

**Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt
für Land- und Forstwirtschaft
Berlin-Dahlem**



**Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel
möglicherweise erzeugten akuten Gefahren
für den Verbraucher**

Symposium am 30. März 2000 in Berlin

Herausgegeben

von

Karsten Hohgardt

Heft 385

Berlin 2001

Herausgegeben von der
Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
Berlin und Braunschweig

Parey Buchverlag Berlin
Kurfürstendamm 57, D-10707 Berlin

ISSN 0067-5849

ISBN

Dr. Karsten Hohgardt
Biologische Bundesanstalt
für Land- und Forstwirtschaft
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung
Messeweg 11/12
D-38104 Braunschweig
Tel.: 0531/299 35 03
E-Mail: K.Hohgardt@bba.de

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher / Symposium am 30. März 2000 in Berlin / Karsten Hohgardt. Hrsg. von der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Berlin und Braunschweig. - Berlin : Parey, 2001

(Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Berlin-Dahlem ; H. 383)

ISBN

© Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, 2001

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photo-mechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben bei auch nur auszugsweiser Verwertung vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Kommissionsverlag Parey Buchverlag Berlin, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin,

Printed in Germany by Arno Brynda, Berlin.

Vorwort	4
TEIL I – VORTRÄGE UND FOLIEN	5
Die Vorhersage der Aufnahme von Rückständen über die Nahrung – Ein historischer Überblick – Hans, Renate	5
Deterministische Verfahren zur Beschreibung des Risikos, das von akut toxischen Stoffen ausgeht Banasiak, Ursula	10
Die Ableitung einer akuten Referenzdosis (ARfD) aus den Untersuchungen zu "Toxikologie und Metabolismus" Solecki, R., Pfeil, R.	18
Die Variabilität von Rückständen Savinsky, R.	26
Deterministische Methoden und Wahrscheinlichkeitsrechnungen - Erste Erfahrungen der Industrie Kelley, Ingrid	31
Verbraucherschutzpolitik – Bedeutung der Abschätzung des akuten Risikos für den Verbraucher durch Rückstände in der Nahrung – Lingk, W.	38
Weitere Entwicklung bei der Risikoabschätzung Hohgardt, K.	41
TEIL II – ANMERKUNG DES HERAUSGEBERS	48
Anmerkung des Herausgebers zum Fall 2 Hohgardt, K.	48
TEIL III – FOLIEN Banasiak, Ursula; Solecki R., Pfeil, R.; Savinsky, R.; Kelly, Ingrid; Hohgardt, K.	49

Vorwort

Nach der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln sind Rückstände auf dem Erntegut in der Regel unvermeidlich. Der Abschätzung der von diesen Rückständen möglicherweise ausgehenden Risiken für den Verbraucher kommt daher im Zulassungsverfahren für Pflanzenschutzmittel eine zentrale Bedeutung zu. Während die Abschätzung des Risikos bei der langfristigen Aufnahme von Rückständen schon seit vielen Jahren geübte Praxis auf nationaler und internationaler Ebene darstellt, ist die Abschätzung des Risikos bei akut toxisch wirkenden Substanzen eine recht junge Entwicklung in diesem Bereich.

Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) und die Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA) haben sich gemeinsam des Themas angenommen und in einem Symposium über die "Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher" über den Sachstand informiert.

Zu diesem Symposium waren Vertreter der Ministerien, der Industrie, der Lebensmittelüberwachung, des Amtlichen Pflanzenschutzdienstes, der zuständigen Behörden u.a. interessierte Personengruppen eingeladen, um Einblick in den Stand der Diskussion zu nehmen.

Nach einem historischen Überblick über die Entwicklung der Risikoabschätzung in den letzten Jahren wurde auf die deterministischen Verfahren zur Beschreibung des Risikos, das von akut toxischen Wirkstoffen ausgeht, eingegangen. Ihr Ergebnis muss mit den Untersuchungsergebnissen zur (Human-) Toxikologie verglichen werden. Der hierfür geeignete Wert ist die akuten Referenzdosis, deren Ableitung vorgestellt wurde. Im weiteren Verlauf wurde ein Parameter in den deterministischen Verfahren, die Variabilität von Rückständen näher beleuchtet. Eine Möglichkeit der Verbesserung der Verfahren zur Beschreibung des Risikos liegt in der Einführung von Wahrscheinlichkeitsrechnungen. Zu beidem – deterministischen Verfahren und Wahrscheinlichkeitsrechnungen wurden Erfahrungen der Industrie vorgestellt. Das oberste Ziel der Bemühungen ist der bestmögliche Schutz des Verbrauchers. Die Bedeutung der Abschätzung des akuten Risikos für den Verbraucher durch Rückstände in der Nahrung wurde ebenfalls beleuchtet. Abschließend wurde ein Ausblick auf die sich heute bereits abzeichnenden Entwicklungen in Europa und der Welt gegeben.

Das große Interesse an dem vorgestellten Thema zeigte sich in den Fragen und lebhaften Diskussionen im Rahmen des Symposiums. Es darf jedoch nicht übersehen werden, dass dieses Symposium nur eine Momentaufnahme darstellt. Forschung und Entwicklung in diesem Bereich schreiten stetig voran.

Der besondere Dank geht an die Referenten, die die Thematik in ihren Facetten hervorragend darstellten.

TEIL I – VORTRÄGE UND FOLIEN

Die Vorhersage der Aufnahme von Rückständen über die Nahrung – Ein historischer Überblick –

Hans, Renate

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 7,
Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Berlin

Es ist ein international anerkannter Grundsatz, dass Höchstmengen für Rückstände von Pflanzenschutzmitteln unter Berücksichtigung der Erfordernisse des öffentlichen Gesundheitsschutzes nicht höher festgelegt werden, als es aufgrund der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln unter Beachtung guter landwirtschaftlicher Praxis erforderlich ist. Die ausdrückliche Prüfung der möglichen Belastung durch Aufnahme von Rückständen über die Nahrung hinsichtlich möglicher langfristiger Gefahren ist heute fester Bestandteil des Risikoabschätzungsverfahrens.

Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Rückständen über die Nahrung haben sich im Laufe der Zeit als notwendig herausgestellt, um die Entscheidungen auf nationaler und internationaler Ebene transparent und nachvollziehbar zu machen. Auf internationaler Ebene wurde im "Codex Committee on Pesticide Residues" (CCPR) bereits vor mehr als 20 Jahren immer wieder die Frage gestellt, ob die Annahme von Codex Höchstmengen nicht zu einer Situation führen könnte, in der die duldbare tägliche Aufnahme, der ADI "Acceptable Daily Intake", eines Pflanzenschutzmittels überschritten werden könnte.

So fand 1987 eine von der FAO und WHO durchgeführte Konsultation statt, die 1989 zur Annahme der ersten Richtlinie für die Vorhersage der Aufnahme von Schädlingsbekämpfungsmitteln über die Nahrung führte. Diese Richtlinie befasste sich nur mit der lebenslangen Aufnahme von Rückständen und den möglichen langfristigen Gefahren, dementsprechend waren für die Abschätzung der Aufnahme auch nur durchschnittliche tägliche Verzehrsmengen an Lebensmitteln vorgesehen. Es gab zu dieser Zeit aber bereits Bedenken, ob eine durchschnittliche Verzehrsmenge ausreichend ist für eine Risikoabschätzung, wenn es sich um Stoffe mit einer hohen akuten Toxizität oder mit sog. Kurzzeiteffekten handelt.

Das CCPR beauftragte 1990 eine Arbeitsgruppe, die "Ad Hoc Working Group on Acceptance", sich u.a. mit diesen Fragen zu befassen. 1991 stellte diese Arbeitsgruppe in ihrem Bericht für das CCPR fest, dass bei akut hochtoxischen Stoffen die zusätzliche Analyse von einzelnen Einheiten einer zusammengesetzten Probe angemessen sein könnte. In einem späteren Bericht dieser Arbeitsgruppe heißt es dann "In considering toxicological aspects of the risk evaluation the Ad Hoc Working Group agreed that the JMPR (WHO Group) be requested to consider the definition of the ADI when the ADI was based on an adverse health effect following single or short term exposure." [JMPR = Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues]. Das JMPR wurde danach beauftragt, Leitlinien zur Abschätzung der toxikologischen Bedeutung einer Exposition durch die Nahrung ("dietary exposure") für solche Fälle zu entwickeln, wo bereits nachteilige gesundheitliche Auswirkungen bei einer einmaligen oder kurzzeitigen Exposition entstehen könnten. Außerdem sollte die Definition des ADI-Wertes für solche Fälle überdacht werden. Das JMPR kam dann allerdings zu der Feststellung, dass die Definition des ADI nicht geändert zu werden braucht, weil in jedem Fall alle toxikologischen Untersuchungsergebnisse für einen Stoff berücksichtigt werden.

Es sollte jedoch erwogen werden, bei Stoffen, deren ADI-Werte auf einem akuten Effekt (z.B. der Hemmung der Acetylcholinesterase) oder einem Kurzzeiteffekt (z.B. auf Ergebnissen von Teratogenitätsstudien) beruhen, den ADI mit einer kurzzeitigen Aufnahme über die Nahrung zu vergleichen. In bestimmten unklaren Fällen sollte das CCPR das JMPR beauftragen zu prüfen, welcher Ansatz der geeignete sei. Da alle der hier genannten Gremien nur einmal jährlich tagen, findet man erst 1994 im Bericht des JMPR dazu weitergehende Empfehlungen.

Unter Hinweis darauf, dass es im allgemeinen akzeptiert ist, dass bei bestimmten Effekten (z.B. Leber-, Nierentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität) gelegentliche Überschreitungen des ADI keinen Grund zu Bedenken geben, könnte bei anderen Effekten (z.B. Entwicklungseffekten, biochemische und klinische Manifestationen von Cholinesterasehemmungen) die traditionelle ADI-Methode nicht geeignet sein. Ein anderer toxikologischer Grenzwert zusätzlich oder anstelle des ADI-Wertes wurde vorgeschlagen: eine akute Referenzdosis (ARfD). Das JMPR wies dabei daraufhin, dass für bestimmte Stoffe der ADI-Wert und die akute Referenzdosis gleich sein könnten. Gleichzeitig wurde empfohlen, dass Methoden für die Abschätzung eines akuten Risikos durch Aufnahme von Rückständen über die Nahrung bei der geplanten Revision der 1989 veröffentlichten WHO Richtlinie durch WHO/IPCS entwickelt werden sollten.

Etwa zur gleichen Zeit bekam der "Wissenschaftliche Ausschuss Pestizide" in der EG den Auftrag, die Exposition des Verbrauchers durch Aldicarb-Rückstände in Bananen und Kartoffeln im Verhältnis zum ADI-Wert, den dieser Ausschuss 1992 empfohlen hatte, zu prüfen. Hintergrund dieses Auftrages waren kontroverse Diskussionen bei der Beratung eines Richtlinienvorschlages zur Festsetzung von Höchstmengen im Rat der Europäischen Gemeinschaft. Dieser Ausschuss kam u.a. zu der Feststellung, dass die Höchstmenge möglicherweise nicht geeignet ist für die Risikoabschätzung, weil die Rückstände in einzelnen Knollen oder Früchten eine größere Variabilität aufweisen können als verschiedene Mischproben, die üblicherweise analysiert werden.

Wegen der Toxizität von Aldicarb, die als schnell reversibel ohne bekannte kumulative Effekte bezeichnet wurde, sollte für die Risikoabschätzung die Menge einer Einzelmahlzeit anstelle der durchschnittlichen lebenslangen Verzehrsmengen zugrundegelegt werden. Auf der Basis von Verzehrsmengen aus der damaligen "UK MAFF food portion size database" errechnete der Ausschuss die möglichen Aufnahmemengen für Kinder und Erwachsene.

Auch eine akute Referenzdosis wurde vom Wissenschaftlichen Ausschuss für Aldicarb abgeleitet, die den gleichen Wert hatte wie der ADI, und diese für die Abschätzung angewendet. Die Risikoabschätzung zeigte, dass im ungünstigsten Fall die akute Referenzdosis überschritten würde. Die Abschätzungen erfolgten noch nicht nach dem heute üblichen Rechenmodell, kommen diesem aber nahe. Damals sprach in einem solchen Zusammenhang noch niemand von dem sog. Monte Carlo-Verfahren für eine Wahrscheinlichkeitsrechnung.

In der Rückschau ist es aber interessant in dieser Stellungnahme des Wissenschaftlichen Ausschusses zu lesen:

"Since the individual occurrence of these intakes is without adverse, lasting sequelae, the real significance of the intakes is therefore governed by the probability of these intakes actually occurring in real life" und weiter "use of statistical modelling techniques should enable information to be obtained about the distribution of the resultant aldicarb residue intake".

In den Jahren 1993/1994 starteten die Behörden in Großbritannien ein Monitoring der Anwendung von Insektiziden gegen die Möhrenfliege. Die Anzahl der Anwendungen war von ursprünglich durchschnittlich einer (wie 1966 erhoben) auf bis zu neun angestiegen. Außerdem war die behandelte Fläche erheblich größer geworden. In diesem Zusammenhang wurden auch Rückstandsuntersuchungen durchgeführt. Das Ergebnis war: die Rückstände in einzelnen Möhren desselben Feldes zeigten eine große Variabilität. Nun war eine solche Erkenntnis im Grundsatz nicht neu. Diese Untersuchungen waren aber die Keimzelle für umfangreiche Folgeuntersuchungen, auch an anderen landwirtschaftlichen Erzeugnissen, zunächst allerdings an Marktproben. Neu war, dass die britischen Behörden versuchten, eine Abschätzung des akuten Risikos vorzunehmen. Das war allerdings nicht so erfolgreich und stieß auf wenig Akzeptanz, vor allem aus zwei Gründen:

- Es wurden keine wissenschaftlich abgeleiteten akuten Referenzdosen angewendet.
- Bei den Marktproben war davon auszugehen, dass die hohe Variabilität der gefundenen Rückstandskonzentrationen auch auf die nicht einheitliche Herkunft und Pflanzenschutzmittelanwendung zurückgeführt werden konnte.

Die Ergebnisse waren somit fragwürdig. 1997 stellte die britische Delegation im CCPR die vorläufigen Ergebnisse des nationalen Untersuchungsprogramms dem Komitee vor und beschleunigte damit bereits laufende Entwicklungen weiterer Untersuchungen und Verfahren.

Das Jahr 1995 müsste eigentlich als Meilenstein in die Geschichte der Festsetzung von Höchstmengen und der Abschätzung des Verbraucherrisikos eingehen. Der Wissenschaftliche Ausschuss "Pestizide" der EG und das JMPR setzten die erste akute Referenzdosis, fest: nämlich für Aldicarb. Im Jahr 1995 fand auch die bereits erwähnte FAO/WHO Konsultation zur Überarbeitung der WHO-Richtlinie von 1989 zur Vorhersage der Aufnahme von Schädlingsbekämpfungsmitteln über die Nahrung statt. Die Expertengruppe hatte außerdem den Auftrag, Fragen der Abschätzung eines möglichen akuten Risikos zu erörtern. Dazu gehörten die toxikologischen Aspekte genauso wie die Fragen der geeigneten Lebensmittelverzehrsmengen und der Rückstandsdaten. Diese Gruppe legte den Grundstein für die weitere Entwicklung eines solchen Verfahrens, das dann in einer weiteren FAO/WHO - Konsultation im Februar 1997 konkreter formuliert wurde. Diese Konsultation im Jahr 1997 befasste sich ebenfalls nicht nur mit den toxikologischen Aspekten, sondern z.B. auch mit Rückstandsaspekten (Verteilung der Rückstände einer zusammengesetzten Probe, einer sog. Mischprobe, der Variabilität der Rückstände in einzelnen Früchten), mit Lebensmittelverzehrsmengen und gab eine Reihe von generellen Empfehlungen und von spezifischen Empfehlungen für die Abschätzung langfristiger und akuter Gefahren bei Aufnahme von Rückständen mit der Nahrung ab. Das Grundprinzip für die Abschätzung der kurzzeitigen (akuten) Aufnahme über die Nahrung sollte die Verwendung des 97,5 ten Perzentils von Lebensmittelverzehrsmengen (abgeleitet aus Verzehrerhebungen und nur unter Berücksichtigung von Personen, die das betreffende Lebensmittel wirklich verzehrt haben - "eaters only" -)

- a) für die allgemeine Bevölkerung und
- b) für Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter umfassen.

Das im Bericht dieser Konsultation empfohlene sog. deterministische Berechnungsverfahren für die Abschätzung des akuten Risikos wurde in einer darauf folgenden internationalen Konferenz in Großbritannien, in einer ad hoc Expertengruppe und durch das JMPR weiterentwickelt. Erwähnt werden muss, dass vom Codex Alimentarius alle Mitgliedsstaaten 1998 mit einem Rundschreiben um Übersendung nationaler Verzehrsmengen an die WHO aufgefordert wurden. Nur 6 Mitgliedsstaaten des Codex Alimentarius waren bisher in der Lage, mehr oder weniger geeignete Daten zur Verfügung zu stellen. Die Bundesrepublik Deutschland verfügt derzeit leider nicht über für diesen Zweck geeignete Daten.

In der Europäischen Gemeinschaft wurde 1998 der "Wissenschaftliche Ausschuss Pflanzen" beauftragt zu prüfen und eine Stellungnahme abzugeben, ob der Befund variabler Rückstände von Schädlingsbekämpfungsmitteln bei Obst und Gemüse, wie er dem CCPR vorgelegt worden war, eine Ergänzung der bisher üblichen Risikoabschätzung erforderlich macht. Der Ausschuss gab dazu mehrere Empfehlungen ab:

- i. Die kurzzeitige (akute) Exposition über die Nahrung sollte routinemäßig erfolgen unter Anwendung der von FAO/WHO 1997 empfohlenen Methoden.
- ii. Für alle relevanten Wirkstoffe sollte im Rahmen der Prüfung gemäss der Richtlinie 91/414/EWG und unter Berücksichtigung der Empfehlungen des JMPR und der FAO/WHO-Konsultation eine akute Referenzdosis festgelegt werden.
- iii. Geeignete Lebensmittelverzehrsmengen ("large portion consumption data"), repräsentativ für die verschiedenen Regionen der EG sollten zusammengetragen oder ggf. in neuen Verzehrstudien erhoben werden.
- iv. Die Variabilität der Rückstände, d.h. die möglichen höheren Rückstandskonzentrationen in einzelnen Einheiten einer Mischprobe (z.B. in einzelnen Äpfeln, Möhren, Kartoffeln usw.) sollten bei der Abschätzung der kurzzeitigen (akuten) Exposition des Verbrauchers berücksichtigt werden.
- v. Es sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um spezifische Variabilitätsfaktoren für die landwirtschaftlichen Erzeugnisse zu ermitteln und die von der FAO/WHO zunächst empfohlenen Pauschalfaktoren ("default values") zu ersetzen.
- vi. Die Ergebnisse der Abschätzung der kurzzeitigen (akuten) Exposition über die Nahrung sollten bei der Festsetzung von Höchstmengen berücksichtigt werden.

Anhand eines konkreten Falles kam der "Wissenschaftliche Ausschuss Pflanzen" zu der Feststellung, dass die Ergebnisse solcher Abschätzungen für Kinder wesentlich ungünstiger sind als für Erwachsene, bedingt durch das ungünstigere Verhältnis von Nahrungsaufnahme zum Körpergewicht. Dasselbe gilt im übrigen auch für die Langzeitaufnahme.

Von der bereits mehrmals erwähnten FAO/WHO-Konsultation 1997 und in der nachfolgenden internationalen Konferenz in York/Großbritannien wurde darauf hingewiesen, dass die Anwendung statistischer Verfahren, d.h. die von Wahrscheinlichkeitsrechnungen, insbesondere für die Abschätzung der akuten Exposition zu einem realistischeren Ergebnis führen würde als das sog. deterministische Verfahren. Im Gegensatz zu dem deterministischen Verfahren können andere relevante Faktoren, z. B. mehrere Lebensmittel berücksichtigt werden. Auf internationaler Ebene ist die Anwendung der Wahrscheinlichkeitsrechnungen wegen der erforderlichen umfangreichen Daten jedoch vorerst nicht möglich.

Bisher liegen auch in der Europäischen Gemeinschaft nur im Einzelfall Erfahrungen mit Wahrscheinlichkeitsrechnungen vor. Ohne hier auf Details einzugehen, soll jedoch erwähnt werden, dass eine Wahrscheinlichkeitsrechnung einen anderen Endpunkt hat als das deterministische Verfahren: nämlich nicht die Berechnung der theoretischen Ausschöpfung der ARfD durch ein Lebensmittel, sondern die Feststellung wie viel Prozent einer Bevölkerungsgruppe (Erwachsene, Kinder) bei einer bestimmten Exposition unterhalb der akuten Referenzdosis liegt. Das Ergebnis der deterministischen Berechnung wird damit nicht aufgehoben.

Nun hat ein solches Verfahren, wie z. B. die Monte Carlo Simulation, keine automatische obere Grenze hinsichtlich der Verteilung der Exposition. Die Erfahrungen aus anderen Bereichen mahnen aber zur Vorsicht bei der Interpretation am oberen Ende der Verteilung. Das ist auch in einer Stellungnahme des "Wissenschaftlichen Ausschusses Pflanzen" im Fall von Aldicarb bei der Beurteilung der vom Notifizierer vorgelegten Wahrscheinlichkeitsrechnung zum Ausdruck gebracht worden.

