

Umweltbundesamt, Berlin*), Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin**) und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Braunschweig***)

Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens für Pflanzenschutzmittel

Assessment of the Relevance of Metabolites in Groundwater in the Context of National Authorisation Procedure of Plant Protection Products

Britta Michalski*), Bernd Stein*), Lars Niemann**), Rudolf Pfeil**) und Ralf Fischer***)

Zusammenfassung

Pflanzenschutzmittel werden nur zugelassen, wenn gewährleistet ist, dass sie keine schädlichen Auswirkungen auf das Grundwasser haben, d. h. die zu erwartende Konzentration des Wirkstoffes oder seiner relevanten Metaboliten im Grundwasser nach Anwendung des Pflanzenschutzmittels den in Anhang VI der Richtlinie 91/414/EWG festgeschriebenen Grenzwert nicht übersteigt. Ein Metabolit ist relevant, wenn er hinsichtlich seiner pestiziden (biologischen) Aktivität vergleichbare Eigenschaften besitzt wie die Muttersubstanz oder wenn er Grundwasserökosysteme gefährdet oder wenn er bestimmte toxikologische Eigenschaften aufweist, die als schwerwiegend zu beurteilen sind (z. B. Einstufung als „sehr giftig“, „giftig“, „krebserzeugend“, „erbgutverändernd“ oder „fortpflanzungsfördernd“). Es wird detailliert erläutert, welche Metaboliten im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens auf ihre Relevanz hin zu prüfen sind und nach welchen Kriterien die Bewertung ihrer Relevanz, die einem gestuften Verfahren folgt, im Einzelnen vorgenommen wird.

Stichwörter: Pflanzenschutzmittel, Metaboliten, Grundwasser, Relevanz

Abstract

Plant protection products are only authorised if no adverse effect on ground water may be anticipated, i.e., if the predicted concentration of the active substance and its relevant metabolites after application is below the limit value specified in Annex VI of Directive 91/414/EEC. A metabolite is considered relevant, if it has comparable intrinsic properties as the active substance in terms of its pesticidal (biological) activity, or if it poses a risk for ground water ecosystems or if it has certain toxicological properties that are considered severe (i.e., classification as “very toxic”, “toxic”, “carcinogenic”, “genotoxic” or “toxic to reproduction”). A detailed description of metabolites that must be subjected to a relevance assessment in the context of national authorisation procedures and the applicable criteria in the stepwise assessment of relevance follows.

Key words: Plant protection products, metabolites, groundwater, relevance

Einleitung

Der Schutz des Grundwassers stellt ein wichtiges Kriterium im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pflanzenschutzmitteln dar. Neben den Wirkstoffen sind gegebenenfalls auch Metaboliten, Abbau- oder Reaktionsprodukte (im Folgenden unter „Metaboliten“ subsumiert) hinsichtlich ihres Versickerungsrisikos zu betrachten.

Von der EU-Kommission und den Mitgliedsstaaten wurde ein Guidance Document zur Beurteilung der Relevanz von Metaboliten von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen im Grundwasser erarbeitet¹⁾. Es soll der Harmonisierung von Bewertungskriterien bei der EU-Wirkstoffprüfung gemäß Richtlinie 91/414/EWG²⁾ dienen. Ausgangspunkt des vierjährigen Abstimmungsprozesses war eine von den Niederlanden erarbeitete Vorlage aus dem Jahre 1999. Am 25. Februar 2003 hat der „Ständige Ausschuss für die Nahrungskette und Tiergesundheit“ das Dokument in seiner Endfassung formal zur Kenntnis genommen und damit in das Verfahren eingestellt.

Die Vereinbarung eines gemeinschaftlichen Leitfadens war notwendig, da die in den Mitgliedsstaaten angewandten Regelungen vielfältig und zum Teil wenig transparent sind. Der Leitfaden stellt zwar den Versuch eines Kompromisses dar, kann aber nicht alle nationalen und internationalen Regelungen mit Bezug auf das Grundwasser abdecken, da hier unterschiedlichste Interessen und Zielrichtungen aufeinander treffen. Die Mitgliedsstaaten sind letztlich im Rahmen nationaler Zulassungsverfahren frei in ihren Entscheidungen und können in begründeten Fällen über die gemeinschaftlichen Regelungen hinausgehen. Um so dringlicher ist es, das in Deutschland im nationalen Zulassungsverfahren verwendete Verfahren zur Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser transparent darzustellen, Unterschiede zu der Vorgehensweise im EU Guidance Document aufzuzeigen und somit den Antragstellern im Zulassungsverfahren Planungssicherheit zu bieten und die interessierte Fachöffentlichkeit angemessen zu informieren. Daher wird im vorliegenden

¹⁾ SANCO/221/2000-rev. 10, 25. 2. 2003: Guidance Document on the Assessment of the Relevance of Metabolites in Ground Water of Substances Regulated under Council Directive 91/414/EEC.

²⁾ Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. OJ L 230, 19. 8. 1991, 1–32; Annex VI: OJ L 265, 27. 9. 1997, 87–109.

Dokument dargestellt, welche Metaboliten im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf ihre Relevanz hin zu prüfen sind und nach welchen Kriterien die Bewertung ihrer Relevanz erfolgt. Ergänzend zu der bereits veröffentlichten Vorgehensweise bei der Prüfung und Bewertung des Eintrags von Pflanzenschutzmitteln und ihren Metaboliten in das Grundwasser (WINKLER et al., 1999), die in erster Linie die vorzulegenden Untersuchungen und die Bewertung hinsichtlich der Auswirkungen auf den Naturhaushalt behandelt, werden mit der vorliegenden Veröffentlichung insbesondere Kriterien zur Bewertung der toxikologischen sowie ökotoxikologischen Eigenschaften und der biologischen Aktivität näher ausgeführt. Damit wird die Darstellung des Bewertungsverfahrens in einzelnen Punkten präzisiert und unter Berücksichtigung des EU Guidance Documents dem aktuellen Kenntnisstand angepasst.

