentell ermittelt werden

*==> mittelfristig umsetzbare Option*

## Optionen für weiteres Vorgehen (2) Stoffe mit ähnlicher Wirkung

- **Pyrethroide** (Insektizide)  
Effekt: Neurotoxizität (verlängerte Öffnung der Na<sup>+</sup>-Kanäle)
  - (Typ I-Pyrethroide: Tremor)
  - (Typ II-Pyrethroide: Choreoathetose, Salivation)
- **Dicarboximide** (Fungizide)  
Effekt: Reproduktionstoxizität (antiandrogene Wirkung)
  - Vinclozolin, Procymidon: Bindung an Androgenrezeptor
  - Iprodion: Hemmung der Androgensekretion

*Zusätzliche Daten erforderlich: -**Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren***

## Optionen für weiteres Vorgehen (3) Stoffe mit teilweise ähnlicher Wirkung

- **Harnstoffe** (Herbizide)  
Effekt: Methämoglobinbildung, Hämolyse
- **Benzoylharnstoffe** (Insektizide)  
Effekt: Methämoglobinbildung, Hämolyse
- **1,3,5-Triazine** (Herbizide)  
Effekt: Kanzerogenität (endokrine Wirkung)
- **1,2,4-Triazole** (Fungizide)  
Effekt: Reproduktionstoxizität (endokrine Wirkung)

*Zusätzliche Daten erforderlich: - **Wirkungsmechanismus**  
- **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren***

## Optionen für weiteres Vorgehen (4) Stoffe mit unähnlicher Wirkung

- **Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe:**

*“MAK-Werte für Gemische mehrerer Arbeitsstoffe können wegen der in der Regel sehr unterschiedlichen Wirkungskriterien der einzelnen Komponenten mit einfachen Rechenansätzen nicht befriedigend ermittelt werden; sie können z.Z. nur durch spezielle, d.h auf die betreffenden Stoffe abgestellte toxikologische Erwägungen oder Untersuchungen abgeschätzt bzw. angesetzt werden.“*

(DFG: MAK- und BAT-Werte-Liste 2005, S. 15)

## Schlussfolgerungen (1)

- Für Stoffe mit **gleichem Wirkungsmechanismus** ist eine **kumulative Risikobewertung** wissenschaftlich zu begründen, da für diese Stoffe additive Wirkungen im gesamten Dosisbereich anzunehmen sind.
- Die kumulative Risikobewertung sollte auf der Basis von **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren** unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungsbeziehungen erfolgen.
- Nur für **Organophosphate** und **Carbamate** liegen derzeit ausreichende Daten (**Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren**) für eine kumulative chronische Risikobewertung vor.

## Schlussfolgerungen (2)

- Um Kombinationswirkungen für weitere Pestizide mit gleichem Wirkungsmechanismus auf der Grundlage wissenschaftlicher Kriterien bewerten zu können, sind zusätzliche **In-vivo-Untersuchungen** erforderlich:
  - zur Identifizierung des **Wirkungsmechanismus**
  - zur Ableitung der **Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren**.
- Toxizitäts-Äquivalenzfaktoren, die aus In-vitro-Untersuchungen abgeleitet wurden, können nicht auf In-vivo-Verhältnisse übertragen werden.

## Schlussfolgerungen (3)

- Für Stoffe mit **unterschiedlichem Wirkungsmechanismus** ist eine **kumulative Risikobewertung** unter Verwendung einfacher Rechenansätze wissenschaftlich **nicht** zu begründen, da für diese Stoffe bei Exposition im **Verbraucher-relevanten Dosisbereich** keine additiven oder über-additiven Wirkungen anzunehmen sind.
- Für Kombinationswirkungen von **Stoffen mit unähnlicher Wirkung** wird das Gesamtrisiko durch das Risiko des "gefährlichsten" einzelnen Stoffes in der Mischung bestimmt.
- Eine umfassende gesundheitliche Risikobewertung müsste auch Kombinationswirkungen durch **andere Rückstände in Lebensmitteln** (z.B. Tierarzneimittel, Zusatzstoffe, Kontaminaten) berücksichtigen.

## **DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT**

Rudolf Pfeil

Bundesinstitut für Risikobewertung  
Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin  
Tel. 0 30 - 84 12 - 0 • Fax 0 30 - 84 12 - 47 41  
[bfr@bfr.bund.de](mailto:bfr@bfr.bund.de) • [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)