Die US-EPA hat die Anwendung des 99,9 ten Perzentils vorgeschlagen, wenn für die Höchst-Mengen-Festsetzung die Risikoabschätzung einer akuten Exposition mittels einer Wahrscheinlichkeitsrechnung erfolgt.

In der Europäischen Gemeinschaft haben wir noch keine abschließende Diskussion geführt und kein Agreement über das Verfahren zur Abschätzung eines akuten Risikos durch Aufnahme von Rückständen mit der Nahrung. Es werden dennoch deterministische Berechnungen gemäss den Empfehlungen der FAO/WHO durchgeführt und von der Kommission verlangt, die bei der Höchstmengenfestsetzung zunehmend ausschlaggebend sind. Praktisch eilen wir damit dem CCPR voraus.

In der 30. Sitzung des CCPR 1998 wurde der Report der FAO/WHO-Konsultation von 1997 erörtert. Das Komitee äußerte den Wunsch, dass die Methoden zur akuten Expositionsabschätzung weiterentwickelt und ein entsprechender Bericht über die Implementierung der Codex Alimentarius Kommission für die Sitzung im Jahr 2001 zugeleitet würde. Es wurden bisher keine "Risk Management" Entscheidungen hinsichtlich der Empfehlung von Höchstmengen wegen möglicher akuter Gefahren getroffen. In der nächsten Sitzung des CCPR im Mai 2000 wird über das weitere Vorgehen zu entscheiden sein.

Referenzen

- Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues, prepared by the Joint UNEP/FAO/WHO Food Contamination Monitoring Programme in collaboration with the Codex Committee on Pesticide Residues, WHO, Geneva 1989.
- Report of the ad Hoc Working Group on Acceptances; Twenty-third Session of the Codex Committee on Pesticide Residues, 1991.
- Pesticide Residues in Food – 1994: Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues
- Report of the Scientific Committee for Pesticides on the Toxicity of Aldicarb (Addendum - Residue intake resulting from consumption of potatoes and bananas) 8572/VI/95.
- Food Consumption and Exposure Assessment of Chemicals, Report of a FAO/WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997.
- Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding variable pesticide residues in fruit and vegetables.
- Report of the International Conference on Pesticide Residues Variability and Acute Dietary Risk Assessment, 1-3 December 1998, York, United Kingdom.

Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher

Opinion of the Scientific Committee on Plants
regarding the inclusion of Aldicarb in Annex 1 to
Directive 91/414/EEC concerning the placing of
plant protection products on the market

(SCP/ALDIC/041-Final) - (Opinion expressed by
the Scientific Committee on Plants on 18
December 1998).
Pesticide and Toxic Chemical News, April 1999.

Deterministische Verfahren zur Beschreibung des Risikos, das von akut toxischen Stoffen ausgeht

Banasiak, Ursula

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik, Kleinmachnow

Einleitung

Der Begriff „determinieren“ (*lat.*) bedeutet „begrenzen, abgrenzen, bestimmen, entscheiden“. Demzufolge beschreiben deterministische Verfahren eine spezielle Situation, die in einem für den Verbraucher kritischen Einzelfall eintreten kann (*point estimation*).

Welchen Stellenwert haben diese Verfahren bei der Abschätzung des „**acute dietary risk**“?

Sie geben Antwort auf die Frage, ob ein potentiell Risiko besteht. Die tatsächlich weitaus geringere Exposition der allermeisten Verbraucher wird dagegen nicht berücksichtigt. Es ist einzuschätzen, dass deterministische Verfahren für die Identifizierung eines möglichen Risikos unverzichtbar sind. Aussagen zur Eintrittswahrscheinlichkeit dieses Risikos bleiben probabilistischen Verfahren vorbehalten.

Meilensteine der Entwicklung der Risikoabschätzung

Die Methodik der Abschätzung des akuten Risikos wurde während der letzten fünf Jahre entwickelt und ist noch nicht endgültig abgeschlossen.

Die in der vorliegenden Arbeit genutzten Gleichungen beruhen auf den Veröffentlichungen der 24. Sitzung des JMPR im September 1999 (JMPR, 1999). Als Meilensteine sind zu nennen:

1994: Vorbehalt des *Codex Committee on Pesticide Residues* (CCPR) gegenüber MRL-Vorschlägen für einige akut toxische PSM-Wirkstoffe.

1995: *Joint Meeting on Pesticide Residues* (JMPR) prägte den Begriff „*acute Reference Dose*“ (akute RfD) als toxikologischen Endpunkt (JMPR, 1995), JMPR leitete erstmals akute Referenzdosen ab (für Monocrotophos und Aldicarb).

1997: Veröffentlichung der überarbeiteten WHO-Richtlinie zur Aufnahme von PSM-Rückständen über die Nahrung (WHO, 1997a).

1997: Joint FAO/WHO Konsultation „*Food consumption and exposure assessment of chemicals*“ prägte die Begriffe International Estimated Short Term Intake (IESTI) bzw. National Estimated Short Term Intake (NESTI), postulative Aufstellung der Gleichungen zur Berechnung von IESTI/NESTI (WHO, 1997b).

1998: JMPR leitete weitere akute Referenzdosen ab, z.B. für Amitraz, Dinocap, Endosulfan, Fenthion (JMPR, 1998).

1998: York (UK) Konferenz „Pesticide residues variability and acute dietary risk assessment“ (PSD, 1998).

1999: Den Haag (NL) „*ad-hoc Expert meeting on acute dietary intake of pesticide residues*“ (VWS, 1999). JMPR nahm erstmals die Abschätzung der Rückstandsaufnahme und Risikobewertung auf internationaler Ebene vor (JMPR, 1999).

Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

Darstellung der Problematik: Die allgemeine Gleichung zur Berechnung von Rückstands-Aufnahmemengen über die Nahrung (*dietary exposure*) lautet sowohl für das chronische als auch das akute Risiko:

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Rückstandskonzentration} * \text{Verbrauch}}{\text{Körpermass e}} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Unterschiede bestehen für Kurz- und Langzeitaufnahme bei den Parametern „Rückstandskonzentration“ (*food chemical concentration*) und „Verbrauch“ (*consumption*). Die Methodik zur Abschätzung der Kenngrößen IESTI/NESTI ist grundsätzlich geklärt. Allerdings bestehen Probleme, da die Datenbasis für die in die Gleichung einfließenden Parameter auf nationaler wie auch internationaler Ebene teilweise unzureichend ist.

Einflussgrößen, die sich vom Lebensmittel oder von der Kombination Lebensmittel/Wirkstoff ableiten

Rückstandsdefinitionen: In der Regel ist der Rückstand eines Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffs definiert als Summe von Muttersubstanz und weiteren relevanten Verbindungen, z. B. Metaboliten.

Es ist zu unterscheiden zwischen Definitionen für

- die Überwachung der Einhaltung der Höchstmenge (*MRL-compliance*)
- die Abschätzung der Aufnahmemenge über die Nahrung zur Risikobewertung (*estimation of dietary intake*).

In den meisten Fällen ist die Rückstandsdefinition identisch für Berechnungen von Wirkstoff-Aufnahmemengen über die Nahrung zur Bewertung von Langzeit- und Kurzzeit-Risiko, Sonderfälle sind jedoch möglich.

Rückstandskonzentrationen: Aus Rückstandsdaten von Mischproben (*composite samples*) überwachter Feldversuche (*supervised residue trials*) werden folgende Endpunkte abgeleitet:

- **MRL** Rückstandshöchstmenge (maximum residue limit)
- **STMR** typischer Rückstand (supervised trial median residue)
- **HR** höchster Rückstand (highest residue)

Für verarbeitete Lebens- und Futtermittel werden nach Multiplikation des jeweiligen Endpunktes mit dem Verarbeitungsfaktor Rückstandshöchstmenge, typischer und höchster Rückstand nach Verarbeitung (MRL-P, STMR-P, HR-P) ermittelt.

JMPR (1999) schlug vor, die Abschätzung des IESTI/NESTI nicht auf der Basis des MRL, der einen abgeleiteten, gerundeten Wert darstellt, vorzunehmen, sondern statt dessen HR bzw. HR-P zu nutzen. Weiterhin gehen STMR bzw. STMR-P in die Berechnung ein.

Variabilität der Rückstände: Die Problematik der Variabilität der Rückstände in den einzelnen Einheiten (≥ 25 g), aus denen eine Mischprobe besteht, wird in einem speziellen Beitrag gesondert behandelt (SAVINSKY, 2000). Darum soll an dieser Stelle darauf nicht ausführlich eingegangen werden.

In der Regel werden bei der Anlage von überwachten Feldversuchen zur Ableitung der Endpunkte MRL, STMR etc. Rückstandsversuchsergebnisse von Mischproben erzielt. Die Variabilität der Rückstände in einzelnen Einheiten wird durch die Einführung des Variabilitätsfaktors v in die Gleichung zur Berechnung der Aufnahmemenge berücksichtigt.

AMBRUS (2000) beschreibt die Abhängigkeit der Rückstandskonzentration in Mischproben von der Anzahl der eingesetzten Individuen und geht auf die Unterschiede von „*field-to-field*“ als auch „*within-field-variability*“ ein. Abbildung 1 zeigt als Beispiel die Variabilität von Vinclozolin-Rückständen in/auf Kiwifrüchten eines einzigen Feldes.

Essbarer Anteil des Erzeugnisses: Daten für den essbaren Anteil eines Erzeugnisses „Unit“ U [g] sind zur Zeit nur begrenzt verfügbar aus Frankreich, Großbritannien, Japan und den USA (WHO, 2000). In die Aufnahmeberechnung sollten möglichst die Daten aus der Region, aus der die Rückstandsdaten zur Ableitung der Rückstandshöchstmenge (MRL) stammen, einfließen (JMPR, 1999).

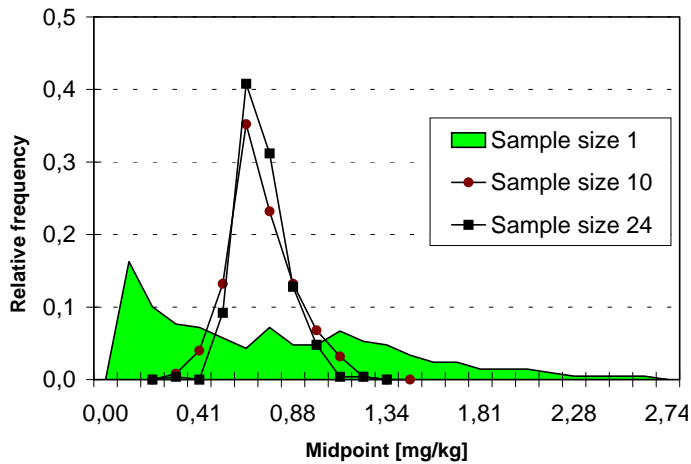


Abb. 1 Variabilität von Vinclozolin-Rückständen in/auf Kiwifrüchten (AMBRUS, 2000)

Einflussgrößen, die sich vom Verbraucher ableiten

Maximale Verzehrsmenge: Unter maximale Verzehrsmenge „large portion size“ **LP [g/Tag]** wird das 97,5. Perzentil der Portionsgewichte bzw. der Mahlzeiten eines Tages, ausschließlich erhoben von Konsumenten (*eaters only*), verstanden. Daten für LP sind verfügbar für die Gesamtbevölkerung und Kinder bis zu sechs Jahren aus Australien, Frankreich, Großbritannien, Japan, den Niederlanden und den USA (CCPR, 2000). Für die Aufnahmeberechnung sind die maximalen Werte für LP zu nutzen (JMPR, 1999).

Körpermasse: Daten für die Körpermassen von Kindern bis zu 6 Jahren und die Gesamtbevölkerung „body weight“ **bw [kg]** sind verfügbar aus Australien, Frankreich, Großbritannien, Japan, den Niederlanden und den USA (CCPR, 2000). Für die Aufnahmeberechnung sollten die Daten der Region, aus der LP stammt, ausgewählt werden (JMPR, 1999). Sind keine Angaben vorhanden, werden folgende „default values“ empfohlen:

bw _{Kind}	= 15 kg
bw _{Gesamtbevölkerung}	= 60 kg

Fallbeispiele

Die allgemeine Gleichung 1 zur Berechnung von Rückstands-Aufnahmemengen über die Nahrung (*dietary exposure*) gilt sowohl für die lebenslange als auch die kurzfristige Gefährdung, wobei im Falle der Kurzaufnahme im Gegensatz zum chronischen Risiko keine Summenbildung über die Rückstände der verschiedenen Lebensmittel erfolgt. Es werden drei Fälle unterschieden:

Fall 1:

Der Rückstand in der Mischprobe des Lebensmittels im rohen oder verarbeiteten Zustand entspricht dem Rückstandsniveau in der verzehrten Portion (LP). Dies ist der Fall, wenn bei einer Mahlzeit viele einzelne Einheiten (z. B. Kirschen) verzehrt werden ($U < 25$ g).

$$IESTI / NESTI = \frac{LP * (HR \text{ oder } HR - P)}{bw} \quad \text{(Gleichung Fall 1)}$$

Beispiel:

Wirkstoff: Beispielthrin
 Lebensmittel: Rosinen
 akute RfD: 0,08 mg/kg bw
 Rückstände
 in Trauben: <0,06; 0,15; 0,15; 0,17; 0,24; 0,25; 0,31; 0,35; 0,37; 0,42; 0,46; 0,47; 0,82 mg/kg
 Verarbeitungsfaktor: Trauben → Rosinen = 2,7
 HR-P: 0,82 * 2,7 = 2,2 mg/kg

Parameter	Kinder	Gesamtbevölkerung
LP [g/kg bw]	3,95 (USA)	2,17 (FR)
bw [kg]	15 (USA)	62,3 (FR)
LP [g]	59 (3,95 * 15)	135 (2,17 * 62,3)
IESTI [mg/kg bw/d]	0,009	0,005
% akute RfD	11	6

Fall 2:

Die verzehrte Portion (z. B. in Form einer einzelnen Frucht, U>25 g) könnte einen höheren Rückstand aufweisen als die Mischprobe.

Für diese Fälle gelten spezifische Variabilitätsfaktoren v:

Masse der Einheit (einschl. nicht verzehrbare Anteil) >250 g → v = 5
 Masse der Einheit (einschl. nicht verzehrbare Anteil) ≥25 g ≤250 g → v = 7

Sonderfälle:

a) Anwendung des Pflanzenschutzmittels als Granulat → v = 10
 b) Blattgemüse → v = 10

Fall 2 a:

Die Masse des Erzeugnisses (einschließlich nicht verzehrbare Anteil) ist kleiner als die verzehrte Portion (LP).

$$IESTI / NESTI = \frac{U * (HR \text{ oder } HR - P) * v + (LP - U) * (STM \text{ oder } STM - P)}{bw} \quad (\text{Gleichung Fall 2a})$$

Beispiel:

Wirkstoff: Beispielthrin
 Lebensmittel: Trauben
 akute RfD: 0,08 mg/kg bw
 Rückstände
 in Trauben (FR): <0,06; 0,15; 0,15; 0,17; 0,24; 0,25; 0,31; 0,35; 0,37; 0,42; 0,46; 0,47; 0,82 mg/kg
 HR: 0,82 mg/kg
 STMR: 0,31 mg/kg

Parameter	Kinder	Gesamtbevölkerung
LP [g/kg bw]	18 (AUS)	7,33 (AUS)
bw [kg]	19 (AUS)	70 (AUS)
LP [g]	342 (18 * 19)	513 (7,33 * 70)
U [g] (essbarer Anteil)	118 (FR)	118 (FR)
v	7	7
IESTI [mg/kg bw/d]	0,039	0,011
% akute RfD	49	14

Fall 2 b: Die Masse des Erzeugnisses (einschließlich nicht verzehrbaren Anteil) ist größer als die verzehrte Portion (LP).

$$IESTI / NESTI = \frac{LP * (HR \text{ oder } HR - P) * v}{bw} \quad (\text{Gleichung Fall 2b})$$

Beispiel:

Wirkstoff: Beispielthrin

Lebensmittel: Ananas

akute RfD: 0,08 mg/kg bw

Rückstände

in Ananas (USA): <0,05, <0,05, 0,09, <0,1, <0,1, 0,13, 0,28, 0,59, 0,76, 0,86, 0,97 mg/kg

HR: 0,97 mg/kg

STMR: 0,13 mg/kg

Parameter	Kinder (Fall 2b)	Gesamtbevölkerung (Fall 2a)
LP [g/kg bw]	13,61 (JP)	7,06 (JP)
bw [kg]	15,9	52,6
LP [g]	216 (13,61*15,9)	371 (7,06*52,6)
U [g] (essbarer Anteil)	245 (USA)	245 (USA)
v	5	5
IESTI [mg/kg bw/d]	0,066	0,023
% akute RfD	83	29

Fall 3:

Gilt für verarbeitete Lebensmittel. Durch Vermischen ist sichergestellt, dass der STMR-P die höchsten Rückstände repräsentiert.

$$IESTI / NESTI = \frac{LP * STMR - P}{bw} \quad (\text{Gleichung Fall 3})$$

Beispiel:

Wirkstoff: Beispielthrin

Lebensmittel: Wein

akute RfD: 0,08 mg/kg bw

Rückstände in Trauben: <0,06; 0,15; 0,15; 0,17; 0,24; 0,25; 0,31; 0,35; 0,37; 0,42; 0,46; 0,47; 0,82 mg/kg

Verarbeitungs-

faktor: Trauben → gekelterter Wein = 0,5

STMR-P: 0,155 mg/kg

Parameter	Kinder	Gesamtbevölkerung
LP [g/kg bw]	0,21 (AUS)	16,88 (AUS)
bw [kg]	19 (AUS)	70 (AUS)
LP [g]	4 (0,21 * 19)	1182 (16,88 * 70)
IESTI [mg/kg bw/d]	0 (0,00003)	0,0026
% akute RfD	0	3

Risikobewertung

In Abbildung 2 ist der Weg der Risikobewertung schematisch dargestellt.

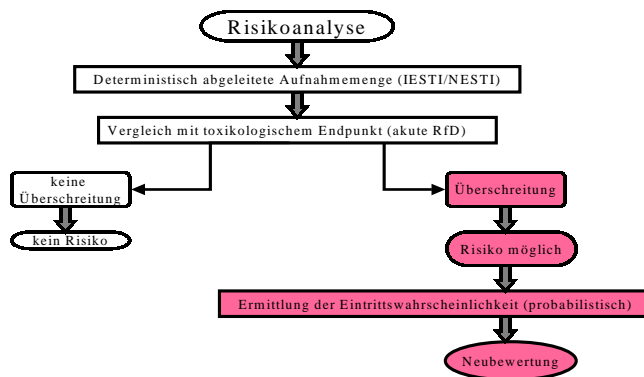


Abb. 2 Ablaufschema der Bewertung des akuten Risikos

Risikomanagement

Aus der Sicht der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft ist bei einer Gefährdung der Verbraucher durch die Aufnahme akut toxischer Stoffe über die Nahrung ein Risikomanagement auf nationaler Ebene durch die Einschränkung des Anwendungsumfanges möglich. Darunter sind in erster Linie Maßnahmen zur

- Verringerung der Aufwandmenge,
- Verminderung der Anzahl der Applikationen,
- Verlängerung der Wartezeit,

zu verstehen. Ist abzusehen, dass das zu erwartende Risiko durch die genannten Maßnahmen nicht gebannt ist, sind bestehende Zulassungen für exponierte Lebensmittel / Wirkstoff-Kombinationen zurückzunehmen, bzw. keine Neuzulassungen zu erteilen.

Glossar

akute RfD	akute Referenzdosis (<i>acute reference dose</i>), in mg/kg bw
bw	Körpermasse (<i>body weight</i>) in kg.
HR	höchster Rückstandswert (<i>highest residue</i>) einer Mischprobe (essbarer Anteil) aus der Population der überwachten Feldversuche, von denen MRL / STMR-Werte abgeleitet wurden, in mg/kg
HR-P	höchster Rückstandswert im verarbeiteten Lebensmittel, in mg/kg, berechnet durch Multiplikation von HR des unverarbeiteten Lebensmittels mit dem Verarbeitungsfaktor
IESTI	International geschätzte kurzzeitige Aufnahmemenge (<i>International Estimated Short Term Intake</i>)
LP	maximale Verzehrsmenge, d.h. Portionsgewicht (<i>highest large portion</i>), angegeben als 97,5. Perzentil der Mahlzeiten eines Tages in kg Lebensmittel/Tag
MRL	Rückstandshöchstmengende (<i>maximum residue limit</i>), abgeleitet aus überwachten Feldversuchen (<i>supervised trials median residue</i>), in mg/kg
NESTI	National geschätzte kurzzeitige Aufnahmemenge (<i>National Estimated Short Term Intake</i>)
v	Variabilitätsfaktor
STMR	Medianwert der Rückstandsgehalte aus überwachten Feldversuchen (<i>supervised trials median residue</i>), in mg/kg
STMR-P	Medianwert der Rückstandsgehalte im verarbeiteten Lebensmittel (<i>supervised trials median residue – processing - STMR-P</i>), in mg/kg, berechnet durch Multiplikation von STMR des unverarbeiteten Lebensmittels mit dem Verarbeitungsfaktor
U	Masse des essbaren Anteils eines Erzeugnisses (<i>unit weight</i>), in kg

Referenzen

- AMBRUS, A., 2000. Within and between field variability of residue data and sampling implications. Food Additives and Contaminants, Vol. 17 No. 7, 519 – 537.
- CCPR, 2000. Consideration of Intake of Pesticides Residues. Acute Dietary Risk Assessment. Progress Report by WHO on the Development of Databases for acute Exposure Assessment. Codex Alimentarius Commission, FAO/WHO, Codex Committee on Pesticide Residues, 32nd Session, The Hague, The Netherlands, 1-8 May 2000. CX/PR 00/3-Add.1.
- JMPR, 1995. Pesticide residues in food – 1995. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, Geneva, Switzerland, 16-27 September 1995. Rome, 1996, FAO Paper 133.
- JMPR, 1998. Pesticide residues in food – 1998. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 21-30 September 1998. Rome, 1999, FAO Paper 148.
- JMPR, 1999. Pesticide residues in food – 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 20-29 September 1999. Rome, 1999, FAO Paper 153.
- PSD, 1998. Report of the International Conference on Pesticide Residues Variability and Acute Dietary Risk Assessment. 1-3 December 1998, Royal York Hotel, York, United Kingdom.