Rechtlicher Hintergrund

Das Grundwasser ist als absolutes Schutzgut in seiner Gesamtheit durch Art. 4 Abs. 1b (iv) der Richtlinie 91/414/EWG der Gesundheit von Mensch und Tier gleichgestellt. Um ein Pflanzenschutzmittel zulassen zu können, muss gemäß §§ 15 Abs. 1 Nr. 3 Buchstabe d und 15 c Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 Buchstabe a Doppelbuchstabe dd Pflanzenschutzgesetz (PflSchG) u. a. gewährleistet sein, dass nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Technik die bestimmungsgemäße und sachgerechte Anwendung eines Pflanzenschutzmittels keine schädlichen Auswirkungen auf das Grundwasser verursacht. Unter „bestimmungsgemäß“ wird verstanden, dass das Pflanzenschutzmittel entsprechend der aus der Gebrauchsanleitung ersichtlichen Zweckbestimmung angewandt wird; „sachgerecht“ ist die Anwendung des Pflanzenschutzmittels, wenn sie der guten fachlichen Praxis entspricht.

Als schädliche Auswirkungen auf das Grundwasser sind solche Verunreinigungen anzusehen, die das Grundwasser in seiner zentralen Bedeutung für sämtliche Lebensvorgänge in der Umwelt sowie als wichtigste Grundlage für die Trinkwasserversorgung unbrauchbar machen (VG Braunschweig, 6A 6009/90 und 6A 61195/90 vom 12. 12. 1990, S.18 ff).

Die Konkretisierung „schädlicher Auswirkungen auf das Grundwasser“ in Hinblick auf Pflanzenschutzmittelwirkstoffe und ihre Metaboliten erfolgt im Abschnitt C.2.5.1.2 des Anhangs VI der Richtlinie 91/414/EWG („Einheitliche Grundsätze für die Bewertung und Zulassung von Pflanzenschutzmitteln“), wonach keine Zulassung erteilt wird, „wenn die zu erwartende Konzentration des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten, Abbau- oder Reaktionsprodukte im Grundwasser nach Anwendung des Pflanzenschutzmittels unter den vorgeschlagenen Bedingungen den niedrigsten der folgenden Grenzwerte übersteigt:

- i) die Höchstkonzentration gemäß der Richtlinie 80/778/EWG des Rates vom 15. Juni 1980 über die Qualität des Wassers für den menschlichen Gebrauch oder
- ii) die von der Kommission bei der Aufnahme des Wirkstoffs in Anhang I anhand geeigneter, vor allem toxikologischer Daten festgelegte Höchstkonzentration oder – wenn keine solche Höchstkonzentration festgelegt wurde – die Konzentration, die einem Zehntel des ADI-Wertes entspricht, welcher bei der Aufnahme des Wirkstoffs in Anhang I festgelegt wurde, wenn nicht wissenschaftlich nachgewiesen wurde, dass unter einschlägigen Feldbedingungen die niedrigste Konzentration nicht überschritten wird.“

Die Trinkwasser-Richtlinie von 1980 wurde zwischenzeitlich durch die Richtlinie 98/83/EG ersetzt³⁾. Der in der Trinkwasser-Richtlinie festgelegte und gemäß Anhang VI der Richtlinie 91/414/EWG bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln für

Wirkstoffe und relevante Metaboliten zu beachtende Grenzwert von 0,1 µg/l folgt dem Vorsorgegedanken und leitet sich nicht aus einer toxikologischen oder ökotoxikologischen Risikobewertung ab.

Sowohl nach der Intention der Pflanzenschutzmittelrichtlinie 91/414/EWG als auch explizit in der Trinkwasser-Richtlinie wird in diesem Zusammenhang der Begriff „relevante Metaboliten“ verwendet, ohne zu definieren, welche Metaboliten in diese Kategorie fallen und welche nicht.

Bei der Entscheidung, ob ein Metabolit im Grundwasser als relevant anzusehen ist, ist erstrangig der Vorsorgegedanke zu berücksichtigen, der alle wasser- und stoffrechtlichen Regelungen der EU prägt. Unter der Prämisse „Wasser ist keine übliche Handelsware, sondern ein ererbtes Gut, das geschützt, verteidigt und entsprechend behandelt werden muss“ zielt beispielsweise die Wasserrahmenrichtlinie⁴⁾ auf den langfristigen Schutz der vorhandenen Ressourcen und damit auch, wie in den Artikeln 1 und 4 ausgeführt wird, auf eine Vermeidung und Verminderung der Verschmutzung des Grundwassers.

Definition der Relevanz eines Metaboliten

In Anlehnung an das EU Guidance Document ist ein Metabolit als relevant zu definieren, wenn er hinsichtlich seiner pestiziden (biologischen) Aktivität vergleichbare Eigenschaften besitzt wie die Muttersubstanz oder wenn er Grundwasserökosysteme gefährdet oder wenn er bestimmte toxikologische Eigenschaften aufweist, die als schwerwiegend zu beurteilen sind (z. B. Einstufung als „sehr giftig“, „giftig“, „krebserzeugend“, „erbgutverändernd“ oder „fortpflanzungsgefährdend“).

Ein relevanter Metabolit wird hinsichtlich des Versickerungsrisikos bei der Entscheidung über die Zulassung wie der Wirkstoff bewertet.

Gestuftes Verfahren zur Ermittlung der Relevanz eines Metaboliten

Das gestufte Verfahren zur Ermittlung der Relevanz folgt weitgehend dem Vorsorgeprinzip. Dabei kommen sowohl Trigger als auch Cut-off-Werte zum Einsatz. Das Verfahren umfasst folgende Teilschritte:

- (1) Strukturbetrachtung
- (2) Ermittlung der zu erwartenden Grundwasserkonzentration (PEC_{GW})
- (3) Abschätzung der biologischen/pestiziden Aktivität
- (4) Abschätzung des ökotoxikologischen Gefährdungspotentials
- (5) Abschätzung des gentoxischen Potentials
- (6) Abschätzung des toxischen Potentials

(1) Strukturbetrachtung

In einigen Fällen ist nicht dem im Pflanzenschutzmittel enthaltenen Wirkstoff, sondern einem daraus entstehenden Metaboliten die eigentliche Wirkung zuzuschreiben (Beispiel: Herbizide, die als Ester formuliert werden, um leichter in die Pflanzen einzudringen, die aber rasch zu den entsprechenden Säuren hydrolysieren). In diesen Fällen ist der Metabolit ohne weitere Prüfung als relevant anzusehen und wie ein Wirkstoff zu behandeln.

³⁾ Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption. OJ L 330, 5. 12. 1998, 32–54.

⁴⁾ Council Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy. OJ L 327, 22 December 2000, 01–73.

Diese Vorgehensweise ist in der Regel bereits durch die Zuordnung des *Common name* nach ISO abgedeckt, nach der grundsätzlich die Säure der Wirkstoff ist. Ester oder Salze werden dagegen als Wirkstoff-Varianten angesehen. Ebenso werden Metaboliten als relevant angesehen, die selbst Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln sind.

Allein aufgrund ihrer chemischen Struktur können aber auch Metaboliten identifiziert werden, die ohne weitere Prüfung entweder wegen ihrer anzunehmenden raschen und vollständigen Abbaubarkeit im Boden oder wegen ihres inerten Verhaltens in der Umwelt als nicht relevant einzustufen sind. Hierzu gehören:

- CO₂,
- anorganische Salze, die keine Schwermetalle enthalten,
- aliphatische organische Verbindungen mit einer Kettenlänge bis zu 4 C-Atomen, die ausschließlich aus C, H, N oder O-Atomen bestehen und keine Strukturen wie Epoxide, Nitrosamine, Nitrile bzw. andere funktionelle Gruppen mit bekanntem toxi-kologischem Potential enthalten,
- Substanzen, die in dem entsprechenden Umweltkompartiment in wesentlich höheren Konzentrationen natürlich vorkommen und weder toxikologisch noch ökotoxikologisch bedenklich sind.

Fällt der Metabolit unter keine der o. g. Kategorien, muss er als potenziell relevant gelten, und die nächste Stufe der Relevanzbewertung schließt sich an.

Als potenziell relevant sind auch nicht näher charakterisierte radioaktive Fraktionen („nicht identifizierte Radioaktivität“ = NIR) anzusehen, die im Sickerwasser von Lysimetern auftreten und in Form von Wirkstoffäquivalenten angegeben werden. Es ist im Einzelfall in Absprache mit den am Zulassungsverfahren beteiligten Behörden zu entscheiden, inwieweit die o. g. Teilschritte (3) bis (6) des gestuften Verfahrens zur Ermittlung der Relevanz auch auf NIR anwendbar sind.

(2) Ermittlung der zu erwartenden Grundwasserkonzentration (PEC_{GW})

Zur Vermeidung unnötiger Prüfungen werden nur solche Metaboliten hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft, bei denen aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit und ihres Adsorptions- und Abbauverhaltens im Boden eine Verlagerung in das Grundwasser nicht auszuschließen ist. Besonderes Augenmerk ist daher auf persistente und mobile Metaboliten zu richten, die in nennenswerten Anteilen im Boden gebildet werden.

In Analogie zu den Datenanforderungen der Richtlinie 91/414/EWG, die Studien zum Adsorptionsverhalten und zur Abbaugeschwindigkeit nur zu solchen Metaboliten fordert, die in Bodenabbaustudien mit der Muttersubstanz Anteile von mindestens 10 % AR (AR = der applizierten Radioaktivität) erreicht haben („major metabolites“), konzentrierte sich die Bewertung der Versickerungsneigung von Metaboliten früher auf solche Hauptmetaboliten. Dieser auf einer Konvention basierende Triggerwert von 10 % AR kann jedoch unter Berücksichtigung des Vorsorgeaspekts nicht aufrechterhalten werden. Auch Metaboliten mit Anteilen unterhalb von 10 % AR („minor metabolites“) können ein Risiko für das Grundwasser darstellen. Andererseits sollte nicht eine Vielzahl von Prüfungen für Metaboliten gefordert werden, die bei einer einzigen Probenahme in einer Bodenabbaustudie auftauchen oder deren Konzentration so gering ist, dass sie im Bereich der Messungenauigkeit der verwendeten Detektionsmethode liegt.

In den meisten Fällen wird es ausreichend sein, Metaboliten aus Bodenabbaustudien für die weitere Relevanzbetrachtung zu berücksichtigen, wenn sie an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Probenahmeterminen in Anteilen mit > 5 % AR de-

tektiert werden oder ihre Konzentration zum Studienende zunimmt und sie langsam abbauen (Richtwert: die Halbwertszeit für den aeroben Abbau im Boden (dt₅₀) beträgt mehr als 21 d; HERTEL, 1989). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von unter speziellen Bedingungen durchgeführten Abbaustudien (z. B. anaerober Abbau, Photolyse, Hydrolyse) ist im Einzelfall zu entscheiden, ob gegebenenfalls weitere Metaboliten unter realistischen Bedingungen nach der Applikation entstehen können und daher hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet werden müssen.

Eine potenzielle Grundwassergefährdung geht in besonderem Maße von Metaboliten aus, die im Boden mobil sind. Dies zeigt sich z. B. an den Ergebnissen der Adsorptions-/Desorptions-Studien. Ein Metabolit ist als mobil anzusehen, wenn er einen auf den organischen Kohlenstoffgehalt des Bodens bezogenen Adsorptionskoeffizienten (K_{OC}) von weniger als 500 ml/g aufweist (HERTEL, 1989). Ggf. liegen aus dem gestuften Bewertungsverfahren für den Wirkstoff auch bereits weitere Erkenntnisse hinsichtlich der Versickerungsneigung des Metaboliten vor. Falls dies nicht der Fall ist, wird die zu erwartende jährliche Durchschnittskonzentration des Metaboliten im Grundwasser in 1 m Tiefe mit Hilfe von Modellrechnungen ermittelt. In Deutschland wird hierzu das validierte Berechnungsmodell PELMO (Pesticide Leaching MOdel, gegenwärtige Version 3.0) verwendet (KLEIN, 1991; JENE, 1998; RESSELER et al., 1997; KLEIN et al., 1997; gegenwärtig wird außerdem ein Leitfaden zur Auswahl der Inputparameter für PELMO-Berechnungen im nationalen Zulassungsverfahren erarbeitet, der voraussichtlich 2004 publiziert wird). Grundsätzlich können hier auch andere von FOCUS⁵⁾ empfohlene Modelle verwendet werden, sofern sie mit für Deutschland repräsentativen Freilandstudien validiert sind. Dies ist gegenwärtig jedoch nur für PELMO 3.0 der Fall.