- SAVINSKY, R., 2000. Die Variabilität von Rückständen. Symposium BBA/BGVV „Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher“, Berlin, 30. März 2000.
- VWS, 1999. Draft Report of an ad-hoc Expert Meeting on Acute Dietary Intake of Pesticide Residues. The Hague, The Netherlands, 8-9 April 1999, unpublished.
- WHO, 1997a. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). Prepared by the Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food) in collaboration with Codex Committee on Pesticide Residues. WHO, Geneva 1997. WHO/FSF/FOS/97.7.
- WHO, 1997b. Food consumption and exposure assessment of chemicals. Report of a FAO/WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997, WHO/FSF/DOS/97.5.

Die Ableitung einer akuten Referenzdosis (ARfD) aus den Untersuchungen zu "Toxikologie und Metabolismus"

Solecki, R., Pfeil, R.

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 7, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Berlin

Einführung

Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1989 veröffentlichten "Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Schädlingsbekämpfungsmittel-Rückständen über die Nahrung" (WHO, 1989: Guidelines for predicting the dietary intake of pesticide residues) sind seit Jahren die Grundlage für die Bewertung des von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in/auf Lebensmitteln ausgehenden Risikos für den Verbraucher. Die Richtlinien berücksichtigen in erster Linie die Expositionsabschätzung bei langfristigen Gefahren, weisen aber auch auf eine mögliche Gefährdung des Verbrauchers durch akut-toxische Wirkungen bestimmter Pflanzenschutzmittel hin. Das Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) befasste sich 1994 mit Situationen, in denen der von langfristigen Studien abgeleitete ADI (Acceptable Daily Intake) höchstwahrscheinlich keine adäquate Basis für die Bewertung akut-toxischer Wirkungen bei kurzzeitiger Exposition ist (FAO/WHO, 1994). Anlässlich einer Joint FAO/WHO Expert Consultation wurde 1995 empfohlen, für alle Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe sollte das Potential für akut-toxische Wirkungen routinemäßig bewertet und gegebenenfalls eine akute Referenzdosis (ARfD) abgeleitet werden, die neben dem ADI zu berücksichtigen sei (WHO, 1997). Im Oktober 1997 wurde das Konzept "Akute Referenzdosis" erstmals im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung auf einem ECCO-Meeting für den Prüfbereich Metabolismus und Toxikologie diskutiert. Während der ECCO-Meetings im Jahr 1998 konnte ein deutscher Vorschlag für einen technischen Leitfaden zur Ableitung der ARfD erörtert werden. Dieser Entwurf berücksichtigte insbesondere auch die Empfehlungen des britischen ACP (AAHL/3/98) und des JMPR (1998) zur Abschätzung der akuten Exposition über die Nahrung. Ab Anfang 1999 wurde darauf aufbauend von den Experten der ECCO-Meetings die ARfD für alle behandelten Wirkstoffe abgeleitet. Das JMPR beschäftigte sich ebenfalls intensiv mit Fragen der Ableitung der ARfD und erarbeitete methodische Vorschläge für die Durchführung spezieller akut-toxischer Studien (FAO/WHO, 2000).

Toxikologische Überlegungen

Für die Beurteilung des Gesundheitsrisikos der durch Pflanzenschutzmittel-Rückstände bedingten langfristigen Gefahren für den Verbraucher ist der ADI (Acceptable Daily Intake) von der WHO eingeführt worden. Die Definition des ADI geht von der Annahme aus, dass eine tägliche und lebenslange Aufnahme der betreffenden Wirkstoffdosis keine nachteiligen Folgen für die Gesundheit hat. Die durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge eines Pflanzenschutzmittels mit der Nahrung wird üblicherweise von den mittleren Rückstandsgehalten abgeleitet, die in überwachten Feldversuchen in den betreffenden Kulturen bestimmt werden. Erforderlichenfalls gehen Faktoren zur Veränderung der Rückstände bei der Verarbeitung und Zubereitung in die Abschätzung ein.

Diese Rückstandsmengen werden mit der durchschnittlichen täglichen Verzehrsmenge für die betreffenden Lebensmittel multipliziert. In Deutschland gehen beispielsweise die Verzehrsmengen 4- bis 6-jähriger Mädchen in die Abschätzung ein, weil diese Personengruppe in der Regel die höchste Nahrungsaufnahme mit Bezug auf das Körpergewicht aufweist und somit ein "Worst Case Szenario" d.h. die Annahme des ungünstigsten Falles darstellt. Die ermittelte durchschnittliche tägliche Aufnahme an Rückständen eines Pflanzenschutzmittelwirkstoffes sollte den festgelegten ADI nicht überschreiten. In aller Regel stellt eine kurzzeitige Überschreitung des ADI kein Gesundheitsrisiko für den Verbraucher dar, da dieser Grenzwert normalerweise mit einem Sicherheitsfaktor von 100 von der niedrigsten relevanten Dosis ohne schädliche Wirkung (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) nach langfristiger Exposition an der empfindlichsten Tierart abgeleitet wird; eine zusätzliche Sicherheitsspanne kann durch den Abstand zwischen den geprüften Dosierungen gegeben sein.

Bei bestimmten Wirkstoffen, insbesondere solchen mit hoher akuter Toxizität, kann jedoch auch eine kurzzeitige Überschreitung des ADI unter Umständen gesundheitlich bedenklich sein, da toxische Wirkungen dieser Stoffe bereits nach einer sehr kurzzeitiger Aufnahme auftreten können, so dass der aus längerfristigen Studien abgeleitete ADI nicht zur Bewertung der akuten Gefährdung durch Pflanzenschutzmittel-Rückstände in der Nahrung geeignet ist. Um in derartigen Situationen ein mögliches Gesundheitsrisiko beurteilen zu können, wurde die akute Referenzdosis (ARfD) entwickelt.

Das JMPR (1998) definiert die ARfD als diejenige Substanzmenge (in mg/kg Körpergewicht), die über die Nahrung innerhalb einer kurzen Zeitspanne, üblicherweise mit einer Mahlzeit oder an einem Tag, nach dem Stand der Kenntnisse ohne erkennbares Gesundheitsrisiko für den Verbraucher aufgenommen werden kann.

"an estimate of a substance in food or drinking water, expressed on body weight basis, that can be ingested over a short period of time, usually during one meal or one day, without appreciable health risk to the consumer on the basis of all known facts at the time of evaluation" (WHO/FAO, 1999).

Für die Festsetzung der ARfD werden im Prinzip die gleichen toxikologischen Daten und Bewertungsgrundsätze angewandt wie für die Ableitung des ADI, d.h. der Wert basiert auf einem experimentell ermittelten NOAEL aus den gesetzlich geforderten Prüfnachweisen, der durch einen geeigneten Sicherheitsfaktor geteilt wird. Abweichend von diesem ADI-Konzept ist eine kurzzeitige Überschreitung der ARfD normalerweise nicht zu tolerieren, da akuttoxische Wirkungen unter Umständen bereits nach einer einzelnen Dosis auftreten können.

Im Unterschied zur oben darlegten Expositionsabschätzung bei langfristigen Gefahren werden für die Expositionsabschätzung bei akuten Gefahren nicht die durchschnittlichen täglichen Verzehrsmengen, sondern die Portionsgewichte der Erzeugnisse verwendet. Je nach Erzeugnis können diese Gewichte für einzelne Einheiten repräsentativ sein, z.B. ein großer Apfel oder eine große Kartoffel oder Mengen, die mit einer Mahlzeit verzehrt werden. Weiterhin ist hinsichtlich der akuten Gefahren zu beachten, dass signifikante Schwankungen der Rückstandshalte in den einzelnen Einheiten (z.B. ein Apfel oder eine Kartoffel), die Bestandteil von größeren zusammengesetzten Proben sind, die für die Festsetzung der zulässigen Höchstmengen (MRL: Maximum Residue Level) in Feldversuchen verwendet werden, vorkommen können. Es ist daher erforderlich, einen geeigneten Variabilitätsfaktor für die Rückstandsverteilung zu berücksichtigen.

Grundsätzlich ist das Gesamtpaket aller toxikologischen Untersuchungen eines Wirkstoffes zu bewerten, um den geeigneten Endpunkt, d.h. den niedrigsten relevanten NOAEL für die Ableitung der ARfD zu bestimmen. Die folgenden toxikologischen Hinweise sollen für die Ableitung einer ARfD herangezogen werden (WHO/FAO, 2000):

- i. Akute orale Letalität oder LD₅₀ Daten.
- ii. Entwicklungstoxische Effekte mit Ausnahme derer, die eine klare Folge maternaltoxischer Wirkungen sind.
- iii. Klinische Befunde, die frühzeitig in toxikologischen Studien mit wiederholter Substanzverabreichung festgestellt wurden.
- iv. Akute Neurotoxizität, einschließlich der durch Organophosphate und Carbamate hervorgerufenen Effekte.
- v. Weitere toxikologische Hinweise können hormonelle oder andere biochemische Veränderungen beinhalten, die bereits nach Einzelverabreichungen in subakuten und subchronischen Studien auftreten können.

Da es normalerweise nicht nur ein Zielorgan gibt und der meistens festgestellte kritische Effekt häufig nur nach Mehrfachverabreichung bei bestimmten Spezies und meistens nur an erwachsenen Tieren festgestellt wird, sind folgende Besonderheiten bei der Festlegung der ARfD zu berücksichtigen:

(i) Einmalige und mehrfache Aufnahme: Eine „kurzzeitige“ Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen kann durch eine einzelne Nahrungsaufnahme oder durch den Verzehr rückstandsbelasteter Lebensmittel während eines ganzen Tages zustande kommen. Deshalb kann es erforderlich sein, den kritischen Effekt bei einmaliger und bei wiederholter Exposition gegenüber der gleichen Dosis zu bewerten. Die Unterschiede äußern sich häufig in einer unterschiedlichen Maximalkonzentration (C_{max}) im Plasma bzw. an den Zielorganen. Bei schneller Reversibilität der Effekte kann eine spezifische Prüfmethode (z.B. wiederholte Verabreichung per Magensonde an demselben Tag, Verabreichung über das Futter über 24 h) für eine spezifische Expositionsabschätzung notwendig sein. Für bestimmte akut-toxische Wirkungen kann es nach mehrmaliger Exposition (z.B. durch Adaptationsmechanismen) zu einer Veränderung des kritischen Effektes und einer Erhöhung bzw. Erniedrigung der dafür relevanten Dosis kommen.

(ii) Verschiedene Tierarten: Verschiedene Versuchstierarten können unterschiedliche toxikologische Wirkungen gegenüber gleichen chemischen Stoffen oder Wirkstoffgruppen zeigen. Die normalerweise für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels erforderlichen tierexperimentellen Studien werden zwar an verschiedenen Tierarten durchgeführt, jedoch kann insbesondere aus Tierschutzgründen keine vergleichende Prüfung an unterschiedlichen Spezies für alle möglichen kritischen Effekte und Expositionsszenarien gefordert werden. So werden kurzfristige Wirkungen nach einmaliger Verabreichung in der Regel nur an Ratten geprüft, während kurzfristige Wirkungen nach mehrmaliger Exposition zusätzlich am Hund als Nicht-Nagetier untersucht werden. Die verzögerte Neurotoxizität bestimmter Substanzgruppen (z.B. Organophosphate) nach einmaliger und wiederholter Verabreichung kann nur an Hühnern geprüft werden, während für andere akut neurotoxische Wirkungen auch ein Prüfprotokoll an Ratten verfügbar ist. Für die Langzeitprüfung wird neben der Ratte die Maus als zweite Versuchstierart eingesetzt, während bei der Prüfung von toxischen Wirkungen auf den Embryo das Kaninchen als zweite Tierart (neben der Ratte) zu verwenden ist. So kann es erforderlich sein, dass für Stoffe, die Entwicklungsstörungen hervorrufen, die ARfD von einer Studie am Kaninchen abgeleitet wird, ohne dass an dieser Tierart die akute Toxizität routinemäßig geprüft wurde.

(iii) Unterschiedliche Subpopulationen: Bei der Abschätzung des akuten Risikos durch Pflanzenschutzmittel-Rückstände sollen auch unterschiedliche Subpopulationen (z.B. Altersgruppen) berücksichtigt werden. Da jedoch in den meisten Fällen nur Toxizitätsstudien an erwachsenen Tieren verfügbar sind, sind in aller Regel keine entsprechenden Daten verfügbar, um spezifische ARfDs für unterschiedliche Altersgruppen abzuleiten. Wenn eine gesonderte Risikobewertung für bestimmte Subpopulationen erforderlich ist, müssen gegebenenfalls entsprechende Toxizitätsstudien nachgefordert werden. Der Vorschlag, für Kleinkinder und Kinder (<6 Jahre) einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor anzuwenden, wurde bei der internationalen Konferenz in York (Anonym, 1998) und beim JMPR (WHO/FAO, 1999) mit dem Fazit diskutiert, dass bei einer akzeptablen Datenbasis kein zusätzlicher Faktor routinemäßig verwendet werden sollte.

(iv) Sicherheits-/ Unsicherheitsfaktoren: Die allgemeine Verwendung des Sicherheitsfaktors von 100 resultiert in erster Linie aus den Erfahrungen im pharmazeutischen Forschungsbereich und bei der ADI-Ableitung, denen zufolge sich ein Faktor von jeweils 10 für die Interspezies- sowie die Intraspezies-Variabilität als ausreichend erwiesen hat, um mögliche Unterschiede in der Ausprägung toxischer Effekte bei verschiedenen Spezies und unterschiedlichen Subpopulationen zu kompensieren. Daher ist es zweckmäßig, auch für die Ableitung der ARfD diese Variabilitätsfaktoren anzuwenden, wenn nicht aufgrund toxikokinetischer bzw. toxikodynamischer Daten ein anderer Sicherheitsfaktor angemessen ist (Anonym, 1998; FAO/WHO, 2000). Bei der Wahl des Sicherheitsfaktors für die ARfD sind vor allem die Dauer der verwendeten Studie sowie der Schweregrad und die mögliche Reversibilität der toxikologischen Effekte zu berücksichtigen. Wenn besonders schwerwiegende Wirkungen bei akuter Exposition auftreten können, ist in Ausnahmefällen ein erhöhter Sicherheitsfaktor erforderlich. Niedrigere Sicherheitsfaktoren können resultieren, wenn die akut-toxische Wirkung nach Sondenapplikation eher durch die maximale Schwellenkonzentration (C_{max}) als durch die Gesamtheit der aufgenommenen Dosis (AUC) hervorgerufen wurde und diese Expositionsbedingungen bei der Nahrungsaufnahme nicht wahrscheinlich sind. Eine ausführlichere Diskussion zu weiteren wissenschaftlichen Grundlagen der Festsetzung von Sicherheitsfaktoren werden in einem IPCS-Leitfaden zur Spezifizierung von Sicherheitsfaktoren diskutiert (IPCS, 2001).

Toxikologische Endpunkte zur ARfD-Ableitung

Die ARfD sollte vom wichtigsten Endpunkt für akut-toxische Wirkungen in der am besten geeigneten Studie abgeleitet werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die nachfolgend aufgeführten Prüfungen, die nach Richtlinie 91/414/EWG gefordert werden und üblicherweise für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels vorzulegen sind, vorrangig toxikologische Wirkungen nach wiederholter Verabreichung untersuchen und meistens keine detaillierten Informationen über die Auswirkungen einer einmaligen Wirkstoffexposition liefern. Deshalb sind die üblicherweise geforderten toxikologischen Routineprüfungen für die Bewertung spezieller akut-toxischer Effekte häufig nicht geeignet.

Annex IIA 5.1 (Toxikokinetik und Metabolismus): Diese Versuche liefern Informationen über die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung einer Substanz bei oraler Aufnahme. Die Daten können für die Beurteilung möglicher akut-toxischer Effekte des Wirkstoffes oder seiner Metaboliten bei kurzzeitiger Exposition wichtig sein. Daten zur vergleichenden Toxikokinetik können aber auch eine mögliche experimentelle Grundlage darstellen, den Sicherheitsfaktor für die Interspezies-Variabilität zu modifizieren. Auch die Ermittlung des Zeitverlaufes und der maximalen Höhe der Plasmakonzentration des Wirkstoffes im Organismus (z.B. C_{max}) - vor allem nach verschiedenen Verabreichungsformen (z.B. Sonden- versus Futterapplikation) - kann eine wichtige Grundlage für eine adäquatere Festlegung des Sicherheitsfaktors liefern.

Annex IIA 5.2 (Akute orale Toxizität): Diese Studien liefern Informationen über die Auswirkungen einer einmaligen oralen Wirkstoffexposition, insbesondere über den zeitlichen Verlauf und Besonderheiten der Vergiftung (klinische Symptome, pathologische Befunde). Die Daten sind besonders für die Beurteilung der Gefahren bei Unfällen sowie für die Klassifizierung der Substanzen nach ihren gefährlichen Eigenschaften wichtig. Im allgemeinen sind die Studien jedoch nur mit Einschränkungen geeignet, um Zielorgane oder NOAELs für kritische Effekte zu erkennen, so dass sie als Basis für die Ableitung einer ARfD meistens nicht zu verwenden sind. Wenn die Versuche künftig nach den OECD-Richtlinien 420, 423 oder 425, d.h. mit einer reduzierten Anzahl von Dosierungen und Tieren durchgeführt werden und nur eine "ungefähre LD50" ohne Aussage zur Steilheit der Dosis-Wirkungsbeziehung liefern, sind diese Studien für die Ableitung einer ARfD ebenfalls nur eingeschränkt verwendbar.

Annex IIA 5.3 (Subakute Toxizität): Kurzzeitversuche über 14 oder 28 Tage sind zwar nach Richtlinie 91/414/EWG nicht zwingend gefordert, müssen aber vorgelegt werden, wenn sie z.B. zur Dosisfindung für die längerfristigen Studien durchgeführt wurden. Da zu diesem Zweck meist große Dosisintervalle und eine reduzierte Anzahl von Tieren und Endpunkten geprüft werden, sind die Versuche in der Regel nur bedingt für die Ableitung von Grenzwerten geeignet. Wenn diese Studien jedoch korrekt nach den Vorgaben der fortentwickelten OECD-Richtlinie 407 durchgeführt werden und auch die zusätzlich aufgenommenen kritischen Endpunkte (z.B. Neurotoxizität, Immunotoxizität) an einer ausreichenden Tierzahl untersucht wurden, kann der NOAEL dieser Prüfung künftig eine sehr gut geeignete Basis für die ARfD darstellen.

Annex IIA 5.3 (Subchronische Toxizität): Die subchronischen Versuche werden zumeist über 90 Tage an mehreren Tierarten (i.d.R. Ratte, Hund) durchgeführt. Sie sollen ausreichende Informationen über die Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition liefern, insbesondere über den Zusammenhang zwischen Dosis und Schädigung, die Zielorgane, die Zeitabhängigkeit toxischer Effekte sowie deren Reversibilität. Zahlreiche Endpunkte werden auch zwischenzeitlich untersucht. Da generell eine ausreichende Anzahl von Tieren und Endpunkten (klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen, Histopathologie) geprüft werden, sind diese Versuche vorzugsweise für die Ableitung von Kurzzeit-Grenzwerten (AOEL) geeignet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die wiederholte, subchronische Exposition einerseits zu stärker ausgeprägten toxischen Effekten führen kann, die dann für die Beurteilung des akut-toxischen Potentials nicht mehr relevant sind. Andererseits besteht aufgrund von adaptiven Veränderungen auch die Möglichkeit, dass bestimmte akut-toxische Effekte am Versuchsende (nach 3 Monaten) nicht mehr nachzuweisen sind. Generell können subchronische Versuche als Basis für die ARfD dienen, wenn die relevanten Endpunkte für die Beurteilung akut-toxischer Wirkungen in diesen Studien berücksichtigt worden sind. Eine Möglichkeit, die Verwendbarkeit subchronischer Prüfungen ohne zusätzliche Verwendung von Versuchstieren für die Ableitung der ARfD zu verbessern, könnte in der Einbeziehung einer zusätzlichen Untersuchung von hämatologischen, klinisch-chemischen, biochemischen und erforderlichenfalls urinalytischen Untersuchungen zu einem sehr frühen Zeitpunkt (z.B. ein bis drei Tage nach Behandlungsbeginn) liegen.