Für Metaboliten gilt hinsichtlich der Bewertung der Einträge in das Grundwasser das gleiche gestufte System wie für Wirkstoffe: Daten aus Freilandlysimeterstudien oder Feldversickerungsstudien, die unter definierten „Realistic worst case“-Bedingungen durchgeführt wurden, werden als höherwertig angesehen und ersetzen die Ergebnisse der Berechnungen. In begründeten Fällen können auch in einem Grundwassermonitoring ermittelte Daten zur Ableitung der PEC_{GW} verwendet werden. Dies können Daten aus regelmäßig durch Behörden oder Trinkwasserversorger durchgeführten Grundwasseruntersuchungen im Rahmen der Überwachung oder aus gezielt durch den Zulassungsinhaber angelegten Grundwasser-Monitoringstudien sein.

Sofern für einen Metaboliten jährliche durchschnittliche Grundwasserkonzentrationen ≥ 0,1 µg/l gemessen bzw. aufgrund von Modellrechnungen vorausgesagt werden, ist seine Relevanz gemäß dem weiteren Bewertungsschema zu prüfen. Gegenwärtig werden Hintergrundbelastungen des Grundwassers bei der Bewertung nicht berücksichtigt, aber es ist abzusehen, dass die Verfahren der kumulativen Expositionsabschätzung zukünftig eine stärkere Berücksichtigung finden werden.

(3) Abschätzung der biologischen/pestiziden Aktivität

Es ist gerechtfertigt, Metaboliten wie Pflanzenschutzmittelwirkstoffe zu behandeln, wenn sie ebenfalls eine biologische/pestizide Aktivität im Sinne der Muttersubstanz aufweisen, d. h. die biologisch aktive Struktureinheit des Moleküls noch intakt ist. Zur Ermittlung der intrinsischen pestiziden Aktivität der Meta-

⁵⁾ FOCUS (the FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their USE), 2000: FOCUS ground water scenarios in the EU plant protection product review process. Report of the FOCUS Ground water Scenarios Workgroup, EC Document Reference Sanco/321/2000.

boliten werden i. d. R. Screeningtests durchgeführt, die sich an der Wirksamkeit der Muttersubstanz orientieren. Verglichen wird die biologische Aktivität des Metaboliten und der Muttersubstanz.

Gemäß EU Guidance Document wird der Metabolit als nicht relevant angesehen, wenn seine pestizide Aktivität „deutlich unter 50 %“ der pestiziden Aktivität der Muttersubstanz liegt.

Dieses Kriterium erscheint als zu unpräzise für eine Anwendung im deutschen Zulassungsverfahren und wird unter Punkt a) näher ausgeführt. Des Weiteren wird unter Punkt b) eine Alternative zur Testdurchführung angeboten, die dem Sachverhalt Rechnung trägt, dass in vielen Fällen anstelle von Limittests Dosis-Wirkungs-Tests vorgelegt werden.

a) Screeningtests mit dem Metaboliten werden als Limittests unter Verwendung der höchsten vorgesehenen Aufwandmenge für die Muttersubstanz, allerdings bezogen auf Moläquivalente, durchgeführt. Die maximale Bildungsrate des Metaboliten (in % AR) in der Bodenabbaustudie findet bei der Festsetzung der zu prüfenden Aufwandmenge keine Berücksichtigung. Ein Metabolit wird als pestizid aktiv definiert, wenn er im Screeningtest > 30 % Effekte im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle aufweist und gleichzeitig die als Positivkontrolle mitgeführte Muttersubstanz > 70 % Effekte zeigt. Durch dieses zusätzliche Plausibilitätskriterium des Tests ist gewährleistet, dass sensitive Arten getestet werden. Durch Festsetzung des Triggers auf 30 % wird dem Sachverhalt Rechnung getragen, dass Ergebnisse von Screeningtests oft nur in einem groben Auswertungsraster erfasst werden und i. d. R. eine hohe Variabilität aufweisen.

b) Die biologische/pestizide Aktivität des Metaboliten wird in Dosis-Wirkungs-Experimenten mit dem Metaboliten und der Muttersubstanz bestimmt, wobei für beide Substanzen gleiche Versuchsbedingungen und Testspezies zu wählen sind. Unter den Testspezies müssen nachweislich gegenüber dem Wirkstoff empfindliche Arten sein. Bei der Versuchsdurchführung kann auf die experimentelle Erfahrung mit ökotoxikologischen Prüfmethoden zurückgegriffen werden. Die auf Gewichtskonzentrationen bezogene EC_{50} ist dabei die Wirkungsintensität, die sehr reproduzierbar und verlässlich bestimmt werden kann. Ein Metabolit wird bei diesen Untersuchungen als biologisch nicht mehr aktiv definiert, wenn seine EC_{50} die EC_{50} der Muttersubstanz um den Faktor 3 übersteigt. Dieser Faktor stellt eine Konvention dar und wurde so gewählt, dass er die Äquivalenz zum Limittest widerspiegelt (Muttersubstanz mit > 70 % Effekten und Metabolit mit < 30 % Effekten entspricht etwa dem Verhältnis 3:1). Der Dosis-Wirkungs-Ansatz zur Ermittlung der biologischen/pestiziden Aktivität bietet den Vorteil der Unabhängigkeit von der Aufwandmenge der Muttersubstanz, so dass die Ergebnisse leicht auf andere Zulassungsverfahren übertragen werden können.

Die herbizide Aktivität wird i. d. R. in Gewächshausversuchen (Screening-Tests, Phytotoxizitätstests) ermittelt. Der experimentelle Vergleich der biologischen Aktivität für fungizide und insektizide Wirkstoffe und deren Metaboliten kann anhand von Modellversuchen (*In-vitro*- und/oder *In-vivo*-Tests) vorgenommen werden. Im Fall von Limittests ist hierbei entweder die maximal vorgesehene, auf Moläquivalente bezogene Aufwandmenge der Muttersubstanz oder die Wirkstoffkonzentration der durchschnittlichen anwendungsfertigen Spritzbrühe zu testen.