Annex IIA 5.4 (Genotoxizität): Diese Versuche liefern Informationen über die Genotoxizität einer Substanz unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen. Da in den In-vivo-Studien zumeist sehr große Dosisintervalle und eine reduzierte Anzahl von Tieren und Endpunkten geprüft werden, sind die Versuche in der Regel nicht als Basis für die ARfD geeignet. Bestimmte In-vivo-Untersuchungen (z.B. der Dominant-Letal-Test) können jedoch gegebenenfalls zusätzliche Hinweise auf akut-toxische Effekte liefern

Annex IIA 5.5 (chronische Toxizität/Kanzerogenität): Langzeitversuche werden zumeist an zwei Tierarten (Ratte, Maus) durchgeführt und sollen Informationen über die Auswirkungen einer lebenslangen Wirkstoffexposition liefern, insbesondere um mögliche Gefahren durch krebserzeugende Substanzen zu ermitteln. Die Prüfung erfolgt an einer ausreichenden Anzahl von Tieren und Endpunkten (klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen, Histopathologie), so dass diese Versuche normalerweise für die Ableitung des Langzeit-Grenzwertes (ADI) verwendet werden. Für die Ableitung der ARfD können diese Studien nur herangezogen werden, wenn keine Zeitabhängigkeit in den Dosis-Wirkungsbeziehungen und kritischen Effekten besteht und somit die entsprechenden kritischen Wirkungen nach einmaliger und langzeitiger Exposition auf dem gleichen Dosisniveau zu erwarten sind. Die Langzeitversuche könnten jedoch eine wichtige Basis für die Ableitung der Grenzwerte sein, wenn sich die Maus als deutlich empfindlichste Tierart erweist.

Annex IIA 5.6 (Reproduktionstoxizität): Mehrgenerationsversuche werden zumeist an einer Nagetierart (Ratte) durchgeführt und sollen Informationen über die Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition auf die Reproduktion liefern. Da nur in diesen Studien auch neugeborene bzw. sehr junge Tiere sowie trächtige bzw. laktierende Tiere exponiert und untersucht werden und eine mögliche höhere Empfindlichkeit dieser Sub-Populationen in Betracht zu ziehen ist, sollten die Studien in Abhängigkeit vom toxikologischen Wirkprofil bei der Ableitung der ARfD besonders berücksichtigt werden.

Annex IIA 5.6 (Entwicklungstoxizität): Entwicklungstoxizitätsversuche werden zumeist an zwei Tierarten (Ratte, Kaninchen) durchgeführt und sollen Informationen über die Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition für die Embryonal- und Fötalentwicklung liefern. Die Verabreichung des Wirkstoffes erfolgt in der Regel per Magensonde über eine bestimmte Zeitspanne während der Trächtigkeit. Bei der Bewertung der Effekte ist eine mögliche höhere Empfindlichkeit der trächtigen Tiere bzw. der Nachkommen zu berücksichtigen. Da die Expositionsdauer relativ kurz ist, können die Effekte für die Ableitung der ARfD relevant sein, insbesondere wenn Entwicklungsstörungen als kritische Effekte aufgetreten sind. Diese Studien könnten insbesondere verwendet werden, um eine ARfD für empfindliche Sub-Populationen (z.B. schwangere Frauen, Ungeborene) abzuleiten, wenn dafür ein kritischer Endpunkt ermittelt wurde. Andererseits können aus diesen Studien abgeleitete ARfD für andere Subpopulationen (z.B. Kleinkinder, ältere Menschen) einen zu konservativen Wert ergeben. Entwicklungstoxizitätsversuche können auch eine wichtige Basis für die Ableitung der ARfD sein, wenn sich das Kaninchen als deutlich empfindlichste Tierart erweist.

Annex IIA 5.7 (Neurotoxizität): Neurotoxizitätsversuche werden für bestimmte Substanzen (z.B. Organophosphate) regelmäßig an Hühnern durchgeführt und sollen Informationen liefern, ob der Wirkstoff nach akuter oder wiederholter Exposition verzögert neurotoxisch wirken kann. Die Studien sind zur Erkennung spezifischer Stoffeigenschaften, nicht jedoch für die Ableitung einer ARfD geeignet. Wenn die vorzulegenden Versuche Hinweise auf neurotoxische Wirkungen gezeigt haben, werden inzwischen vermehrt auch akute Neurotoxizitätsversuche an Ratten durchgeführt. Ein entsprechendes Studienprotokoll wurde als OECD-Richtlinie 424 international anerkannt. Für die Ableitung der ARfD besitzen akute Neurotoxizitätsstudien eine sehr große Bedeutung. Da in diesen Untersuchungen zahlreiche Parameter geprüft werden, die nicht im Untersuchungsspektrum der subchronischen und chronischen Prüfungen enthalten sind, kann der NOAEL aus diesen akuten Prüfungen niedriger sein, als der für die Ableitung des ADI-Wertes herangezogenen Langzeitstudie. Dadurch kann gegebenenfalls eine Korrektur des ADI-Wertes aufgrund der akuten Prüfung erforderlich werden.

Annex IIA 5.8 (Mechanistische Studien): Mechanistische Studien sind keine routinemäßigen Prüfungen, sondern ergänzende Untersuchungen, um Ablauf und Zusammenhang bestimmter toxischer Wirkungen (z.B. Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) aufzuklären. Je nach Fragestellung werden akute oder wiederholte Expositionen sowie mehrere Untersuchungszeiten geprüft, um auch temporäre Wirkungen erfassen und NOAELs identifizieren zu können. Die Bedeutung dieser Versuche für die Ableitung der ARfD kann nur von Fall zu Fall entschieden werden, da es kein standardisiertes Prüfprotokoll für solche Studien gibt.

Annex IIA 5.9 (Untersuchungen am Menschen): Untersuchungen am Menschen können für die Ableitung der ARfD äußerst nützlich sein; derartige Studien sind aus wissenschaftlicher Sicht nur akzeptabel, wenn sie die entsprechenden nationalen und internationalen ethischen Konventionen erfüllen (Anonym, 1998). Je nach Fragestellung werden in der Regel akute oder wiederholte Expositionen mit mehreren Untersuchungszeiten geprüft, um den zeitlichen Verlauf und die mögliche Reversibilität der Effekte aufzuklären zu können. Da durch Humanstudien die Unsicherheit entfällt, die mit der Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen verbunden ist, sind derartige Untersuchungen aus wissenschaftlicher Sicht gut geeignet, die Ableitung der ARfD vorzunehmen. Untersuchungen von Pflanzenschutzmitteln an Freiwilligen sind jedoch nicht zu rechtfertigen, wenn sie mit dem primären Ziel der Reduzierung von Sicherheitsfaktoren geplant werden (z.B. weil die Interpezies-Variabilität entfallen könnte). Studien am Menschen sind häufig für Substanzen verfügbar, deren toxische Wirkungen gut bekannt und reversibel sowie durch nicht-invasive Methoden oder Blutentnahmen leicht zu überwachen sind (z.B. Cholinesterase-Hemmung durch Organophosphate und Carbamate). Dabei können auch klinische Studien mit bestimmten Stoffen und eng verwandten Substanzen mit medizinischer Verwendung von Wert sein. Eine wesentliche Voraussetzung für die Verwendung von Untersuchungen am Menschen ist jedoch auch, dass der kritische Effekt nach kurzzeitiger (einmaliger oder mehrmaliger) Exposition untersucht wurde und die Qualität der Studie akzeptabel ist.

Bestimmung der akuten Referenzdosis

Bei der Ableitung der ARfD sollte schrittweise vorgegangen werden. Zunächst ist zu prüfen, ob akute Effekte bezogen auf das toxikologische Profil einer Substanz wahrscheinlich sind. Daraus ist abzuschätzen, ob die Festsetzung einer ARfD notwendig bzw. sinnvoll ist. Bei einer Notwendigkeit zur Ableitung einer ARfD ist die Studie heranzuziehen, die eine spezifische akute Gefahr des Wirkstoffes am besten charakterisiert. Aus pragmatischen Gründen erscheint es hilfreich in Erwägung zu ziehen, ob der ADI in Hinsicht auf das toxikologische Profil eines Stoffes geeignet ist, auch das Risiko für akut-toxische Wirkungen für den Verbraucher mit abzudecken.

(i) Keine Ableitung einer ARfD: Wenn ein Pflanzenschutzmittel-Wirkstoff aufgrund seines toxikologischen Profils voraussichtlich kein akutes Gefahrenpotential aufweist, muss keine ARfD abgeleitet werden. Dies sollte bei der Bewertung der toxikologischen Daten deutlich zum Ausdruck gebracht werden. In solchen Fällen dürfte die akute Rückstandsaufnahme den ADI vereinzelt und kurzzeitig übersteigen. Für das künftige Vorgehen erscheint es vernünftig, Wirkstoff-Kategorien zu identifizieren, für die eine ARfD normalerweise nicht notwendig ist. Auf Grundlage der gegenwärtig verfügbaren toxikologischen Informationen ist eine solche Einteilung allerdings noch nicht möglich. Die folgenden Bedingungen können für die Entscheidung wichtig sein, dass eine mögliche Gefährdung des Verbrauchers durch akut toxische Wirkungen von Pflanzenschutzmittel-Rückstände ausgeschlossen werden kann und deshalb keine ARfD auf Grundlage der toxikologischen Datenbasis abzuleiten ist:

- Der Wirkstoff besitzt eine sehr niedrige akut-orale Toxizität (z.B. keine klinischen Symptome oder Todesfälle bei der Grenzdosis für die akute Toxizitätsprüfung).
- Das toxikologische Profil nach wiederholter Exposition weist nur marginale Effekte auf, die für eine akute Exposition nicht relevant sind (z.B. adaptive Lebervergrößerung, Abnahme von Körpergewicht und/oder Futtermittelaufnahme bei längerfristiger Exposition).

Entsprechend dieser Vorgehensweise hat das JMPR (1999) für Pyriproxifen keine ARfD abgeleitet. Basis für diese Nichtableitung der ARfD waren die sehr geringe akut orale Toxizität mit einer LD50 von >5000 mg/kg bw bei Ratten, Mäusen und Hunden. Darüber hinaus ist der ADI von 0.1 mg/kg bw weitaus höher als die für den ungünstigsten Fall geschätzte akute Rückstandsaufnahme.

Nach subchronischer Verabreichung wird ein relativ hoher NOAEL von 24 mg/kg bw/d abgeleitet, der auf Effekten (wie erhöhtes Lebergewicht, erhöhter Cholesterinspiegel) basiert, die nach einer akuten Exposition nicht zu erwarten sind. Wenn aufgrund der Anwendungs-Eigenschaften des Wirkstoffes keine oder nur vernachlässigbare Rückstände in der Nahrung erwartet werden können (z.B. bei Rodentiziden, Bodenbegasungsmitteln) kann gegebenenfalls auch eine mögliche Gefährdung des Verbrauchers für die vorgesehenen Verwendungen ausgeschlossen werden, so dass keine Ableitung einer ARfD erforderlich ist. Die Einbeziehung von Rückstandsinformationen sollte jedoch nur in Ausnahmefällen erfolgen und ausschließen, dass durch Erweiterung von Indikationen zusätzliche Expositionsszenarien resultieren können. In jedem Fall sind die wesentlichsten Gründe anzugeben, die ausschlaggebend waren, dass keine ARfD abgeleitet wurde.

(ii) Ableitung einer spezifischen ARfD: Wenn spezifische akut-toxische Wirkungen nach Verabreichung nur einer oder weniger Dosen auftreten, ist die Ableitung einer spezifischen ARfD erforderlich. In diesem Fall sollte die ARfD auf einer Studie basieren, die diese akute Gefahr am besten beschreiben kann. Entsprechend dieser Vorgehensweise hat das JMPR für Fenthion eine vom ADI (0.007 mg/kg bw) abweichende ARfD von 0.01 mg/kg bw abgeleitet. Basis für diese ARfD war eine akute Neurotoxizitätsstudie an Ratten, in der ein NOAEL von 1 mg/kg bw für die Cholinesterase-Hemmung im Gehirn und für Effekte auf das Verhalten ermittelt wurde (WHO/FAO, 1997).

Wenn eine spezifische ARfD erforderlich, aber aus den vorhandenen Studien nicht adäquat abzuleiten ist, dann sollte ein eher konservativer Wert zunächst auf der Basis der vorliegenden Daten festgesetzt werden und die zusätzlich benötigten speziellen Studien für eine präzisere Ableitung benannt werden. Ein entsprechendes Studiendesign für eine solche akute Prüfung, das sich aus den vorliegenden Ergebnissen des toxikologischen Datenpaketes orientieren soll, wurde vom JMPR vorgeschlagen (FAO/WHO, 2000). Die Durchführung zusätzlicher Tierversuche zur Ableitung einer spezifischen ARfD ist jedoch nicht notwendig, wenn die geschätzte akute Rückstandaufnahme die von einem subchronischen bzw. chronischen NOAEL abgeleitete ARfD nicht übersteigt.

(iii) Verwendung des ADI als Basis für die ARfD: Wenn die NOAELs der akuten, subchronischen und chronischen Studien mit der empfindlichsten Spezies praktisch übereinstimmen, werden ADI und oraler AOEL in der Regel auf dem gleichen Dosisniveau festgelegt. Wenn jedoch spezielle Studien zur akuten Toxizität ergeben, dass die daraus abgeleitete ARfD niedriger ist als der ADI-Wert und die beobachteten Effekte als nicht reversibel anzusehen sind, so ist in Erwägung zu ziehen, den ADI erforderlichenfalls herabzusetzen. In diesen Fällen kann angenommen werden, dass das toxikologische Wirkprofil einer Substanz in der Regel keine relevanten Unterschiede zwischen kurzzeitiger und langfristiger Exposition erkennen lässt. Damit ist eine kurzfristige Überschreitung der lebenslang tolerierbaren Aufnahmemenge nicht zulässig.

Sofern keine geeigneten akuten Studien vorliegen, kann aus pragmatischen Gründen für die ARfD der gleiche Grenzwert wie für den ADI festgelegt werden. Wenn es sich hierbei um einen eher konservativen Wert handelt, ist darauf hinzuweisen. Entsprechend dieser Vorgehensweise hat das JMPR für Fenamiphos eine mit dem ADI übereinstimmende ARfD abgeleitet, die auf dem NOAEL von 0.08 mg/kg bw/d aus der 1-Jahres-Hundestudie basiert. Obwohl eine akute Neurotoxizitätsstudie an Ratten verfügbar war (NOAEL: 0.37 mg/kg bw), wurde der Hund als empfindlichere Spezies ermittelt (WHO/FAO, 1997). Wenn in diesem Fall der ADI bei kurzfristiger Exposition überschritten würde, wären Daten über akute Wirkungen an Hunden notwendig, um eine spezifische ARfD abzuleiten.

Schlussfolgerungen

Bei der Risikobewertung aller Pflanzenschutzmittelwirkstoffe sollte immer eine Aussage zur Ableitung der ARfD getroffen werden, so dass erkennbar wird, ob diese in der Vergangenheit häufig nicht berücksichtigte Fragestellung in die Risikobewertung mit einbezogen worden ist. Es wird vorgeschlagen, die ARfD in einem schematisierten Verfahren und unter vorrangiger Berücksichtigung der üblicherweise vorzulegenden toxikologischen Studien abzuleiten. Dabei sollten 3 Möglichkeiten unterschieden werden:

- i. ARfD nicht abgeleitet, da nicht erforderlich.
- ii. ARfD beruht auf einer adäquaten Toxizitätsstudie.
- iii. ARfD beruht auf derselben Studie wie ADI.

Für Wirkstoffe, die keine akute Toxizität oder entsprechende Anhaltspunkte aufweisen, kann eine ARfD nicht erforderlich sein. Wenn eine ARfD in Betracht gezogen aber nicht abgeleitet wurde, sind in jedem Fall die Gründe dafür zu erläutern (ANONYM, 1998). Die Ableitung einer ARfD ist unerlässlich, wenn sich aus der kurzzeitigen Exposition des Verbrauchers gegenüber Pflanzenschutzmittel-Rückständen ein spezifisches Risiko ergeben kann. Der relevante toxikologische Endpunkt und die am besten geeignete Studie für die Ableitung der ARfD sind nach einer umfassenden Bewertung aller toxikologischen Daten zu begründen. Für die Ableitung der ARfD ist nur eine beschränkte Anzahl von Studien und Endpunkten der üblicherweise für die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels vorzulegenden toxikologischen Prüfungen geeignet. Die gegenwärtig verfügbaren Studienprotokolle decken nicht alle End- und Zeitpunkte ab, die für eine detaillierte Bewertung möglicher akuter Wirkungen relevant sind. Deshalb kann häufig kein spezifischer NOAEL für akut-toxische Wirkungen ermittelt werden, der eine adäquate Basis für die ARfD-Ableitung darstellen würde.

Wenn die standardmäßig für die Zulassung vorzulegenden Studien zur Ableitung einer relevanten ARfD nicht geeignet sind und eine eher konservativer Wert festgelegt wurde, sollte nur in begründeten Fällen eine spezielle Studie nachgefordert werden. Hierbei ist in besonderem Maße zu berücksichtigen, dass ein Risiko für die menschliche Gesundheit nicht nur von den toxikologischen Eigenschaften der Wirkstoffe, sondern auch von der Exposition abhängt. Deshalb sollten die Informationen zur Rückstandssituation (Rückstandshöhe und -verteilung) und zu den akuten Verzehrsmengen verfügbar sein, um die Notwendigkeit zur Durchführung zusätzlicher Tierversuche für eine adäquatere Ableitung der ARfD prüfen zu können (z.B. falls die geschätzte kurzzeitige Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen den ADI überschreitet).

Für eine transparente und konsistente Ableitung der ARfD sind weitere Erfahrungen und eine internationale Harmonisierung der Bewertungskonzepte notwendig, die sowohl methodische Fortentwicklungen der relevanten Prüfmethode als auch die Verbesserung der Abschätzung von akuten Verzehrsmengen einbeziehen muss. Der Nutzung probabilistischer Verfahren auch in der toxikologischen Risikobewertung kommt dabei eine besondere Rolle zu (PRICE et al., 1997; VERMEIERE et al., 1999).

Referenzen

- ANONYM, 1998: Report of the International Conference on Pesticide Residues Variability and Acute Dietary Risk Assessment, York, December 1998.
- ACP 247/96: UK technical policy on the consumer risk assessment of pesticide residues. Advisory Committee on Pesticides, September 1996.
- AAHL/3/98: UK technical policy on the consumer risk assessment of pesticide residues. Advisory Committee on Pesticides, January 1998.
- FAO/WHO, 1994: Pesticide Residues in Food - 1994, Report of the JMPR, FAO Plant Production and Protection Paper **127**.
- FAO/WHO, 1995: Pesticide Residues in Food - 1995, Report of the JMPR, FAO Plant Production and Protection Paper **133**.
- FAO/WHO, 1997: Pesticide Residues in Food - 1997, Report of the JMPR, FAO Plant Production and Protection Paper **140**.
- FAO/WHO, 1999: Pesticide Residues in Food - 1999, Report of the JMPR, FAO Plant Production and Protection Paper **153**.
- FAO/WHO, 2000: Pesticide Residues in Food - 1999, Report of the JMPR, FAO Plant Production and Protection Paper **159**.
- IPCS 2001, Guidance Document for the use of data in development of chemical-specific adjustment factors for interspecies difference and human variability, verfügbar im Internet unter www.ipcsharmonize.org/CSAFsummary.htm
- Price, P. S., Keenan, R. E., Swartout, J. C., Gillis, C. A., Carlson-Lynch, H. Dourson, M.L. **1997**, An Approach for Modeling Noncancer Dose Responses with an Emphasis on Uncertainty, Risk Anal. 17, 427-437.
- Vermeiere, T., H., Stevenson, M.N., Pieters, M., Rennen, W., Slob, Hakkert B.C. **1999**, Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. Crit. Rev. Toxicol. 29: 439-490.
- WHO, 1989: WHO Guidelines for Predicting Dietary Intakes of Pesticide Residues. Report prepared by the Joint UNEP/FAO/WHO Food Contamination Monitoring Programme in collaboration with the Codex Committee on Pesticide Residues. World Health Organisation, Geneva.
- WHO, 1997: Guidelines for Predicting Dietary Intakes of Pesticide Residues (revised). Prepared by GEMS/Food in collaboration with the Codex Committee on Pesticide Residues. World Health Organisation, Geneva.

Die Variabilität von Rückständen

Savinsky, R.

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik, Braunschweig

Einleitung

Die Höhe der Rückstände, die nach der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln auf Erntegütern zurückbleiben, kann erheblich schwanken, wenn man die Konzentrationen einzelner Einheiten betrachtet.

Besonders anschaulich wird dies am Beispiel einzelner Äpfel an einem Apfelbaum. Je nachdem, ob die Frucht an den Peripherie des Baumes wächst und damit dem Spritznebel direkt ausgesetzt wird, oder ob sie gut abgeschirmt durch das umgebende Laub im Innern der Krone hängt, sind auf dem einzelnen Apfel unterschiedliche Beläge zu erwarten.

Untersuchungen zur Spritzmittelverteilung auf den Blättern von Apfelbäumen in Abhängigkeit vom Wuchsort u.a. durch die Biologische Bundesanstalt belegen dies anschaulich.