Biologisch/pestizid aktive Metaboliten im Sinne der o. g. Definition sind als relevant einzustufen. Ist der Metabolit jedoch im Sinne der Muttersubstanz nicht biologisch/pestizid aktiv, schließt sich die nächste Stufe der Relevanzbewertung an. Gemäß der Richtlinie 98/83/EG³ (Anhang I Teil B Anmerkung 6) besteht für Pflanzenschutzmittel und deren Metaboliten ein

Grenzwert von 0,1 µg/l. Die Einstufung eines Metaboliten als eine im Sinne der Richtlinie den Pflanzenschutzmitteln zuzuordnende Substanz ist dabei unabhängig von einer konkreten Aufwandmenge. Sollte es sich daher in einem späteren Bewertungs- oder Zulassungsverfahren (z. B. auf der Basis höherer Aufwandmengen) erweisen, dass ein zunächst als nicht relevant beurteilter Metabolit nunmehr als biologisch/pestizid relevant einzustufen ist, gilt diese Einstufung rückwirkend für alle Zulassungsverfahren, in denen der Metabolit eine Rolle spielt, und frühere Entscheidungen sind gemäß der neuen Datenlage zu überprüfen.

(4) Abschätzung des ökotoxikologischen Gefährdungspotentials

Grundwasser ist nicht ausschließlich als Ressource für Trinkwasser anzusehen; vielmehr handelt es sich bei einem Grundwasserökosystem um ein eigenständiges Schutzgut. Es ist daher zu prüfen, ob ein Metabolit, der keine pestizide Aktivität nach der o. g. Definition mehr aufweist, eine Gefährdung für Grundwasserökosysteme darstellen kann. Des Weiteren ist zu prüfen, ob Organismen in Oberflächengewässern, die in direktem Kontakt zu Grundwasserleitern stehen, durch den Metaboliten gefährdet sein können.

Die bisher verfügbaren Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass das Empfindlichkeitsspektrum der akuten Toxizität in systematisch und physiologisch vergleichbaren Organismen aus Grundwasser und Oberflächengewässern ähnlich ist (SCHÄPERS et al., 2001). Krustazeeen bilden die wichtigste Gruppe der Grundwasserorganismen. Stellvertretend für Grundwasserkrustazeeen können nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse Daphnien getestet werden (Akuttest). Sofern die Muttersubstanz eine spezifische Wirkungsweise aufweist und bekannt ist, dass andere Krustazeeen (z. B. *Gammarus pulex*) deutlich empfindlicher als Daphnien reagieren, ist der Test mit einer entsprechenden Spezies durchzuführen.

In Hinblick auf den Schutz der Oberflächengewässer vor im Grundwasser auftretenden Metaboliten sind die akute Toxizität gegenüber Fischen und Daphnien sowie die Auswirkungen auf Algen für den Metaboliten zu prüfen. In Einzelfällen können auch Tests mit anderen Spezies oder längerfristige Prüfungen erforderlich sein. Konkrete Hinweise zu den Prüfanforderungen finden sich im Aquatic Guidance Document.⁶⁾

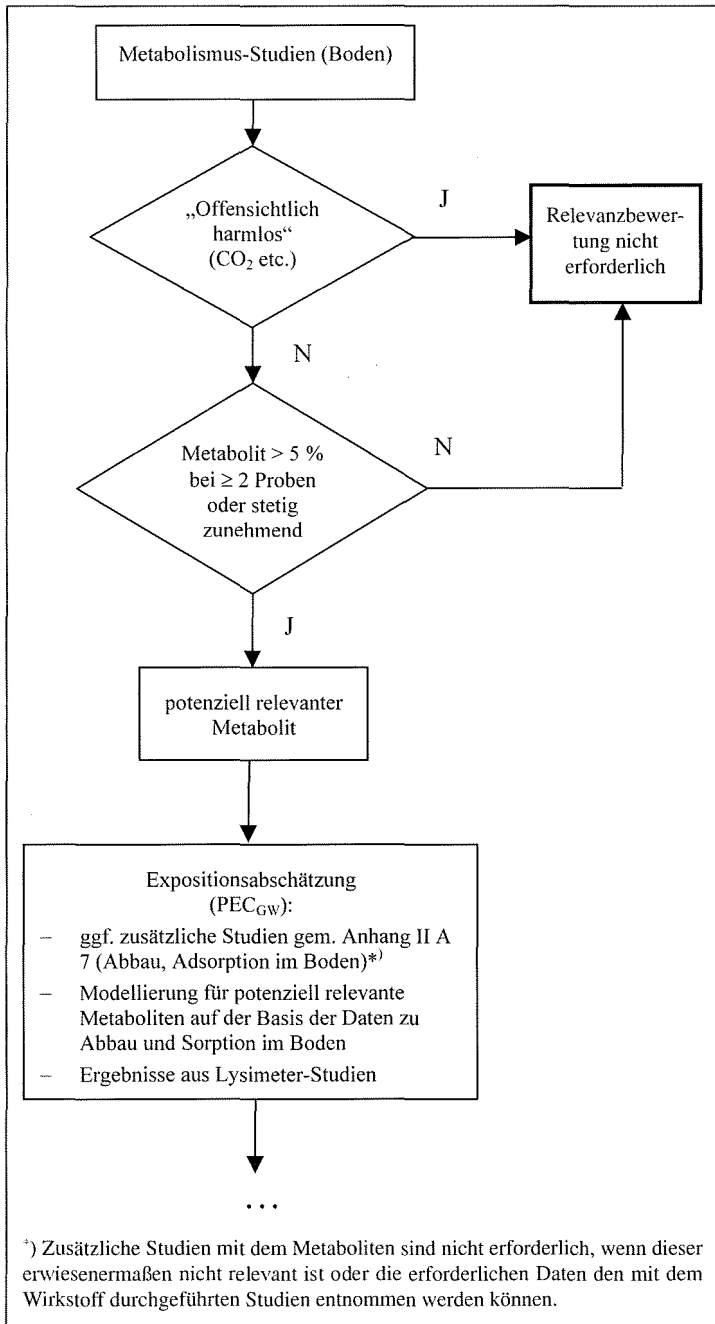
Die Bewertung für Grundwasserorganismen erfolgt, indem aus der PEC_{GW} und der relevanten Ökotoxizität TER-Werte (TER = toxicity exposure ratio) berechnet werden. Entsprechend wird bei Organismen in Oberflächengewässern verfahren. Hier wird die PEC_{GW} allerdings nicht direkt, sondern in Verbindung mit einem Verdünnungsfaktor von 10 verwendet, der der Verdünnung beim Zutritt des Grundwassers in ein Oberflächengewässer Rechnung trägt. Hinsichtlich der Akzeptanz der Auswirkungen gelten die Bewertungsgrundsätze des Anhangs VI der Richtlinie 91/414/EWG (Nr. 2.5.2.2).

Im Rahmen der ökotoxikologischen Relevanzbewertung werden nur die Auswirkungen auf Grund- und Oberflächenwasserorganismen geprüft. Die Beurteilung eines Metaboliten als „nicht relevant“ in diesem Zusammenhang sagt noch nichts über seine Auswirkungen auf andere Nichtzielorganismen aus. Hinweise zur Bewertung der Auswirkungen von Metaboliten auf terrestrische Nichtzielorganismen finden sich im EU Guidance Document zur Terrestrischen Ökotoxikologie.⁷⁾

⁶⁾ SANCO/3268/2001 rev. 4 (final), 17. 10. 2002: Guidance Document on Aquatic Ecotoxicology in the context of the Directive 91/414/EEC.

⁷⁾ SANCO/10329/2002 rev. 2 (final), 17. 10. 2002: Guidance Document on Terrestrial Ecotoxicology under Council Directive 91/414/EEC.

Bewertungsschema Relevante Metaboliten im Grundwasser (I)



(5) Abschätzung des gentoxischen Potentials

Metaboliten, deren jährliche durchschnittliche Grundwasserkonzentration $0,1 \mu\text{g/l}$ überschreitet, sind auf gentoxische Eigenschaften zu prüfen, indem *In-vitro*-Mutagenitätstests gemäß der Richtlinie des Rates 91/414/EWG, geändert durch die Richtlinie der Kommission 94/79/EG (bakterielle Prüfung auf Genmutationen, Genmutationstest mit Säugetierzellen, Chromosomenaberrationstest mit Säugetierzellen) durchgeführt werden. Studien mit zweifelhaftem Ergebnis sollten wiederholt werden. Aus Gründen des Tierschutzes sollten jedoch bei eindeutig positivem Ergebnis eines oder mehrerer der *In-vitro*-Mutagenitätstests keine zusätzlichen *In-vivo*-Studien durchgeführt werden. Das EU Guidance Document sieht hingegen vor, dass zweifelhafte („equivocal“) Ergebnisse aus *In-vitro*-Studien durch *In-vivo*-Studien „erhärten“ („substantiated“) werden sollten.

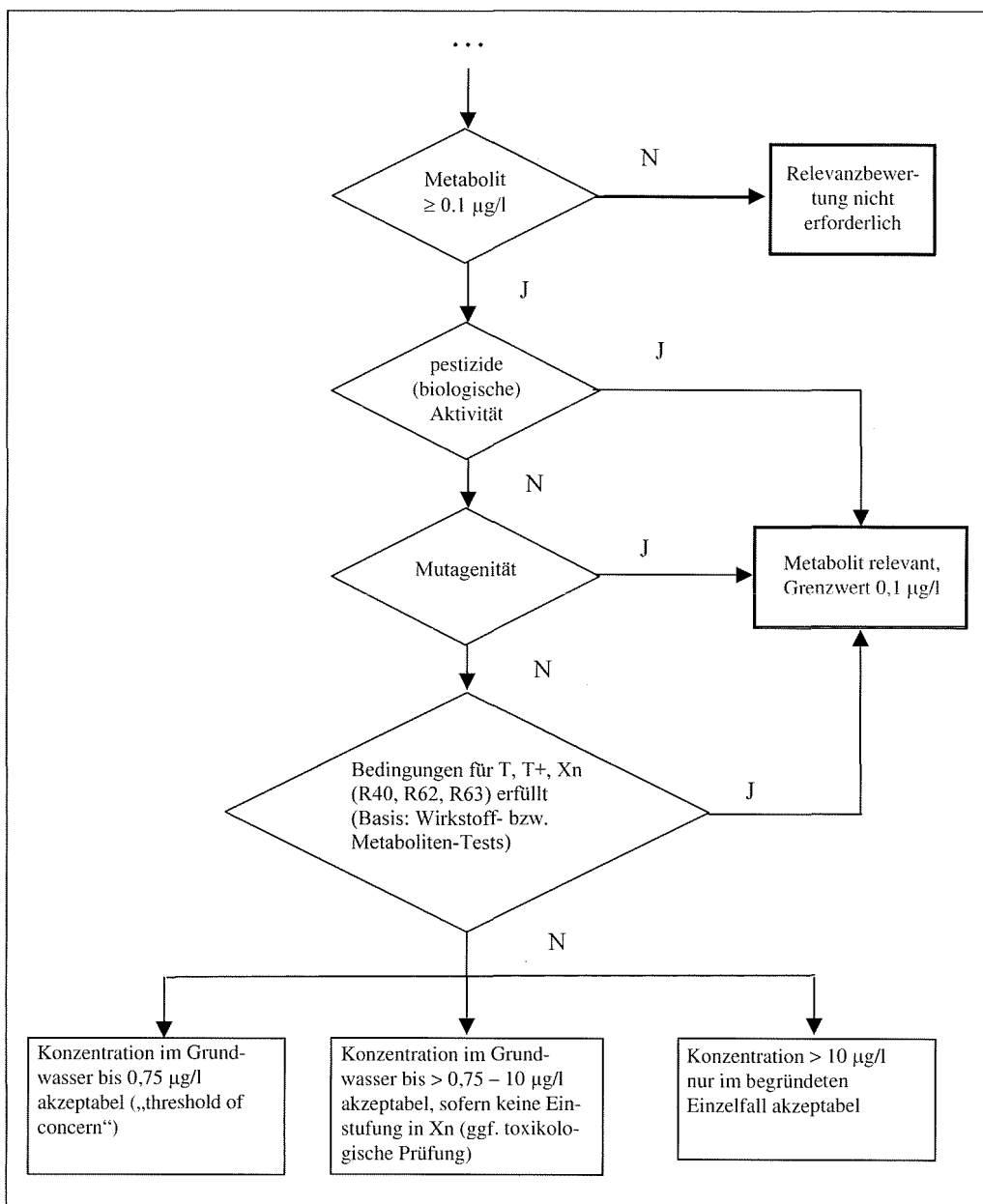
Erweist sich ein Metabolit in diesen *In-vitro*-Untersuchungen als gentoxisch, ist er aus Vorsorgegründen als relevant zu bewerten. Ergeben sich aus den o. a. Studien keine Anhaltspunkte für gentoxische Eigenschaften des Metaboliten, schließt sich die nächste Stufe der Relevanzbewertung an.