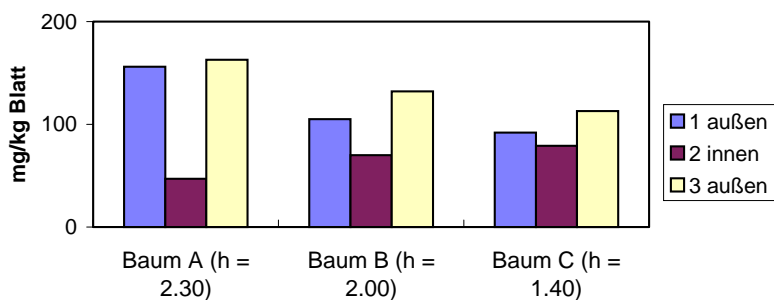


Abb. 3 Blattbelag in Abhängigkeit von der Wuchshöhe und der Position am Baum (MARTIN, SIEBERS; 2000)

Das chronische Risiko

Bei der Abschätzung des von Pflanzenschutzmittelrückständen möglicherweise ausgehenden chronischen Risikos wird die lebenslange Aufnahme durchschnittlicher Verzehrsmengen betrachtet. Um beim Beispiel des Apfels zu bleiben, bedeutet dies einen lebenslangen täglichen Verzehr von 42 g [4-6 jähriges Mädchen, deutsche Verzehrsmenge]. Die so bestimmte Rückstandaufnahme wird über alle Kulturen aufsummiert und mit dem ADI-Wert als toxikologischem Grenzwert verglichen. Schwankungen in der Rückstandshöhe zwischen einzelnen Einheiten (z.B. von Apfel zu Apfel) brauchen nicht berücksichtigt zu werden, da sie sich über den langen betrachteten Zeitraum herausmitteln. Diese Herangehensweise entspricht das Versuchsdesign der bisher üblichen Rückstandsuntersuchungen. Bei der Probenahme wird eine definierte Zahl einzelner Einheiten gezogen und zu einer Mischprobe vereint. Die hieraus ermittelten Rückstände sind u.a. Grundlage für die Festsetzung von Höchstmengen (FAO/WHO, 1997).

Das akute Risiko

Bei der Abschätzung des möglichen Kurzzeitriskos stellt sich die Situation anders dar. Hier ist die Aufnahme extremer Mengen des betrachteten Lebensmittels in kurzer Zeit (eine Mahlzeit, ein Tag) relevant. Zur Veranschaulichung kann auch hier der Apfel als Beispiel herangezogen werden. Der Maximalverzehr (97.5tes Perzentil) eines erwachsenen männlichen Amerikaners liegt bei 1452 g pro Tag.

Derartige Angaben zu den Verzehrsgewohnheiten, d.h. zur Verteilung des Verzehrs innerhalb der betrachteten Bevölkerung (oder Bevölkerungsgruppe), liegen nur für wenige Staaten bzw. Bevölkerungsgruppen vor. Da auch in Deutschland derartige Erhebungen fehlen, muß bei der Abschätzung des Kurzzeitriskos auf Daten aus anderen Staaten (vor allem Großbritannien) zurückgegriffen werden. Als toxikologischer Bezugswert dient die Akute Referenz Dosis (ARfD). Schwankungen in der Rückstandshöhe zwischen einzelnen Einheiten können bei dieser Herangehensweise nicht unberücksichtigt bleiben.

Rückstandsversuche, die eigens für die akute Risikoabschätzung angelegt werden, sind sehr aufwendig. Es müssen Einzelergebnisse beprobt und analysiert werden. Als Ergebnis erhält man eine Rückstandsverteilung auf einzelne Einheiten. Damit dieses Resultat die tatsächlichen Verhältnisse zuverlässig widerspiegelt, muss die Zahl der zu untersuchenden Einheiten pro Versuch ausreichend groß sein. Der Aufwand (und damit die Kosten) für derartige Versuche liegt daher weit über denen herkömmlicher Rückstandsversuche.

Vergleich der Datenlage

Die Datenbasis für die Verteilung von Rückständen zwischen verschiedenen Versuchen ist sehr breit. Für die Festsetzung von Höchstmengen sind zahllose Versuche mit den unterschiedlichsten Wirkstoff / Kultur-Kombinationen erarbeitet worden. Das Versuchsdesign ist international abgestimmt und anerkannt.

Im Gegensatz dazu liegen nur wenige Informationen über die Rückstandsverteilung innerhalb eines Versuchs / einer Mischprobe vor. Das, was bekannt ist, stammt z.T. nicht aus überwachten Feldversuchen sondern aus der Untersuchung von Handelsproben. Die so gewonnenen Erkenntnisse sind nur mit großer Vorsicht zu nutzen.

Eine Möglichkeit, die umfangreiche Datenbasis aus der chronischen Risikoabschätzung auch für die Bewertung des akuten Risikos zu nutzen, liegt in der Einführung eines Variabilitätsfaktors v . Auf die vorhandenen Rückstandsergebnissen (Mischproben) angewandt, kann so die Variabilität und damit das Auftreten von Extremwerten bei einzelnen Einheiten berücksichtigt werden.

Berechnung der Kurzeitaufnahme

Die 1997 (FAO/WHO, 1997) veröffentlichten Formeln zur Berechnung der Kurzeitaufnahme (NESTI – National Estimated Short Term Intake bzw. IESTI – International Estimated Short Term Intake) von Rückständen (hier: die Gleichung für einzelne Einheiten zwischen 25 g und 250 g) gehen von der Überlegung aus, dass ein Extremverzehrer (97,5 tes Perzentil) zunächst eine Einheit des betrachteten Lebensmittels mit besonders hohen Rückständen [HR] verzehrt. Der Rest seiner Mahlzeit enthält Rückstände in typischer Höhe [STMR].

Die nachfolgend angegebene Gleichung gilt für einzelne Einheiten zwischen 25 g und 250 g. (Bezüglich anderer Gleichungen vergleiche Ursula Banasiak "Deterministische Verfahren zur Beschreibung des Risikos, das von akut toxischen Stoffen ausgeht").

$$NESTI = \frac{(U \cdot HR - P \cdot v) + ((LP - U) \cdot STMR - P)}{bw}$$

- U** - mittleres Gewicht einer Einheit
- LP** - Verzehrsmenge (97.5 Perzentil)
- HR(-P)** - höchster gefundener Rückstand der Mischproben
- STMR(-P)** - typischer Rückstand der Mischproben (Median)
- P** - mögliche Verarbeitung wird mit berücksichtigt
- v** - Variabilitätsfaktor

Beispielberechnung

Die Bedeutung des Variabilitätsfaktors für die Höhe der berechneten kurzzeitigen Wirkstoffaufnahme sei hier anhand einer Beispielberechnung für einen fiktiven Wirkstoff auf Äpfeln verdeutlicht.

Eingangsparameter (Verzehrsdaten und Fruchtgrößen: USA):

U (mittlerer Apfel) = 138 g
LP (Erwachsen, 70 kg Körpergewicht) = 1451.8 g/Tag
HR = 3 mg/kg
STMR = 0.7 mg/kg
v = 7

Hieraus berechnet sich folgende Kurzzeitaufnahme:

NESTI = $[(138 \text{ g} * 0.003 \text{ g/kg} * 7) + (1313.8 \text{ g} * 0.0007 \text{ g/kg})] / 70 \text{ kg bw}$
= $(2.90 + 0.92) / 70 \text{ g/kg bw}$
= 0.055 g/kg bw

Der erste Term der Gleichung, der für die erste hochbelastete Einheit (138 g) steht, dominiert deutlich gegenüber dem zweiten Term, der die restlichen 1314 g der betrachteten Mahlzeit repräsentiert. Geht man bei der Risikobetrachtung von erwachsenen Personen zu Kindern, verschärft sich diese Situation, da sich der Gesamtverzehr verringert, der erste Term der Gleichung jedoch nahezu unverändert bleibt. Hieraus wird deutlich, wie wichtig eine korrekte Bestimmung des Variabilitätsfaktors für eine zuverlässige Aufnahmeberechnung ist.

Variabilitätsfaktoren - Defaultwerte

Zusammen mit der o.g. Gleichung wurde auch eine erste Abschätzung über die Größe der Variabilitätsfaktoren veröffentlicht. Sie ergibt sich aus der Zahl der für eine Mischprobe bei Rückstandsuntersuchungen notwendigen einzelnen Einheiten. Diese richtet sich nach der Größe des betrachteten Produkts. Im Falle kleiner Erntegüter (< 25g, Beispiel Getreide) besteht eine Mahlzeit aus sehr vielen einzelnen Einheiten, so dass Schwankungen innerhalb einer Mischprobe ohne Bedeutung sind (v = 1).

- < 25 g v = 1
- 25 - 250 g v = 10 (1999 abgesenkt auf 7)
- > 250 g v = 5

Der Ansatz erscheint sehr konservativ, bedeutet er doch mit anderen Worten, dass der Rückstand einer Mischprobe vollständig auf einer Einheit lastet. Diesem Umstand wurde 1999 beim JMPR Rechnung getragen, wo nach dem Vorliegen erster Ergebnisse zur Rückstandsverteilung innerhalb von Mischproben der Variabilitätsfaktor für mittelgroße Erzeugnisse auf v = 7 reduziert wurde (JMPR, 1999).

Parameter, die die Variabilität beeinflussen

Um die weitere Entwicklung hin zu realistischeren Variabilitätsfaktoren abschätzen zu können, erscheint die Betrachtung der Faktoren hilfreich, die die Variabilität beeinflussen können.

Rückstandsverteilung bei der Anwendung

Applikationsbedingungen: Hierzu zählt alles, was die Ankunft des Rückstands auf der Zielfläche beeinflusst. Insbesondere die Applikationstechnik sowie klimatische Einflüsse (Beispiel: Wind im Freiland und unter Glas).

Kultureigenschaften: Die Zielfläche selbst hat ebenfalls einen entscheidenden Einfluß auf die Variabilität, was wieder am Beispiel des Apfels veranschaulicht werden kann. Unterschiedlich dichte Belaubung schirmt die Zielfläche (Früchte) mehr oder weniger gut ab. Kleine Früchte besitzen eine im Verhältnis zu ihrer Masse grössere Oberfläche. Die Höhe der Rückstände, die vor allem außen auf den Früchten sitzen, ist bezogen auf die Masse daher bei kleinen Früchten größer.

Abbau- und Penetrationsvermögen

Metabolismus: Das Abbauverhalten in der Pflanze hat sicher einen entscheidenden Einfluß auf die absolute Höhe der Rückstände. Die Variabilität zwischen einzelnen Einheiten dürfte jedoch nur wenig beeinflusst werden.

Physikalisch-chemische Eigenschaften: Eine gute Fettlöslichkeit von Wirkstoffen ist häufig verantwortlich für eine regenfeste Anlagerung an pflanzliche Oberflächen. Dies gilt jedoch für alle betrachteten einzelnen Einheiten gleichermaßen, so dass auch hier nur ein geringer Einfluß auf die Variabilität angenommen werden kann.

Massenzuwachs

Applikationszeitpunkt: In der Zeit zwischen der letzten Applikation und der Ernte / Probenahme wächst die betrachtete Einheit / Pflanze weiter. Die so entstehende Verdünnung anhaftender Rückstände trägt zwar zur Reduktion des massenbezogenen Rückstandswerts bei, dürfte jedoch nicht für die Größe der Variabilität innerhalb von Mischproben verantwortlich sein.

Diese Punkte wurden auf der Konferenz in York (PSD, 1998] diskutiert. Als Ergebnis wurden die anwendungsspezifischen Faktoren als für die Verteilung der Rückstände innerhalb einer Mischprobe / eines Versuchs bestimmend identifiziert. Diese sind im wesentlichen unabhängig vom Wirkstoff.

Folgerung: \sum Es gibt ein Potential für allgemein gültige Variabilitätsfaktoren.

Diese Variabilitätsfaktoren sind für die jeweilige Kombination aus Applikationsart (wie spritzen, giessen, stäuben, etc.) und Kultur spezifisch. Derzeit ist die Datenlage zur Festsetzung einzelner Variabilitäten jedoch noch unzureichend.

Versuche zur Bestimmung von Variabilitätsfaktoren v

Um zukünftig aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, müssen die entsprechenden Rückstandsversuche sorgfältig geplant und durchgeführt werden. Auf folgende Punkte sollte besonders geachtet werden:

Kontrollierte Versuche entsprechend GAP: Untersuchungen mit Marktproben sind abzulehnen. Die Ergebnisse können aufgrund der fehlenden Dokumentation der Anwendung nicht nachvollzogen werden.

Große Versuchspartellen entsprechend kommerzieller Praxis: Die Versuche sollten möglichst so angelegt sein, daß sie die übliche Praxis widerspiegeln. Die hohe Zahl von Einzelproben erfordert ausreichend große Partellen.

Ausreichende Zahl von Einzelproben zur statistischen Absicherung: Die Bestimmung der Rückstandsverteilung muß eine hinreichende Genauigkeit aufweisen. Die Bestimmung der entsprechenden Perzentile muß mit der notwendigen Präzision möglich sein.

Signifikante Rückstände: Die untersuchten Wirkstoff / Kulturkombinationen sollten hinreichend hohe Rückstände aufweisen. Andernfalls besteht die Gefahr, dass die im Bereich der Bestimmungsgrenze typischerweise auftretenden analytischen Schwankungen mit der Variabilität verwechselt werden. Eine entsprechende Auswertung britischer Analyseergebnisse (aus Marktproben) zeigt eine deutliche Abhängigkeit der bestimmten Variabilitätsfaktoren von der absoluten Höhe der Rückstände (EARL, 1999).

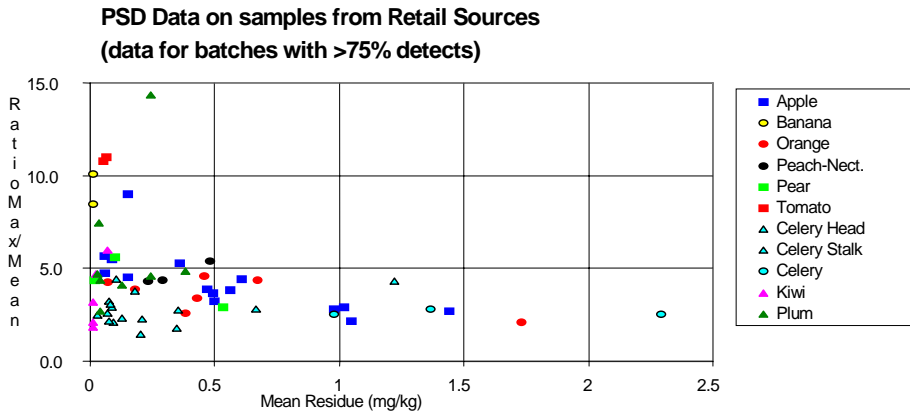


Abb. 3 Die Variabilität zwischen einzelnen Einheiten in Abhängigkeit von der absoluten Höhe der Rückstände (EARL, 1999). Der Variabilitätsfaktor berechnet sich gemäß $v = 97.5\text{tes Perzentil/mittleren Rückstand}$.

Forschungsbedarf

Überhöhte Variabilitätsfaktoren führen zu einer Überschätzung der möglicher Kurzeitaufnahme. Hierdurch können Probleme bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln entstehen. Es erscheint daher notwendig, zunächst neue Variabilitätsfaktoren für wichtige Anwendungen zu erarbeiten. Für folgende Fälle sollte eine Verbesserung der Datenlage angestrebt werden:

- Kulturen mit hohem Verzehranteil und relativ hohen Rückständen (z.B. Kernobst)
- Blattkulturen (hier gilt weiterhin ein Variabilitätsfaktor für mittelgroße Erzeugnisse von 10)
- Trauben
- Einheiten mit Gewichten über 250 g
- Sonderfälle wie die Anwendung von Granulaten (hier gilt weiterhin ein Variabilitätsfaktor für mittelgroße Erzeugnisse von 10)

Ausblick

Neben der Verfeinerung deterministischer Risikoabschätzungen sollten insbesondere probabilistische Risikobetrachtungen weiterentwickelt werden. Dies ist Thema des nächsten Vortrags.

Referenzen

MARTIN, J.; SIEBERS, J.; LAERMANN, H.-T.; HEINRICH-SIEBERS, E., 1998: Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd. **50**.

FAO/WHO, 1997: Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised). Prepared by the Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food) in collaboration with Codex Committee on Pesticide Residues. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva.

FAO/WHO, 1997: Food consumption and exposure assessment of chemicals. Report of a FAO/WHO Consultation Geneva, Switzerland 10-14 February 1997. Issued by World Health Organization in collaboration with Food and Agriculture Organization of the United Nations. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva.

JMPR, 1999: Pesticide residues in food – 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 20-29 September 1999. Rome, 1999, FAO Paper **153**.

PSD, 1998: Report of the International Conference on Pesticide Residues Variability and Acute Dietary Risk Assessment. 1-3 December 1998, Royal York Hotel, York, United Kingdom.

EARL, M., 1999: Variability of Pesticide Residues in Individual Units, ECPA-Präsentation, JMPR.

Deterministische Methoden und Wahrscheinlichkeitsrechnungen - Erste Erfahrungen der Industrie

Kelley, Ingrid

Bayer Corporation, USA, Gebiet Pflanzenschutz

Unsere Gruppe beschäftigt sich mit der Exposition und Risikoabschätzung durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in der Nahrung. Diese Art Untersuchungen sind nicht neu, aber sie werden immer umfangreicher, denn die Messlatten werden ständig höher gesetzt, so dass wir uns die Methoden und Eingangsdaten als auch deren Ergebnisse noch viel intensiver ansehen und interpretieren müssen als früher. Früher war es so, dass die Ergebnisse zu den gesetzten Parametern passten und so hat niemand gefragt, ob das Ergebnis auch überhaupt glaubhaft ist, der Realität entspricht, oder was es bedeutet.

Die Beschreibung des Risikos ist sehr einfach. Für die deterministische wie auch für die probabilistische Betrachtung gilt dieselbe Formel:

- Risiko = Gefahr x Exposition und
- Exposition = Verzehr x Rückstand.

In den meisten Fällen werden Risikoabschätzungen noch immer mit deterministischen Betrachtungen begonnen.

- Im ersten Schritt wird ein "worst-case" Szenario angenommen.
- Der zweite Schritt sieht etwas anders aus. Die Rückstände von Freilandversuchen sowie kommerzielle Bearbeitungsfaktoren werden mit eingerechnet.
- Im dritten Schritt verwenden wir dann eine probabilistische Betrachtung. Dazu verwenden wir Modelle, die auf Latin Hypercube- oder Monte Carlo Methoden beruhen.
- Der vierte Schritt ist ebenfalls eine probabilistische Anschauung jedoch mit Berücksichtigung von Monitoringdaten und Warenkorbanalysen sowie Einzelverzehrdaten. Diese Analyse kommt der Realität am nächsten.

Oft aber wird eine Mischung von probabilistischen und deterministischen Methoden benutzt, denn für viele Parameter fehlen oft noch die Werte zu einer rein probabilistischen Analyse.

Deterministische Betrachtungen beruhen auf einfachen Rechnungen. Keine spezielle Software wird benötigt; jeder Eingangswert ist eine einzelne Zahl; Unsicherheit und Variabilität werden meistens als ein Faktor eingearbeitet. Die Rechnung kann leicht nachvollzogen werden und ist nicht zeitaufwendig. Man kann sagen, dass die deterministische Betrachtung sich gut für einen ersten Schritt eignet. Das Resultat ist jedoch meistens eine extreme Überschätzung der Exposition und damit des Risikos. Das Ergebnis, das wir aus der deterministischen Betrachtung erhalten, schließt die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines Ereignisses gar nicht mit ein. Ebenfalls erfahren wir nicht, für wen überhaupt Gefahr besteht und woher diese stammt.

Im Bezug auf die Exposition durch Rückstände und die Risikoabschätzung sind die Annahmen recht konservativ, ganz gleich, ob es sich hierbei um ein deterministisches oder probabilistisches Modell handelt. In der deterministischen Betrachtung bekommen aber diese konservativen Annahmen noch mehr Gewicht. Konservative Annahmen gehen zum Teil auf politische Entscheidungen zurück, aber sie sind auch in den mathematisch / statistischen Annahmen verborgen, sowie in den Eingangsdaten und im Versuchsaufbau. Die meisten Eingangsdaten (Verzehrmengen, Rückstände, usw.), die heute zur Verfügung stehen, waren nicht für Untersuchungen zur möglichen Exposition über die Nahrung gedacht. Von den Freilandversuchen erwarten wir Rückstände, denn sie werden ja zum Bestimmen von Höchstmengen (MRLs) durchgeführt und wurden deshalb mit maximalen Aufwandsmengen und minimaler Wartezeit nach Anwendung vollzogen.

Auf der anderen Seite werden bei Warenkorbanalysen entweder nur geringe oder gar keine Rückstände erwartet und die analytischen Methoden sind dementsprechend empfindlich. Leider sind Eingangsdaten des Warenkorbs, die Hinweise auf Rückstände in der Nahrung auf der Ebene des Endverbrauchers geben, noch ziemlich selten.

Die akute deterministische Analyse nimmt an, dass alle Anbauflächen behandelt wurden. Man hat meistens einen Wert für den Rückstand, der eventuell modifiziert wird durch einen Transferfaktor, und einen Wert für den Verzehr und eventuell noch einen Faktor, um die Variabilität auszudrücken. Aber es gibt bis heute noch keine deterministische Methode, in der man die eigentlich unbehandelten Flächen als solche berücksichtigt.

Eine Person, deren Verzehrverhalten in einem sehr hohen Perzentil liegt, wird meistens als repräsentativ für die deterministische Rechnung genommen. Die ganze Berechnung basiert auf einem mehr oder weniger "worst case" Szenario. Zum Beispiel: Ein Apfel mit sehr hohen Rückständen wird von einer Person verzehrt, die fünf davon am Tag isst, und jeder der fünf Äpfel hat denselben außerordentlich hohen Rückstand.