(6) Abschätzung des toxischen Potentials

Im Grundwasser auftretende Metaboliten werden in aller Regel aus pragmatischen Gründen als relevant angesehen, wenn

- die Muttersubstanz aufgrund ihres akuten oder chronischen (kanzerogenen bzw. reproduktionstoxischen) Gefahrenpotentials als „giftig“ (T) oder „sehr giftig“ (T+) einzustufen ist bzw. aufgrund ihrer reproduktionstoxischen oder kanzerogenen Eigenschaften als „gesundheitsschädlich“ (Xn in Verbindung mit den Gefahrenhinweisen R40, R62 oder R63) einzustufen ist und

Bewertungsschema Relevante Metaboliten im Grundwasser (II)



● sie auch in den untersuchten Labortieren vorkommen. Da die o. a. Metaboliten im Regelfall als relevant angesehen werden, sind keine weiteren tierexperimentell-toxikologischen Untersuchungen mehr notwendig und werden von den deutschen Zulassungs- und Bewertungsbehörden auch nicht gefordert. Für die Antragsteller besteht allerdings die Möglichkeit, mit geeigneten Methoden (z. B. *In-vitro*-Studien, mechanistische Untersuchungen) und unter Einbeziehung sonstiger toxikologischer Informationen (z. B. über Strukturbeziehungen zu bekannten krebserzeugenden Stoffen) überzeugend zu belegen, dass die entsprechenden Einstufungskriterien für den jeweiligen Metaboliten nicht zutreffend sind.

Die Einstufung eines Wirkstoffes als „gesundheitsschädlich“ (Xn) nur wegen seiner akut-oralen Toxizität ist kein hinreichender Grund, seine Metaboliten als relevant zu betrachten.

Metaboliten von Wirkstoffen, die nicht als „giftig“ (T) oder „sehr giftig“ (T+) bzw. „gesundheitsschädlich“ (Xn) aufgrund reproduktionstoxischer oder kanzerogener Eigenschaften eingestuft sind, sind dann als relevant zu bewerten, wenn bei den An-

tragstellern oder den Zulassungs- und Bewertungsbehörden begründete Anhaltspunkte bestehen, dass die Metaboliten selbst als „giftig“ (T) oder „sehr giftig“ (T+) bzw. „gesundheitsschädlich“ (Xn) aufgrund reproduktionstoxischer oder kanzerogener Eigenschaften einzustufen sein könnten. Diese „begründeten Anhaltspunkte“ sind mit geeigneten Methoden (s. o.) zu überprüfen. Aus Gründen des Tierschutzes sollten jedoch keine zusätzlichen tierexperimentellen Prüfungen durchgeführt werden.

Im Grundwasser auftretende Metaboliten, die in den untersuchten Labortieren nicht oder nur in Spuren nachweisbar waren, können, unabhängig von den Eigenschaften und einer bestehenden Einstufung und Kennzeichnung der Muttersubstanz, hinsichtlich ihrer Toxizität nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden. Wenn sie in einer Konzentration von mehr als 0,1 µg/l vorkommen, sind solche Metaboliten daher in einem abgestuften Verfahren einer Prüfung ihres toxikologischen Profils und damit ihrer Relevanz zu unterziehen, wobei Anzahl und Umfang von Tierversuchen, z. B. durch die Verwendung von Struktur-Wirkungs-Analysen, begrenzt bleiben sollten. Hierbei ist ins-

besondere die Einleitung des Kapitels 5 von Anhang II der Richtlinie 91/414/EWG zu beachten⁸⁾, die die Untersuchung von nicht in untersuchten Labortieren auftretenden Metaboliten betreffen, wenn diese als Endrückstände für die Exposition des Menschen relevant sind.

Zulässige Konzentration von Metaboliten im Grundwasser

a) Für Metaboliten, die nach den oben angeführten Kriterien als relevant zu bewerten sind, gilt der gleiche Grenzwert hinsichtlich der im Grundwasser tolerierbaren Konzentrationen wie für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe, d. h. in der Regel 0,1 µg/l. In begründeten Einzelfällen können auch niedrigere Konzentrationen festgesetzt werden (vgl. oben).

b) Für Metaboliten, die nach Durchlaufen der vorgenannten Schritte nicht als relevant beurteilt wurden, können Konzentrationen von bis zu 0,75 µg/l im Grundwasser („threshold of concern“) ohne weitere experimentelle toxikologische Studien geduldet werden. Dieser pragmatische Ansatz leitet sich aus den Ergebnissen der statistischen Auswertung von Langzeit-Kanzenogenitäts-Studien für mehr als 500 Substanzen ab (GOLD et al., 1989; MUNRO et al., 1996), wonach das gesundheitliche Risiko für den Menschen bei täglicher Aufnahme einer unbekannt Substanz in einer Dosis von 1,5 µg/Person vernachlässigbar gering und somit akzeptabel ist. Legt man einen täglichen Wasserverbrauch von 2 l/Person zugrunde (entsprechend einer konservativen Empfehlung der WHO aus dem Jahr 1994 für die tägliche Flüssigkeitsaufnahme von Kindern und Erwachsenen), wird diese akzeptable Dosis bei einer Konzentration der unbekannt Substanz bzw. des Metaboliten von 0,75 µg/l im Grund- bzw. Trinkwasser erreicht. Unter Heranziehung möglicher anderer Expositionswege mit der gleichen Substanz muss dabei aber sichergestellt sein, dass die kumulative Expositionsabschätzung den „threshold of concern“ von 0,02 µg/kg KG pro Tag (1,5 µg/Person pro Tag) nicht überschreitet.

c) Für Metaboliten, deren jährliche durchschnittliche Grundwasserkonzentration den „threshold of concern“ von 0,75 µg/l überschreitet, ist das Untersuchungsprogramm zur Abklärung der toxikologischen Eigenschaften für den jeweiligen Einzelfall zu konzipieren und zwischen dem Antragsteller und den zuständigen Behörden abzustimmen. Aus Tierschutzgründen sollte der Umfang der tierexperimentellen Studien so gering wie möglich gehalten werden und sich in der Regel auf Untersuchungen zur akuten Toxizität und zur Kurzzeittoxizität beschränken.