Auch die toxikologischen Werte, auf die sich diese Rechnung bezieht, sind überbewertet. Der NOEL (No observed effect level) wird meistens benutzt, um die Gefahr für den Verbraucher auszudrücken. Das Problem ist aber, dass der NOEL den Expositionswert wiedergibt, bei dem kein Effekt beobachtet wurde. Und zwischen dem NOEL und dem LOEL (die Exposition wo minimale und reversible Effekte beobachtet wurden) liegt eine große Spanne. Durch diese ständigen Überschätzungen wird eine Lawine erzeugt, die immer größer wird. Ich möchte Ihnen das einmal an einem Beispiel mit mittelmäßig konservativen Annahmen näher bringen.

Annahme: „Exemplifos“, ein Wirkstoff der vor einigen Jahren bis 6 kg/ha angewendet wurde, darf jetzt nur noch bis max. 3 kg je Hektar benutzt werden. In der Praxis werden jedoch nur 2 kg pro Hektar eingesetzt. Dazu kommt noch, dass die Wartezeit nach Anwendung von 7 auf 14 Tage erhöht wurde. Die Rückstände werden noch heute auf Grundlage der alten Werte (6 kg/ha, 7 Tage Wartezeit) berechnet. In der Realität sind die Rückstände um ein Vielfaches kleiner.

Annahme: Selbst wenn Freilandversuche, die das neue Label beschreiben, vorhanden wären, wären diese Rückstände noch immer circa 10 mal höher als die Werte die wir in der Warenkorbanalyse wiederfinden.

Annahme: Rückstände werden während des Lagerns, Waschens, Schärens, Kochens, Einfrierens, Backens, beim Einmachen und so weiter, bis zu 50% reduziert. Da keine Daten vorhanden sind, oder übersehen wurden, ergibt sich auch hier eine 2-fache Überschätzung.

Annahme: Nur 30% der angebauten Flächen sind behandelt, wir aber dürfen das nicht mit einrechnen. Dies ergibt eine 330-prozentige Überschätzung.

Annahme: Die Betrachtung basiert auf einer Person im 97,5 oder 99,9 Perzentil. Diese Person verzehrt 4 mal so viel wie die Personen im 95 Perzentil - die ja auch gute Esser sind.

Annahme: Die Spanne zwischen dem NOEL und dem LOEL ist 5-fach.

Aus unserer Erfahrung sind diese Werte mittelmäßig konservativ. Aber, wenn Sie an die Formeln zurück denken, jeder Wert wird multipliziert. Diese mittleren Überschätzungen bringen am Ende einen 3960-fachen Überschätzungsfaktor mit sich, der nur aus den Eingangsdaten stammt. In diesem 3960-fachen Überschätzungsfaktor sind bis jetzt noch keine Sicherheitsfaktoren mit einbezogen; diese werden noch zusätzlich gesetzt. Konservative Annahmen machen das Bild der wahren Exposition und des Risikos sehr unklar. Wenn zu diesen konservativen Annahmen noch die eigentlichen Sicherheitsfaktoren kommen, wird das Bild der Exposition und vor allem das des Risikos noch um ein Vielfaches unschärfer, weil in den meisten Fällen diese Faktoren schon von vornherein in die Rechnung mit eingerechnet werden.

- LOAEL oder LOEL 3X - 10X
- Unvollständiger Datensatz 3X - 10X
- 10X Inter-Species
- 10X Intra-Species
- 1X-10X FQPA (Sensitivität bei Kindern)
- Mögliches Ergebnis: > 10000X

Es könnte also noch unter Umständen ein Sicherheitsfaktor von mehr als 10.000 hinzu kommen.

Deterministische Methoden setzen voraus, dass sich alle Eingangsdaten so verhalten, dass die Resultate linear sind, und alle Expositionen mit einer "Steigung" berechnet werden könnten. Es gibt also keine echte Variabilität in der Rechnung.

In der deterministischen Rechnung wird also angenommen, dass der Expositionswert der für den Einzelnen ermittelt wurde, für die ganze Bevölkerung (alle Werte) gilt. In der probabilistischen Rechnung ist das umgekehrt. Die ganze Bevölkerung (alle Expositionen) werden in einer Verteilung beschrieben. Und die Bevölkerung liefert Information - über den Einzelnen! Anhand dieser Verteilung lässt sich jede einzelne Person, jede einzelne Expositionsmöglichkeit, beschreiben.

Die vorher erwähnten Überschätzungen in den Daten gehen auch in die probabilistische Untersuchung ein, aber alle Werte, die die Kurven beschreiben, die gesamte Verteilung der Werte, gehen in die Berechnungen mit ein. Die gesamte Verteilung der Rückstände, die gesamte Verteilung der Verzehrsmengen, und wenn möglich sollte auch die gesamte Verteilung der toxikologischen Werte zwischen dem NOEL und LOEL benutzt werden. Es können auch mehrere Verteilungen für dieselben Parameter verwendet werden. Mit der probabilistischen Methode kann man die Parameter, die am meisten zur Exposition beitragen, isolieren und kritisch untersuchen.

Wann ist dies nützlich?.....wenn man, je nach Anwendung, ganz verschiedene Rückstandswerte erwartet.

Wie zum Beispiel - direkte Behandlung von landwirtschaftlichen Nutztieren sowie auch Anwendungen an Kulturen, die zur Futtergewinnung angebaut werden. Ein weiteres Beispiel ist eine Kultur, die in verschiedenen Ländern angebaut wird, zwischen denen große klimatische Unterschiede bestehen, und wo eventuell noch ein unterschiedlich großer Prozentsatz der Flächen behandelt wird.

Das Endergebnis der probabilistischen Analyse ist die Beschreibung aller theoretisch möglichen Expositionsvarianten. Die Stärke der probabilistischen Abschätzung liegt darin, dass nicht nur alle möglichen Expositionsszenarien in Bezug auf die Höhe der Exposition erläutert werden, sondern auch darin, dass sie Auskunft über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines bestimmten Vorfalls gibt. Wenn die probabilistische Rechnung richtig durchgeführt wurde, erhält man Information zu jeder einzelnen Person sowie alle Möglichkeiten für diese Person mit dem Wirkstoff in Kontakt zu kommen.

Die Grundlage der probabilistischen Expositionsrechnungen ist einfach. Die akute Exposition wird auf 24 Stunden berechnet. Die tägliche Verzehrsmenge für eine Person pro Kultur wird mit einem Rückstandswert, der durch randomisiertes Ziehen ermittelt wurde, multipliziert. Das wird wiederholt, bis eine vorher bestimmte Zahl von Rückständen (zum Beispiel 1000) gezogen ist. Das Ganze wird dann mit der nächsten Kultur wiederholt. Die Expositionen von den verschiedenen Kulturen für diese Person werden schließlich zusammengezählt. Das Ganze wird dann mit der nächsten Person in der Bevölkerung wiederholt, bis alle Teilnehmer der Umfrage ausgewertet wurden.

Diese Art Probennahme ist semi-randomisiert und wird mit dem Latin Hypercube Verfahren durchgeführt. Es ist die Methode, die am meisten für Betrachtungen zum Nahrungsmittelrisiko benutzt wird. Wenn die Monte Carlo Methode benutzt wird, bekommt man zwar dasselbe Ergebnis, aber es werden viel mehr Iterationen gebraucht, da bei dieser Methode, u.a., nicht nur der Rückstand sondern auch die Personen randomisiert sind. Bei beiden werden alle Möglichkeiten in einer einzigen Verteilung von Expositionen zusammengefasst. Die am besten geeigneten Daten sollten für die akute Betrachtung benutzt werden. Wenn Rückstände von Warenkorbstudien zur Verfügung stehen, sollten diese vorgezogen werden anstatt Werte aus Freilandversuchen. Für die Exposition brauchen wir Information über die ganze Lebensmittelversorgung.

- Wie viel wurde erzeugt, ausgeführt, eingeführt, und welcher Anteil der national erzeugten Menge und des Importes wurde mit dem Wirkstoff behandelt.
- Dazu muss noch festgestellt werden, ob die Ware im Handel gemischt wurde, wie zum Beispiel Getreide, oder ob die behandelte Ware unverändert durch die Handelswege geht und so zum Verbraucher kommt.
- Dann muss man ermitteln, ob und welcher Anteil der Ware für den Frischmarkt bestimmt ist oder für die Verarbeitung zu anderen Lebensmitteln. Wie die Kulturen während Anbau, Ernte und Nachernte behandelt werden, hängt oft davon ab, wofür sie vorgesehen waren.
- Information über die kommerzielle Verarbeitung des Ernteguts zu Lebensmittelprodukten sowie die Verarbeitung im Haushalt muss auch mit einberechnet werden. Denn meistens werden die Rückstände durch die Verarbeitung verringert.
- Das Verzehrverhalten, nicht nur der Verzehr, muss mit in Betracht gezogen werden.

Wir brauchen daher Daten und Informationen über diese Vorgänge, so dass wir bei unseren Studien diese Vorgänge berücksichtigen können. Ebenso ist es nicht nur wichtig, Daten zu haben, sondern auch die Herkunft und den originären Zweck der Daten ermitteln, damit sie richtig eingesetzt werden. Die meisten Daten, die uns im Moment zur Verfügung stehen, wurden nicht für die beschriebenen Untersuchungen erstellt. Alle Eingangsdaten und Resultate müssen deshalb in diesem Sinn analytisch überprüft werden.

In den Vereinigten Staaten beziehen wir uns auf "Surveys" für Verzehrsdaten der Bevölkerung des US Department of Agriculture. Diese Daten geben Auskunft über die Art und Menge des täglichen Verzehrs. Sie werden durch persönliche Information, wie zum Beispiel Alter, Gewicht, Geschlecht, ob die Person schwanger ist, welcher Bevölkerungsgruppe die Person angehört, ergänzt. Diese Daten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten und über mehrere Jahre hinweg gesammelt. Jeder Teilnehmer, der an dem Survey teilnimmt, macht Angaben zu seinem Verzehr über 2 oder 3 Tage. In der zur Analyse benutzten Software sind die Verbraucher in 28 verschiedene Gruppen eingeteilt. In der Gruppe von Kindern im Alter von 1 - 6 Jahren sind zum Beispiel 3037 Kinder enthalten. Bei einer Umfrage von 2 Tagen haben wir somit Verzehrsinformation für 6074 Kindertage (USDA Survey 1994-1996). Des weiteren bedeutet das, dass in einer probabilistischen Rechnung mit 1000 Iterationen 6,074,000 mögliche akute Expositionen für Kinder zwischen 1-6 Jahren erzeugt werden.

Um die Verzehrsdaten für Expositionsuntersuchungen zu nutzen, mussten die Angaben über das Verzehrverhalten in eine Art Rezepte und letztendlich in die ursprünglichen landwirtschaftlichen Produkte übertragen werden. Das Stück Erdbeertorte, das ein Kind am Tag 1 gegessen hat, musste in ein Erdbeertortenrezept und dann in landwirtschaftliche Produkte, die in der Torte enthalten sind, umgerechnet werden. Die Umrechnung der Verzehrsgewohnheiten wurde auf diese Weise für jeden Surveyteilnehmer durchgeführt.

Leider haben wir heute zu wenig Zeit, um ausführlicher auf den Sachverhalt einzugehen. Ich gebe Ihnen nur einige kleine Beispiele wie sich konservative Annahmen in der probabilistischen Rechnung verhalten.

In den meisten Fällen wird das akute Verzehrsrisiko innerhalb von 24 Stunden berechnet. In der probabilistischen Rechnung wird ein zufälliger Rückstand in einer Kultur mit der verzehrten Menge der Kultur pro Person multipliziert. Die Annahme ist dabei, dass der gesamte Verzehr dieser Kultur an diesem Tag den gleichen Rückstandswert hat. Aber man kann das auch anders sehen: An einem Tag gibt es mehrere Mahlzeiten bei denen nur ein Teil des täglichen Verzehrs dieser Kultur stattfindet. Das Nahrungsmittel, das bei unterschiedlichen Mahlzeiten am Tage aufgenommen wird, kann unterschiedliche Rückstandsmengen enthalten.

Beispiel mit Wirkstoff „Examplifos“: Tom, ein Tomatenliebhaber isst an einem Tag 400 g Tomaten. Ein zufälliger Rückstand von 0.8 mg/kg wird aus der Verteilung der Rückstandswerte gewählt. Das heißt - Tom nimmt (in dieser Iteration) 0.32 mg „Examplifos“ mit den Tomaten auf.

Der tägliche Tomatenverzehr wird also als eine einzige riesige Tomate betrachtet.

- Beispiel: Tomatenverzehr/Tag = 400 g
- Ein Rückstandswert pro Tomatenverzehr
- $0.8 \text{ mg/kg} * 400 \text{ g} = 0.32 \text{ mg/Tag}$.

Aber, es kann auch anders angesehen werden, - denn wir wissen ja genau was Tom isst und wann. Er isst 50 g Tomaten im Omelette zum Frühstück; ferner isst er 150 g frische Tomaten zu Mittag, 100 g in Spaghetti mit Tomatensauce und zum Abendessen 100 g auf einer Scheibe Brot. Das sind die 400 g Tomaten, die Tom an Tag 1 verzehrt hat. Aber in dieser Iteration hat Tom nur 0.15 mg „Examplifos“ mit seinen Tomaten gegessen.

Rückstandswert pro x Mahlzeit Tomatenverzehr/Tag = 400 g

- $0.8 \text{ mg/kg} * 150 \text{ g} = 0.12 \text{ mg}$
- $0.02 \text{ mg/kg} * 100 \text{ g} = 0.002 \text{ mg}$
- $\text{mg/kg} * 50 \text{ g} = 0.0005 \text{ mg}$
- $0.3 \text{ mg/kg} * 100 \text{ g} = 0.030 \text{ mg}$
- Gesamt: $400 \text{ g} = 0.153 \text{ mg/Tag}$.

Wie groß ist nun die Wahrscheinlichkeit, dass dieses zutrifft? Das erfahren wir erst, wenn die Analyse durchgeführt ist, denn dann werden alle möglichen Szenarien berechnet und jede mit einem Wahrscheinlichkeitswert angegeben. Nichts hat sich an den Daten geändert, nur die Art und Weise hat sich geändert, wie die Werte und Information behandelt werden.

Aber der wichtigste Unterschied im Vergleich zum vorherigen Beispiel ist, dass es sehr viel mehr Möglichkeiten zur Exposition gibt. Welche Methode benutzt wird, kommt darauf an, was wir über das Verzehrverhalten wissen - nicht nur die Verzehrmenge.

Hier ist ein aktuelles Beispiel aus dem echten Leben: Am Beispiel von „Exemplifos“ möchte ich kurz erläutern wie die verschiedenen Eingangsdaten die Ergebnisse der Expositions- und Risikoabschätzung beeinflussen. In diesem Beispiel betrachten wir 18 Kulturen an denen „Exemplifos“ angewendet wird. Das Erntegut dieser 18 Kulturen ist in 56 verschiedenen Produkten enthalten. Die folgenden Parameter wurden in diese Abschätzung miteinbezogen:

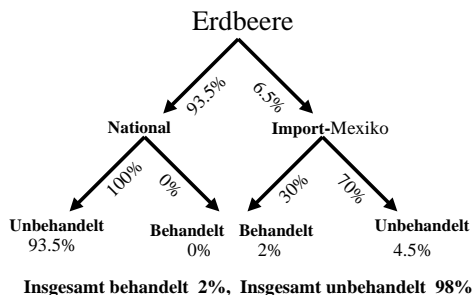
- 18 Kulturen
- 56 verschiedene Lebensmittelarten
- Transferfaktoren
- Zubereitungsfaktoren
- Freilanddaten
- Monitoring-Daten
- Extrapolation zu Einzelprobenwerten
- Prozent der behandelten Fläche
- Daten aus Warenkorbanalysen

Anhand dieser Daten wurde das einmal durchgespielt, indem jedes Mal ein einziger Parameter von einer einzigen Kultur variiert wurde. In diesem Fall wurden nur die Rückstandsdaten für Tomaten variiert. Alle anderen, Transferfaktoren, Zubereitungsfaktoren, % der behandelten Fläche usw., bleiben gleich.

Tomatenrückstände aus:	% ARfD Kinder 16:
Freilandstudien	129
PDP Monitoring Daten (mit Extrapolation auf Einzelwerte)	59
Warenkorbanalysen (Einzelwerte)	59

Wenn für die Risikoabschätzung für Tomaten Rückstände aus Freilandversuchen herangezogen werden anstatt der Monitoring- und Warenkorbdaten, liegt das Ergebnis bei 129% der akuten RfD, im Vergleich zu 59%.

Einfluss des behandelten Anteils



In der probabilistischen Rechnung kann der Anteil der behandelten und unbehandelten Ware gut mit eingearbeitet werden. Dabei muss man darauf achten, dass man sich nicht nur auf die Flächen bezieht, sondern auf die Versorgung. Wenn in die Vereinigten Staaten Nahrungsmittel eingeführt werden, wird angenommen dass 100% der Ware, in diesem Falle Erdbeeren, behandelt wurden. Es sei denn es liegen nachweisbare und glaubhafte Werte vor, die angeben wie viel Prozent der Flächen behandelt wurden.

Für die Risikoabschätzung ist es wichtig, die Menge der Erdbeeren, die eingeführt werden, und ihre Herkunft festzustellen. Nebenbei müssen wir wissen, wie viel der Erdbeeren mit dem Wirkstoff, in diesem Fall „Examplifos“, in Berührung kamen. Wie viel Erdbeeren werden in Inland erzeugt und wie viel wurden importiert. Diese Information wird von USDA gesammelt und veröffentlicht. Daher wissen wir, dass 93.5% aller Erdbeeren, die in den Vereinigten Staaten verzehrt werden, in der Regel auch dort erzeugt werden. In den Vereinigten Staaten jedoch wird „Examplifos“ nicht in Erdbeeren eingesetzt. Nur 6.5% der Erdbeeren werden in die USA eingeführt, - zum größten Teil aus Mexiko. In Mexiko werden jedoch nur 30% der Erdbeerflächen behandelt. Daraus folgt nun dass im Endeffekt nur 2% der in den USA auf dem Markt befindlichen Erdbeeren mit „Examplifos“ behandelt wurden. Dies sind ausschließlich die Erdbeeren aus Mexiko.

Diese Tabelle zeigt wie sich die Variation der behandelten Flächen von Erdbeeren im probabilistischen Ansatz bei fünf verschiedenen Bevölkerungsgruppen auswirkt. Wenn 100% der Erdbeeren als behandelt betrachtet werden, überschreiten alle Gruppen die täglich maximal erlaubten Rückstandsmengen.

Bevölkerungsgruppe	Anteil der behandelten Erdbeeren		
	100%	6%	2%
	Prozent der RfD		
Nicht gestillte Kleinkinder	291	17	17
Kinder 1-6	802	160	59
Kinder 7-12	550	90	47
Frauen 13+ (stillend)	408	174	76
Frauen 13+ (schwanger)	369	164	47

Selbst wenn 100% der Flächen in Mexiko behandelt würden ist die Exposition geringer, da nur 6,5% der Erdbeeren aus Mexiko eingeführt werden. Da aber nur 30% der Flächen in Mexiko behandelt werden, sind nur 2% der Erdbeerversorgung in den USA mit „Examplifos“ behandelt. Bei dieser sehr viel mehr realistischen Annahme sehen die Ergebnisse dann viel günstiger aus. In der Gruppe "Kinder 1-6 Jahre" bewirkt diese realistischere Annahme einen 13,6-fachen Unterschied in der Exposition.

Bei der probabilistische Betrachtung möchten wir erfassen, welche Kultur und Lebensmittel am meisten zur Exposition beitragen. Diese Art der Analyse erlaubt die Isolierung von Risiko-beeinflussenden Faktoren, so dass man sie stichpunktartig überprüfen kann.

Obwohl in all diesen Beispielen 18 Kulturen und 56 verschiedene Lebensmittel vertreten sind, treten Erdbeeren als größter Beiträger zur Exposition auf. Aber wenn realistischere Annahmen gemacht werden, kommen Tomaten als der größte Einflussfaktor zur Exposition in Frage. Wenn Risikominimierung das Ziel ist, muss also das Ergebnis auf realistischen (oder den besten vorhandenen) Daten und Annahmen basieren.

Für das dritte Beispiel für "Examplifos" werden die Annahmen für Transferfaktoren geändert. Die Standardfaktoren hat EPA vorgegeben. Die Annahme ist, dass keine weitere Verarbeitung stattfindet, oder dass sich die Rückstände nicht verändern. Diese theoretischen Werte schließen jedoch Wasserverlust durch die Verarbeitung (Konzentration) ein.

Für „Examplifos“ jedoch wurden kommerzielle Verarbeitungsstudien durchgeführt, und Faktoren sind vorhanden (für Ketchup, Mark usw.), die eine Reduktion der Rückstandsmengen nach Verarbeitung nachweisen. Die Art und Weise der Zubereitung der Nahrungsmittel im Haushalt wird in der Risikoabschätzung mit berücksichtigt, wenn die nötigen Daten vorliegen. Schließlich werden die verschiedenen Faktoren kombiniert - zum Beispiel wird eine Tomate gewaschen, blanchiert, eingefroren, und dann im Gulasch gekocht. Oder das Tomatenmark wird auf das Rouladenfleisch gestrichen und dann wird das Ganze gekocht.

In diesem dritten Beispiel wurde wieder nur ein Parameter von einer einzigen Kultur, und zwar der Tomate, geändert. Wenn keine Transferfaktoren für Tomaten in der Risikoabschätzung benutzt werden, sondern nur die Standardfaktoren, die die EPA gesetzt hat, dann wird die erlaubte Exposition weit überschritten. Selbst wenn die kommerziellen Transferfaktoren für „Examplifos“ eingesetzt werden, ist die Exposition scheinbar immer noch zu hoch. Wenn aber Faktoren von der Zubereitung im Haushalt dazukommen, dann liegt die Exposition deutlich unter dem Schwellenwert.

Tomate PDP Daten	% aRfD Kinder 1-6
Keine Zubereitung	255
Kommerzielle Zubereitung	138
Zubereitung im Haushalt	59

Das Ergebnis der Risikoabschätzung hängt von den Fragen und Annahmen ab. Für viele Annahmen fehlen jedoch noch die nötigen Daten. Dazu ändert sich in einem Zeitraum von einigen Jahren vieles, daher müssen diese Daten immer aktualisiert werden.

Sammeln von Daten	
Verzehrdaten	Anwendungsdaten
Nachernte-Behandlung	“Bridging”-Studien
Industrielle Verarbeitungsverfahren	Monitoringdaten – Warenkorb
Marketingdaten (in Flächen nicht in DM/\$)	Einzelverzehrdaten

Wichtige Expertise, Daten und Informationen existieren schon jetzt, und werden unbedingt gebraucht, um eine gute wissenschaftliche Grundlage zur Abschätzung der akuten Exposition zu erarbeiten. Es ist wichtig, diese Daten in einem geeigneten Format zu sammeln. Wenn alle interessierten Parteien zusammenarbeiten, besteht eine bessere Chance zur realistischeren Risikoabschätzung. Offene Kommunikation der Beteiligten (Industrie, Anbauer, Verarbeiter, Behörden, Universitäten) und der allgemeinen Öffentlichkeit ist daher unverzichtbar.

Die Lebenserwartung der Weltbevölkerung steigt stetig. Neben der Medizin hat die Versorgung mit qualitativ und quantitativ hochwertigen Nahrungsmitteln maßgeblich dazu beigetragen. Zur nachhaltigen Gewährleistung der Qualität unserer Nahrungsmittel ist die Landtechnik, die Züchtungs- / Gentechnik sowie der Pflanzenschutz zuständig. Die "Risiken" die wir anhand einer Risikoabschätzung zu bewerten versuchen, müssen jedoch auf einer wissenschaftlichen Grundlage basieren.

Verbraucherschutzpolitik – Bedeutung der Abschätzung des akuten Risikos für den Verbraucher durch Rückstände in der Nahrung –

Lingk, W.

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich 7,
Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Berlin

Nach den Bestimmungen des Pflanzenschutzgesetzes dürfen Pflanzenschutzmittel nur zugelassen werden, wenn sie bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung oder als Folge einer solchen Anwendung keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier und auf das Grundwasser haben (PflSchG § 15, Abs. 1 Nr. 3). Der Gesetzgeber verlangt damit eine Sicherheitsentscheidung von behördlicher Seite, die ein vertretbares Maß an Risiken impliziert, ohne dieses Maß selbst näher zu präzisieren. Es wird also ein Ermessenspielraum für die behördliche Entscheidung belassen, der nur schwer vor dem Hintergrund unterschiedlicher Interessenlage auszufüllen ist.

Wann sind nun Pflanzenschutzmittel im Sinne eines allgemein anerkannten Verbraucherschutzes als ausreichen sicher zu beurteilen?

Eine amerikanische Definition lautet: "A thing is safe, if its risks are judged to be acceptable". In unserem Zusammenhang heißt sicher also nicht, wie in DIN 31004 definiert, "frei von Gefährdung", also auch nicht, dass ein verlässlicher Schutz vor jeder Gefahr und jedem Schaden entsteht – was nie und von nichts sich sage ließe, – sondern vielmehr, dass das bestehende und abgeschätzte Risiko hingenommen werden kann in Abwägung aller sonstigen Umstände, insbesondere der damit verbundenen Vorteile.

Es gilt also, den Menschen vor gesundheitlichen Schäden, die aus der Verwendung mit chemischen Pflanzenschutzmitteln resultieren können, zu bewahren. Hierfür sollte aus ethischen Gründen das Prinzip des individuellen Schutzes – zumindest so weit möglich – angestrebt werden. Dabei muss aber auch berücksichtigt werden, dass die Allgemeinbevölkerung ein sehr heterogenes Kollektiv ist, das neben Gesunden auch Kranke, Alte, Schwangere und Kinder umfasst und das gilt auch in einem weiteren Sinne für das Verzehrverhalten der Konsumenten. Deshalb sollte aus der Sicht eines Toxikologen der Begriff des Kollektivschutzes nicht mit der Akzeptanz bestimmter Risikoquoten verbunden oder mit besonderen Risiko-Nutzen-Abwägungen verknüpft werden. Dies wäre keine wissenschaftliche, sondern eine politische Aufgabe, die aus dem gesamten sozioökonomischen Umfeld heraus zu lösen ist.

Nach welchen Kriterien erfolgt die toxikologische und damit gesundheitliche Beurteilung eines Pflanzenschutzmittels?

Für die gesundheitliche Bewertung eines Stoffes sind nicht nur die Kenntnis toxikologischer Kenndaten, wie Untersuchungen zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität, zur Mutagenität, Kanzerogenität, Teratogenität und Reproduktionstoxizität Voraussetzung, sondern auch eine Analyse der Art der Wirkungen an allen Zielorganen und der Kinetik des Stoffes, d. h. seines Verhaltens im Organismus, seines Stoffwechsels, seines Verbleibs und seiner Ausscheidung. Ohne diese Analyse ist weder eine Bestimmung eines sogenannten no-observed-effect-levels möglich, d. h. der Dosis, die bei wiederholter Aufnahme keine beobachtbaren Wirkungen oder Schäden hervorruft.

Aus der Gesamtheit der toxikologischen, arbeitsmedizinischen und auch epidemiologischen Kenntnisse zu einem Stoff gilt es nun, eine tolerierbare Größe für den Menschen abzuschätzen. Der sogenannte ADI-Wert der Weltgesundheitsbehörde (WHO) ist hierbei der bekannteste Wert. Der ADI-Wert (acceptable daily intake) wird von der WHO als die Menge einer Substanz in mg/kg Körpergewicht definiert, die der Mensch täglich ohne gesundheitliche Schädigung mit der Nahrung ein Leben lang aufnehmen kann. Schon aufgrund dieser Definition wird deutlich, dass die Untersuchungen zur chronischen Toxizität bei der Bestimmung des ADI-Wertes besondere Beachtung finden. Hierbei ist auch die gesundheitspolitische Sicht von Bedeutung: Der Schutz vor chronischen Schäden der Gesundheit stand in der Vergangenheit im Vordergrund der Überlegungen.

Bei dem weiteren Vorgehen zur Abschätzung des ADI-Wertes muss ein Sicherheitsfaktor – besser wäre ein "Unsicherheitsfaktor" – eingeführt werden; d. h. die vielfältigen Unsicherheiten im Gegenstand, den Methoden und den Ableitungen werden insgesamt berücksichtigt, indem man den abgeleiteten Grenzwert noch einmal mit einem Sicherheitsfaktor multipliziert. Dessen Höhe ist je nach Schadstoff unterschiedlich, und es besteht nicht immer Klarheit darüber, welche Unsicherheiten er in sich aufnehmen soll, insbesondere, in welchem Verhältnis er zu den statistischen Aussagen über Vertrauensbereiche und zu sonstigen Vermutungen und Annahmen stehen soll. Hierbei sind zu beachten:

- Der Krankheitswert der beobachteten Schadstoffwirkung
- Die Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve
- Das Ausmaß der Kumulation des Schadstoffs im Organismus
- Der Kenntnisstand
- Der pathophysiologische Schadensmechanismus.

Dass der "Sicherheitsfaktor" in der Regel die Höhe von 100 einnimmt ist wissenschaftlich nicht zu begründen. Er entspringt eher den gewachsenen Konventionen zwischen den Beteiligten an den Beurteilungsprozessen. Die Ausführungen sollen verdeutlichen, dass der ADI-Wert zwar numerisch ein Zahlenwert ist; dennoch sollte man nicht vergessen, dass seine Höhe wesentlich durch einen durch Konventionen im Bereich der Wissenschaft entwickelten "Sicherheitsfaktor" bestimmt wird. Das von belasteten Lebensmitteln ausgehende Verbraucherrisiko wurde punktuell nun so abgeschätzt, dass über die durchschnittliche Verzehrsmenge an Lebensmitteln und ihrer jeweiligen Belastung eine potentielle Schadstoffaufnahme berechnet und mit dem ADI-Wert verglichen wurde.

Es stellt sich die Frage: Bot und bietet die beschriebene Vorgehensweise einen hinreichenden Verbraucherschutz vor Rückständen an Pflanzenschutzmitteln in oder auf Lebensmitteln? Diese Frage kann aufgrund von Erfahrungswerten mit ja beantwortet werden, wenn man die Annahme durchschnittlicher Verzehrsmengen berücksichtigt. Selbstverständlich muss vorausgesetzt werden, dass über den Verzehr möglicher belasteter Lebensmittel keine weiteren Expositionen gegenüber Schadstoffen angenommen werden können. Mit anderen Worten: Die bisher geübte einfache Vorgehensweise hat einen hinreichenden Gesundheitsschutz geboten. Nachprüfbare gesundheitliche Schäden, die durch Rückstände an Pflanzenschutzmitteln in der Größenordnung der geltenden Höchstmengen bedingt sein können, wurden bisher nicht beobachtet.

Dennoch verstummen kritische Stimmen nicht. Die Frage, ob bei außergewöhnlichen bis extremen Verzehrsgewohnheiten und besonders akut toxischen oder auch z. B. reproduktionstoxischen Stoffen, gesundheitliche Risiken hinreichend ausgeschlossen werden können, konnte nicht befriedigend beantwortet werden. Man entschloss sich daher, eine sogenannten "Akute Referenzdosis" einzuführen: den sogenannten ARfD-Wert. Der Forderungskatalog an toxischen Untersuchungen wurde jedoch nicht neu abgestimmt, so dass die Ableitung dieses ARfD-Wertes aus wissenschaftlicher Sicht erst einmal problematisch erscheint. Es bestehen Wissenslücken allein durch den Mangel entsprechender Untersuchungsergebnisse.

Trotz dieser klaffenden Lücken muss versucht werden, ad hoc oder im Zusammenhang genereller Normung über die Wiedergabe der Untersuchungsergebnisse hinauszugehen und Grenzwertvorschläge zu machen. Die Toxikologen sind hier aufgefordert, nicht nur die genannten, im engeren Sinne wissenschaftlichen Lücken zu schließen, vielmehr entsteht eine neue Unsicherheit dadurch, weil mit dem neu vorgeschlagenen Grenzwert – der akuten Referenzdosis – ein bestimmtes Niveau der noch tolerierbaren möglicher akuter Schädwirkungen auszuwählen ist.

Damit sind die bestehenden Imponderabilien der Festlegung von Grenzwerten beschrieben. Was kann nun festgehalten werden?

Die in der Regel vorliegende toxikologische Datenbasis für die Ableitung einer akuten Referenzdosis ist ungenügend, wenn man die mit ihr verbundenen Intentionen der Abwehr akuter gesundheitlicher Gefahren betrachtet. Es stellt sich die Frage: Soll der toxikologische Untersuchungskanon durch Untersuchungen mit einer Einmalapplikation erweitert werden? Derartige Untersuchungen machen nur einen Sinn, wenn sie begründet durchgeführt werden.

Es sind deshalb Triggerpunkte für die Durchführung derartiger weiterer Untersuchungen im internationalen Bereich abzustimmen. Eine routinemäßige Erweiterung des Forderungskataloges an toxikologischen Untersuchungen zur Bestimmung einer akuten Referenzdosis ist sachlich und auch verbraucherschutzpolitisch nicht gerechtfertigt. Die Abschätzung einer kurzfristigen Aufnahme von Schadstoff-Rückständen über die Nahrung sollte über dezidiert ermittelte Verzehrsmengen derart erfolgen, dass ein vorgegebenes Perzentil – z. B. das 97,5te Perzentil – der Verzehrsmengen eines Lebensmittels mit der akuten Referenzdosis verglichen wird. Für die Bundesrepublik Deutschland liegen derartige präzise Verzehrerhebungen nicht vor. Die heute diskutierten probabilistischen Ansätze zur Schätzung der Aufnahme von Schadstoffen über die Nahrung kann also vorläufig nicht mit deutschen Daten erfolgen. Hier ist zu fordern, dass entsprechende Verzehrerhebungen so schnell wie möglich durchgeführt werden. Selbst wenn z. B. alle Mitgliedstaaten der EU die notwendigen Verzehrerhebungen durchführten, ergibt sich ein verbraucherschutzpolitisches Problem, wenn sich nämlich erhebliche Unterschiede in den Verzehrsmengen bestimmter Lebensmittel zwischen den Mitgliedstaaten der EU ergeben würden.

Welche Verzehrsmenge eines Lebensmittels kann noch als realistisch und verbindlich zugrundegelegt werden, ohne den ohnehin schon geltenden worst-case-Ansatz zu überdehnen?

Ich hoffe, dass mit meinen Ausführungen nicht eine zu große Skepsis der Etablierung einer akuten Referenzdosis deutlich geworden ist. Damit keine Missverständnisse entstehen: Der ARfD-Wert ist ein integrativer Teil der gesundheitlichen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln geworden. An seiner Ausgestaltung haben wir weiterhin mitzuwirken. Meine Skepsis bezieht sich nicht auf die Intentionen eines Versuchs einer Abschätzung eines möglichen akuten gesundheitlichen Risikos über Lebensmittel, sondern auf die noch bestehende, ohne Zweifel mangelhafte wissenschaftliche Fundierung eines entsprechenden Grenzwertes – hier des ARfD-Wertes. Die Einführung eines neuen Grenzwertes sollte mit der Betonung seiner Schwächen und Limitationen einhergehen. Die Wissenschaft und damit auch die Behörden sollten sich nicht dem Verdacht aussetzen, dass die akute Referenzdosis nur eingeführt wurde, um quasi das aus landwirtschaftlicher Sicht erforderliche Belastungsniveau politisch und wirtschaftlich durchzusetzen. In der Konsequenz soll das heißen: Eine akute Referenzdosis wird nur abgeleitet, wenn dies aus gesundheitlicher Sicht unbedingt notwendig erscheint und für den in Frage stehenden Stoff vorläufig ein Ersatz nicht zur Verfügung steht. Mit anderen Worten: Ein Stoff mit hohen akuten Risiken für die Gesundheit kann nicht zugelassen werden.

War die Integration einer akuten Referenzdosis aus verbraucherschutzpolitischer Sicht für den Bewertungsprozess von Pflanzenschutzmitteln geboten? Ich glaube nein, auch wenn man zugeben muss, dass Fragen nach möglichen akuten gesundheitlichen Risiken durch den Verzehr belasteter Lebensmittel nicht immer befriedigend beantwortet werden konnten.

Was ist aus verbraucherschutzpolitischer Sicht zu tun?

Die akute Referenzdosis ist in den Prozess der gesundheitlichen Bewertung von Pflanzenschutzmitteln und auch der Festlegung von Höchstmengen fest integriert. Für die Zukunft könnte somit gelten:

- Die wissenschaftlichen Grundlagen, die für die Ermittlung von akuten Referenzdosen von Bedeutung sein können, müssen fortentwickelt werden. Entsprechende Forschungsprogramme sollten deswegen initiiert werden.
- Umfassende Verzehrerhebungen sollten durchgeführt werden, um endlich auch für Deutschland eine adäquate Datenbasis zu erhalten, die es ermöglicht, Schadstoffexpositionen über den Lebensmittelpfad nach modernen methodischen Ansätzen zu ermitteln und zu begründen. Bisher wurden entsprechende Forschungsvorhaben gekürzt – das scheint mir ein verfehelter Ansatz zu sein.
- Das Prinzip der akuten Referenzdosis ist in ein zukünftiges umfassendes System der gesamten Exposition – d.h. die Erfassung aller Belastungspfade einem Stoff gegenüber – zu integrieren, um eine einheitliche Risikoabschätzung und ein damit verbundenes Risikomanagement von Chemikalien zu erreichen.

Bis zur Erreichung der eben angesprochenen Grundlagen empfehle ich einen gelassenen Umgang mit neuen Grenzwerten und eine realistische Einschätzung ihrer Bedeutung und damit Aussagekraft.

Weitere Entwicklung bei der Risikoabschätzung

Hohgardt, K.

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik, Braunschweig

Einleitung

Im letzten Vortrag soll auf die weitere Entwicklung bei der Risikoabschätzung eingegangen werden. Dabei sollen die nachfolgend aufgeführten Bereiche angesprochen werden:

- Risiken, die mit der langfristigen Aufnahme von Rückständen verbunden sein können (Langzeitrisiko)
- Risiken, die mit der kurzfristigen Aufnahme von Rückständen verbunden sein können (Kurzzeitrisiko)
- Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen verschiedener Wirkstoffe verbunden sein können (Mehrfachrückstände)
- Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen aus allen möglichen Quellen verbunden sein können (alle Quellen)

Neben dem Bereich, der bei dem Symposium im Vordergrund steht, sollen somit auch andere Bereiche angesprochen werden. Der erste angesprochene Bereich betrifft das Langzeitrisiko. Die Modelle sind bereits seit Jahren etabliert, trotzdem gibt es hier noch Weiterentwicklungen. Dem zweiten Bereich war das heutige Symposium gewidmet. Bei den letzten beiden Punkten soll ein Ausblick auf mittelfristig zu verfolgende Ansätze gewagt werden.

Risiken, die mit der langfristigen Aufnahme von Rückständen verbunden sein können

Die Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Schädlingsbekämpfungsmittelrückständen über die Nahrung der WHO liegen seit nunmehr 3 Jahren in einer überarbeiteten Fassung vor (WHO, 1997). Die ursprüngliche Richtlinie stammt aus dem Jahre 1989 (WHO, 1989). Doch trotz der erst seit kurzem vorliegenden überarbeiteten Fassung ist die Entwicklung noch nicht abgeschlossen. Die in den Richtlinien dargestellten Modelle zur Risikoabschätzung werden im angegebenen Umfang international und national genutzt. Weiterentwicklungen zeichnen sich bei den Verzehrsmengen ab.

WHO

Die WHO war und ist stets darum bemüht, die Verzehrsmengen zu aktualisieren. Die letzte komplette zur Verfügung gestellte Liste datiert aus dem Jahre 1998. Die WHO stellt für eine globale und fünf regionale Gruppen Verzehrsmengen zur Verfügung. Die fünf regionalen Diäten umfassen:

- Middle Eastern
- Far Eastern
- African
- Latin American
- European

Diese Regionen entsprechen in etwa der üblichen geographischen Zuordnung. Die europäische Region schließt den nordamerikanischen Raum mit ein. Im letzten Jahr stellte die WHO nun eine Neufassung ihrer Regionalisierung der Verzehrsmengen vor (Codex Committee on Pesticide Residues, 1999). Statt bisher fünf sollen künftig 13 regionale Gruppen gebildet werden. Diese neue Regionalisierung war das Ergebnis einer Clusteranalyse der vorhandenen Daten. Die Umsetzung bedeutet, das Europa statt bisher durch eine nun durch drei regionalen Datensätze beschrieben wird.

- Somit zerfällt Europa – ohne den nordamerikanischen Raum – in drei Regionen:
- Skandinavien (ohne Dänemark, einschließlich der baltischen Staaten)
- Mitteleuropa
- Mittelmeerränderstaaten (ohne die Nachfolgestaaten des früheren Jugoslawiens)

Diese breitere Aufschlüsselung wird den unterschiedlichen Verzehrsgewohnheiten gerechter und sie erlaubt eine bessere Eingrenzung der möglichen Problemregionen. Sie wird aber auch zu einer vermehrten Diskussion über die Akzeptanz der empfohlenen Codex Höchstmengen führen.

EU

Derzeit sammelt die EU bei den Mitgliedstaaten Angaben über die Art der Erhebung und den Umfang der erhobenen Daten, um sich einen Überblick zu verschaffen. Danach soll entschieden werden, ob die Daten für die Risikoabschätzung ausreichen bzw. welche Daten gegebenenfalls zusätzlich notwendig sind. Ziel ist es, die Verzehrsmengen auf eine breitere Basis zu stellen und gegebenenfalls zu vereinheitlichen. Das Ergebnis

eine einheitliche europäische Diät, wie bisher bei der WHO, oder mehrere europäische Regionen, wie bei der WHO vorgesehen,

bleibt dabei zunächst offen.

Bei der Festsetzung von Höchstmengen innerhalb der EU wird im Allgemeinen nach folgendem Schema vorgegangen:

1. TMDI Berechnung mit den WHO-Verzehrmengen für die europäische Region
2. NEDI Berechnung mit den jeweiligen national verfügbaren Verzehrsmengen, soweit notwendig
3. Berechnungen, die aufzeigen, dass für Kinder kein Risiko besteht.