Für Metaboliten, die nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung als „gesundheitsschädlich“ (Xn) einzustufen sind, kann in aller Regel – zur Gewährleistung des Vorsorgeprinzips zum

Schutz des Grundwassers – eine Überschreitung des „threshold of concern“ von 0,75 µg/l nicht akzeptiert werden. Dies gilt auch, wenn begründete Anhaltspunkte für entsprechende Eigenschaften der Metaboliten vorliegen.

d) Als maximal zulässige Konzentration für nicht-relevante Metaboliten im Grundwasser schlägt das EU Guidance Document aus pragmatischen Gründen 10 µg/l vor. Dieser Wert entspricht dem 100fachen der Höchstkonzentration für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe und relevante Metaboliten gemäß Trinkwasser-Richtlinie 98/83/EG. Nach Auffassung der am deutschen Zulassungsverfahren beteiligten Behörden stellt diese Konzentration einen Richtwert dar, der grundsätzlich nicht überschritten werden sollte. Nur in begründeten Ausnahmefällen können auch höhere Konzentrationen im Grundwasser akzeptabel sein. Bei der Festlegung der im Einzelfall zulässigen Höchstkonzentration ist außerdem zu prüfen, ob ein Metabolit zu einer in der Trinkwasserverordnung festgeschriebenen Kategorie gehört und somit bereits ein Grenzwert festgelegt ist.

Literatur

- GOLD, L. S., T. H. SLONE, L. BERNSTEIN, 1989: Summary of carcinogenic potency and positivity for 492 rodent carcinogens in the carcinogenic potency database. *Environ. Health Perspect.* **79**, 259–272.
- HERTEL, W., 1989: Gesichtspunkte des Grundwasserschutzes beim Vollzug des Pflanzenschutzgesetzes. In: Pflanzenschutzmittel und Grundwasser – Bestandsaufnahme, Verhinderungs- und Sanierungsstrategien. Hrsg. G. Milde, U. Müller-Wegener, Stuttgart/New York, Gustav Fischer Verlag, 77–83.
- JENE, B., Staatliche Lehr- und Forschungsanstalt für Landwirtschaft, Weinbau und Gartenbau, Neustadt/Weinstr., 1998: PELMO 3.00 Manual extension.
- KLEIN, M., Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, 1991: PELMO: Pesticide Leaching Model.
- KLEIN, M., M. MÜLLER, M. DUST, G. GÖRLITZ, B. GOTTESBÜREN, J. HASSINK, R. KLOSKOWSKI, R. KUBIAK, H. RESSELER, H. SCHÄFER, B. STEIN, H. VEREECKEN, 1997: Validation of the pesticide leaching model PELMO using lysimeter studies performed for registration. *Chemosphere* **35** (11), 2563–2587.
- MUNRO, I. C., R. A. FORD, E. KENNEPOHL, J. G. SPRENGER, 1996: Correlation of structural class with No-Observed-Effect-Levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem. Toxicol.* **34**, 829–867.
- RESSELER, H., H. SCHÄFER, G. GÖRLITZ, M. HERMANN, J. HOSANG, R. KLOSKOWSKI, R. MARX, R. SARAFIN, B. STEIN, R. WINKLER, 1997: Recommendations for conducting simulation calculations for the registration procedure. *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd.* **49** (12), 305–309.
- SCHÄFERS, C., A. WENZEL, T. LUKOW, I. SEHR, Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg, 2001: Ökotoxikologische Prüfung von Pflanzenschutzmitteln hinsichtlich ihres Potentials zur Grundwassergefährdung. UBA-Text 76/01.
- SINCLAIR, C. J., A. B. A. BOXALL, 2002: Assessment of the environmental properties and effects of pesticide transformation products. Report to DEFRA, Project No. PN-0930.
- STRELOKE, M., G. JOERMANN, H. KULA, R. SPANGENBERG, 2002: Analysis of toxicity data on aquatic organisms for regulatory purposes. Poster bei der Tagung der SETAC-Europe in Wien.
- WINKLER, R., B. STEIN, D. GOTTSCHILD, M. STRELOKE, 1999: Prüfung und Bewertung des Eintrages von Pflanzenschutzmitteln in das Grundwasser sowie deren Bedeutung für die Entscheidung über die Zulassung. *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd.* **51**, 38–43.

Zur Veröffentlichung angenommen: 7. Januar 2004

Kontaktanschrift: Britta Michalski, Umweltbundesamt, Fachgebiet IV 1.3 (Umweltprüfung Pflanzenschutzmittel, EU-Wirkstoffprogramm), Dienstgebäude Spandau, Seectstr. 6-10, D-13581 Berlin; E-Mail: britta.michalski@uba.de

⁸⁾ Enthält der Endrückstand (dem der Verbraucher oder das Betriebspersonal gemäß Anh. III Nr. 7.2.3 ausgesetzt ist) als Ergebnis des Stoffwechsels oder eines anderen Prozesses in oder auf behandelten Pflanzen oder als Ergebnis der Verarbeitung der behandelten Erzeugnisse einen Stoff, der weder Wirkstoff ist noch als Metabolit in Säugetieren gefunden wurde, so ist es notwendig, die Toxizität dieser Bestandteile des Endrückstands zu untersuchen, solange nicht nachgewiesen werden kann, dass die Exposition des Verbrauchers oder des Betriebspersonals keine nennenswerte Gesundheitsgefahr birgt.