Für den letzten Teil, Berechnungen mit Verzehrsmengen für Kinder, werden im Allgemeinen deutsche Daten (Mädchen: 4-6 Jahre, 13,5 kg Körpergewicht (KGW)) oder/und britische Daten (Schulkinder: 10/11 und 14/15 Jahre, 43,6 kg KGW; Vorschulkinder: 1 ½ - 4 ½ Jahre, 14,5 kg KGW und Kleinkinder: 6-12 Monate, 8,7 kg KGW) herangezogen. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft auch andere Mitgliedstaaten entsprechende Verzehrsmengen zur Verfügung stellen werden.

Die EU wird in diesem Jahr im Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR) vorschlagen, künftig bei der Risikoabschätzung ebenfalls Kinder einzubeziehen (Europäische Kommission, 2000). Mit dieser Forderung wird die EU wohl nicht alleine stehen, da auch in den USA per Gesetz seit 1996 die Frage nach der erhöhten Empfindlichkeit von Säuglingen, Kindern und anderen Subpopulationen gestellt wird. Hierüber hatten die USA das Codex Committee on Pesticide Residues bereits 1999 informiert (Codex Alimentarius Commission, 1999).

Risiken, die mit der kurzfristigen Aufnahme von Rückständen verbunden sein können

Die Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher standen beim heutigen Symposium im Mittelpunkt. Die verschiedenen Beiträge haben deutlich gemacht, dass Modelle zur Risikoabschätzung erarbeitet sind. Trotzdem gibt es noch eine Reihe von Fragen, die beantwortet werden müssen, und eine Reihe von Daten, die erhoben werden müssen. An ihrem Ende wird eine WHO-Richtlinie stehen müssen.

Akute Referenzdosis

Vom Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues (JMPR) werden seit 1993 akute Referenzdosen (ARfD) abgeleitet. Bisher hat sich der JMPR in 45 Fällen geäußert. In 14 Fällen wurde eine ARfD nicht für notwendig erachtet, in 21 Fällen wurde ein Wert abgeleitet und in 10 Fällen steht eine endgültige Bewertung noch aus (Codex Committee on Pesticide Residues, 2000).

Selbstverständlich war dieser Zeitraum von nunmehr 7 Jahren auch mit einem Lernprozess verbunden und mit der Erarbeitung der entsprechenden Grundlagen für die Ableitung der Werte. Im Einzelfall kann es sein, dass die vorhandenen Daten zur Toxikologie auch einmal nicht ausreichen und weitere toxikologische Daten erforderlich werden, um einen sachgerechten Wert abzuleiten.

Im JMPR Report des Jahres 1998 (FAO/WHO, 1999) sind die Prinzipien für die Ableitung einer akuten Referenzdosis dargelegt, zusammen mit dem Entwurf einer ersten Leitlinie. Auch innerhalb der EU ist eine Leitlinie zur Ableitung einer akuten Referenzdosis in Vorbereitung, die sich eng an die Vorgaben des JMPR hält (Europäische Kommission, 1999). Inzwischen hat sich auch der Wissenschaftliche Ausschuss Pflanzen bei der EU Kommission dazu geäußert, in welchen Fällen eine akute Referenzdosis abgeleitet werden sollte (Scientific Committee Plants, 2000).

Variabilitätsfaktoren

Beim Beginn der Diskussion über die Variabilitätsfaktoren (v) waren hierfür Defaultwerte von 5 bzw. 10 gesetzt worden (FAO/WHO, 1997). In der Zwischenzeit (FAO/WHO, 2000) wurden die Werte überarbeitet und der Wert von 10 wurde auf 7 reduziert, allerdings mit zwei Ausnahmen. Im Falle der Anwendung des Pflanzenschutzmittels in Granulatform und im Falle der Anwendung zu Blattgemüse reichten die Daten nicht aus, um den Wert von 10 auf 7 zu reduzieren.

Charakterisierung des Lebensmittels	v
Die Masse des Erzeugnisses (incl. nicht verzehrbare Anteil) ist > 250 g	5
Die Masse des Erzeugnisses (incl. nicht verzehrbare Anteil) ist ≤ 250 g	
Normalfall	7
Sonderfall: Anwendung des PSM in Granulatform	10
Sonderfall: Blattgemüse	10

Einige Zweifel an diesen Faktoren mögen erlaubt sein. Insbesondere die Annahme, dass es sich hier um eine von den Wirkstoffeigenschaften unabhängige Variable handelt, bedarf der weiteren Untersuchung. Bei systemischen Wirkstoffen, wenn diese auch noch als Granulat ausgebracht werden, sollte der Einfluß der Applikationstechnik eine geringere Bedeutung haben. Der Nachweis, dass der Variabilitätsfaktor die richtige Größenordnung aufweist, gestaltet sich jedoch schwierig.

Projekte

Bereits im Ergebnis einer internationalen Konferenz im Dezember 1998 in York war zum Ausdruck gebracht worden, dass der Frage der Variabilitätsfaktoren in groß angelegten Projekten mit ca. 400 Proben je untersuchter Kultur nachgegangen werden sollte (Pesticide Safety Directorate, 1999). Von Seiten der Industrie (Kaethner, 2000) ist ein neues größeres Projekt geplant, um für Salat und Trauben die Datenbasis zu verbreitern. Bei der Größe des geplanten Projektes steht zu erwarten,

- dass es möglich sein wird, den Defaultwert für Blattgemüse zu verifizieren,
- dass es möglich sein wird, einen Defaultwert für Trauben abzuleiten,
- dass Anhaltspunkte erhalten werden, die die Unabhängigkeit von den Wirkstoffeigenschaften bestätigen. Dies ist allerdings abhängig von den gewählten Wirkstoffen.

Zu den Trauben ist anzumerken, dass eine höhere Variabilität in der Höhe der Rückstände zwischen den einzelnen Trauben im Vergleich zu den einzelnen Beeren einer Traube erwartet wird (FAO/WHO, 1997).

Überwachte Feldversuche

Es scheint, dass die Variabilitätsfaktoren sehr konservative Werte darstellen. Im Einzelfall ist es daher denkbar und möglich, aus entsprechend angelegten Rückstandsversuchen für einzelne Kombinationen Wirkstoff/Kultur realistischere Variabilitätsfaktoren abzuleiten.

Dieser Weg wird akzeptiert werden. Die EU und die Mitgliedstaaten haben zuletzt ein solches Vorgehen bei der Festsetzung von Höchstmengen akzeptiert und auch im CCPR wird darüber diskutiert werden. Aus dem Codex Dokument CX/PR 00/3 (Codex Committee on Pesticide Residues, 2000) könnte ein entsprechendes Vorgehen abgeleitet werden: "When further refinement of the IESTI, **for instance by generating new data to refine the variability factor, ...**".

Verzehrmengen

Die notwendigen Verzehrmengen für diese Art der Risikoabschätzung, die der Extremverzehrer, sind bisher nur marginal vorhanden. Auf eine Anfrage hin wurden der WHO von 6 Staaten Daten geliefert (Codex Committee on Pesticide Residues, 1999). Der umfangreichste Datensatz innerhalb der EU stammt von Großbritannien. Aus diesen eher dürftigen Daten hat die WHO globale Verzehrmengen abgeleitet, die erstmals 1999 genutzt wurde, um auf internationaler Ebene eine Risikoabschätzung möglicher akuter Gefahren vorzunehmen (FAO/WHO, 2000). Dabei war man sich der Datendefizite durchaus bewusst. In diesem Bereich ist sicherlich das größte Defizit in der Risikobetrachtung zu sehen. Die Erarbeitung der Daten gehört auch zu den kostenintensivsten aber notwendigen Arbeiten. In diesem Bereich stellen sich zwei Fragen:

1. Wie definiere ich den Extremverzehrer?
2. Worauf beziehe ich den Extremverzehr?

Bisher war der Extremverzehrer durch eine hohe Verzehrmenge beim 97,5ten Perzentil gekennzeichnet. Es stellt sich die Frage, ob dieser Perzentilwert zu hoch oder auch zu niedrig angesetzt ist. Bezogen ist er auf die Verzehrer in der Gesamtbevölkerung. Denkbar wäre aber auch, diesen Wert auf Subpopulationen wie Kinder zu beziehen. Auch diese Fragen sind offen und sollen in diesem Jahr im CCPR diskutiert werden. ("These principles comprise the use of consumption data based on the 97.5 percentile (eaters only) of the general population or children age 6 years and under,...") (Codex Committee on Pesticide Residues, 2000). Auch innerhalb der EU werden diese Fragen diskutiert. Zumindest eine Frage lässt sich allerdings klar beantworten. Es muss gezeigt werden, dass für Kinder kein Risiko besteht.

Es soll auch an dieser Stelle auf das Food and Quality Act der USA verwiesen werden, in dem die Frage nach der erhöhten Empfindlichkeit von Säuglingen, Kindern und anderen Subpopulationen gestellt wird (s. hierzu auch Punkt 2.2).

Masse des einzelnen Erzeugnisses

Für die Modelle wird auch die mittlere Masse eines (einzelnen) Erzeugnisses bzw. der Anteil des verzehrbaren Erzeugnisses benötigt. Während eine Liste mit in Frage kommenden Erzeugnissen bereits 1997 veröffentlicht wurde (FAO/WHO, 1997), sind Angaben zu den Massen in extenso nicht vorhanden. In der EU verfügt derzeit einzig Großbritannien über veröffentlichte Daten. Dies wirkt sich im Augenblick nicht nachteilig aus, da angenommen werden kann, dass die mittleren Massen bei Einbeziehung anderer Sorten nicht allzu sehr schwanken.

Wahrscheinlichkeitsrechnungen

Wie gezeigt wurde, gehen die Modelle von einem deterministischen Ansatz aus. Diese Punktmodelle führen sehr wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Risikos. Die Weiterentwicklung dieser Modelle führt dann zu Wahrscheinlichkeitsrechnungen. Derartige probabilistische Modelle bilden eine wissenschaftliche Möglichkeit, die Modelle zu verfeinern.

Ihr wissenschaftlicher Wert ist unbeschritten, dies hat der Wissenschaftliche Ausschuss Pflanzen bei der EU Kommission auch anerkannt: "Nevertheless, the Committee agreed that based on the information presented to it, **the probabilistic approach for the assessment of the risk to the consumer is acceptable.**" (Scientific Committee on Plants, 1998). Sie setzen allerdings eine umfassende Datenbasis voraus, die derzeit nicht gegeben ist. Die Datendefizite sind in der angegebenen Stellungnahme ebenfalls vermerkt.

In den USA wurde eine vorläufige Leitlinie vorgelegt, die die Wahrscheinlichkeitsrechnung als Instrument der Risikobetrachtung vorsieht (US EPA, 1998).

Die Entscheidung über die Akzeptanz entsprechender Rechenergebnisse ist eine im hohen Maße politisch beeinflusste Entscheidung. Es ist zweifelhaft, ob sich in Europa hierfür eine Mehrheit finden wird. Bisher sind sowohl Befürworter als auch Gegner eines solchen Vorgehens bekannt. Die US EPA hingegen hat im letzten Jahr Modelle vorgestellt, die vom 99,9ten Perzentil als akzeptablen Wert ausgehen (US EPA, 1999b). Die zu diesem Entwurf eingegangenen Kommentare haben kürzlich zu einer überarbeiteten Fassung geführt (US EPA, 2000).

Richtlinie

Am Ende aller Überlegungen sollten Richtlinien stehen, die sowohl die Ableitung der akuten Referenzdosis einerseits als auch die zu verwendenden Modelle – deterministisch wie probabilistisch – andererseits beschreiben. Im Falle der Wahrscheinlichkeitsrechnung werden auch detaillierte Angaben erwartet, welche Parameter in diese Rechnung eingehen und wie diese variiert werden sollen. Hinzu kommen sollten Beispiele, die eine Hilfestellung bei der Anwendung bieten sollten.

Bereits im Bericht des Codex Komitees für Rückstände von Schädlingsbekämpfungsmittel des Jahres 1998 wird ausgeführt, dass dies für das Jahr 2001 anzustreben ist. "The Committee was hopeful that it could submit a progress report on the methodology (of acute exposure assessment, der Verfasser) and its **implementation to the Commission at its 24th Session in 2001**" (Alinorm 99/24, para 34, (Codex Alimentarius Commission, 1998)).

Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen verschiedener Wirkstoffe verbunden sein können

Die Frage nach den Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen verschiedener Wirkstoffe in einem Lebensmittel verbunden sind, ist nicht neu. Sie wird in Deutschland seit der Veröffentlichung der ersten Ergebnisse aus der Anlaufphase des Forschungsvorhabens 'Bundesweites (Lebensmittel-)Monitoring' diskutiert (WEIGERT, P. et al., 1990). Die Benennung von Mehrfachrückständen gehört in der Zwischenzeit zum Standard sowohl in den Monitoringergebnissen aus dem Bundesweiten Lebensmittelmonitoring als auch in den Berichten der Europäischen Kommission zum Monitoring ihrer Höchstmengen. Seit den ersten Monitoringergebnissen wird in Deutschland darüber beraten, wie man mit diesen Mehrfachrückständen umgehen soll. In den USA wurde die Frage der Risikobewertung mit dem Food Quality Protection Act im Jahre 1996 eingeführt (cumulative risk assessment).

Im Bericht des JMPR des Jahres 1998 wird das Problem der Mehrfachrückstände erstmalig diskutiert (FAO/WHO, 1999). Eine Aussprache hat dann im folgenden Jahr im CCPR stattgefunden (Codex Alimentarius Commission, 1999) In dem Bericht empfiehlt das Codes Committee on Pesticide Residues, dass der JMPR sich auf diese Frage zukünftig konzentriert und die Risikobetrachtung entwickelt. Die MS werden aufgefordert, nationale Ansätze zur Verfügung zu stellen. Dass die Frage angegangen werden muss, hat auch die EU kürzlich in einer Stellungnahme zu einem Rundschreiben des Codex Komitees für Allgemeine Grundsatzfragen mitgeteilt: "Acute, chronic (including long-term), **cumulative** and/or combined adverse health effects should be recognised in carrying out risk assessment" (Rat der Europäischen Gemeinschaft, 2000).

Die deutschen Vorstellungen bezüglich der Risikobetrachtung sollen, so ist der Stand der Planungen, im Jahre 2001 im CCPR vorgestellt werden. Bis dahin wird das gewählte Modell an Beispielen aus den deutschen Monitoringergebnissen überprüft, damit es den nachfolgenden Diskussionen standhält. Das vorgeschlagene Vorgehen läuft zunächst darauf hinaus, die Wirkstoffe nach toxikologischen Gesichtspunkten zu gruppieren, d.h. Gruppen von Wirkstoffen zu bilden, die die gleiche Art der Wirkung haben. Ein Beispiel wäre die Cholinesterasehemmung. Die USA haben angeboten, in dieser Frage den JMPR bei seinen Bemühungen zu unterstützen (Codex Alimentarius Commission, 1999). In dem Vergleich toxikologischer Parameter und daraus folgend einer entsprechenden Gruppenbildung der Wirkstoffe ist zunächst die größte Herausforderung zu sehen. Wenn hier eine Lösung gefunden ist, können neben Pflanzenschutzmittelwirkstoffen auch andere Substanzen einbezogen werden, wie dies der entsprechende US EPA Vorschlag vorsieht (US EPA, 1999a). Nach der Gruppierung von Wirkstoffen muss eine geeignete Normierung durchgeführt werden. Mit Hilfe dieser Normierung können dann die gemessenen Rückstände bzw. die daraus berechneten Aufnahmemengen mit der toxikologischen Bewertung der Stoffe verglichen werden.

Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen aus allen möglichen Quellen verbunden sein können

Die Frage nach den Risiken, die mit der Aufnahme von Rückständen eines Wirkstoffes aus verschiedenen Quellen verbunden sein können, ist relativ neu. In den USA wurde die Frage der Risikobewertung mit dem Food Quality Protection Act im Jahre 1996 eingeführt (aggregate risk assessment).

Im Bericht des JMPR des Jahres 1998 wird dieses Problem erstmalig diskutiert (FAO/WHO, 1999). Eine Aussprache hat dann im folgenden Jahr im CCPR stattgefunden (Codex Alimentarius Commission, 1999). Als Ergebnis kann man festhalten, dass das Codex Committee on Pesticide Residues der Ansicht war, dass eine derartige Risikoanalyse auf internationale Ebene weit über den zur Verfügung stehenden Datensatz hinausgeht und eher auf nationaler Ebene durchgeführt werden sollte.

Auch wenn die EU das Problem bisher nicht im Detail angegangen ist, ist die Richtlinie 91/414/EWG flexibel genug, diesen Punkt mit aufzugreifen. Dazu heißt es in Anhang II Teil A Abschnitt 6 Nummer 6.9 u.a. "Gegebenenfalls müssen auch andere Expositionswege wie Rückstände, die aus der **Anwendung von Arzneimitteln oder von Tierarzneimitteln** resultieren, berücksichtigt werden." (Europäische Kommission, 1996). Während die Nennung der Tierarzneimittel auf der Verwendung identischer Wirkstoffe im Pflanzenschutz und in der Veterinärmedizin beruht, und damit das mögliche Risiko von Rückständen in Lebensmitteln tierischer Herkunft betrifft, kann die Nennung von Arzneimitteln als Hinweis auf eine Betrachtung des Risikos in dem hier diskutierten Sinne dienen.

Die USA haben inzwischen ein Modell zur Risikoabschätzung vorgestellt (US EPA, 1999c). Das vorgeschlagene Vorgehen läuft zunächst darauf hinaus, die möglichen Quellen und Aufnahmewege zu identifizieren. Als Aufnahmewege werden die Aufnahme durch Verschlucken (oral), über die Haut (dermal) und durch Einatmen (inhalativ) angegeben. Als Quellen werden Rückstände in Lebensmitteln, Trinkwasser und aus Anwendungen im häuslichen Bereich genannt. Zur Aufnahmeberechnung wird eine Mischung aus deterministischen und probabilistischen Modellen verwendet. Zugegebenermaßen berücksichtigt das Modell noch nicht die Verwendung von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen außerhalb des Pflanzenschutzes. Die EPA glaubt jedoch, dass das Modell flexibel genug ist, diese Verwendungen mit einbeziehen zu können. Weiterhin sind noch eine Reihe an Untersuchungen notwendig, bis tatsächlich alle Daten vorliegen, um eine vollständige Risikoanalyse durchführen zu können. Für die EU bedeutet ein derartig umfassender Ansatz, dass noch eine Reihe von Datengrundlagen erarbeitet werden müssen. Darüber hinaus müssen aber auch die Ergebnisse und Bewertungen verschiedener Richtlinien (Pflanzenschutz, Veterinärmedizin, Biozide u.a.) an einer Stelle zusammenfließen.

Schlussbemerkung

Die Entwicklungen und Diskussionen der letzten Jahre macht deutlich, dass die Weiterentwicklung des Verbraucherschutzes aktiv betrieben wird. Die Modellansätze sind, ihrer geschichtlichen Entwicklung folgend, unterschiedlich weit ausgebaut. Ihre Weiterentwicklung hält an. In einigen Fällen werden weitere Verbesserungen angestrebt, in anderen Fällen müssen die notwendigen Daten für umfassende Berechnungen gesammelt werden und schließlich gibt es auch Ansätze, die über die reine Grundlagenerarbeitung noch nicht hinausgekommen sind.

Referenzen

- CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 1998: Report of the Thirtieth Session of the Codex Committee on Pesticide Residues, The Hague, 20 - 25 April 1998. Alinorm 99/24.
- CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 1999: Report of the Thirty-First Session of the Codex Committee on Pesticide Residues, The Hague, 12 - 17 April 1999. Alinorm 99/24A.
- CODEX COMMITTEE ON PESTICIDE RESIDUES, 1999: Consideration of Intake of Pesticide Residues: Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Food Consumption and Exposure Assessment. Progress Report by WHO on the Revision of GEMS/FOOD Regional Diets. Dokument CX/PR 99/3, February 1999. Codex Committee on Pesticide Residues, Thirty-First Session, The Hague, The Netherlands, 12 - 17 April 1999.
- CODEX COMMITTEE ON PESTICIDE RESIDUES, 2000: Consideration of Intake of Pesticide Residues: Acute Dietary Risk Assessment. Acute Dietary Risk Assessment of Pesticide Residues and Risk Management Options -(prepared by the Chairperson of the Committee). Dokument CX/PR 00/3, March 2000. Codex Committee on Pesticide Residues, Thirty-Second Session, The Hague, The Netherlands, 1 - 8 May 2000.
- EUROPÄISCHE KOMMISSION, 1996: Richtlinie 96/68/EG der Kommission vom 21. Oktober 1996 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln. ABl. Nr. L 277 vom 30.10.1996, S. 25.
- EUROPÄISCHE KOMMISSION, 1999: DRAFT Working Document, Guidance Document for Setting an Acute Reference Dose (ARfD). Dokument 7199/VI/99 rev. 3, 2. August 1999.

- EUROPÄISCHE KOMMISSION, 2000.: European Community Co-ordinated position for the 32nd session of the CCPR (Thirty-second Session of the Codex Committee on Pesticide Residues). The Hague, Netherlands, May 2000. Document agreed on ..., Dokument SANCO/741/00 rev. 1, 15. März 2000.
- FAO/WHO, 1997: Food consumption and exposure assessment of chemicals. Report of a FAO/WHO Consultation, 10-14 Februar 1997, Geneva. WHO/FSF/FOS/97.5, World Health Organization, Geneva.
- FAO/WHO, 1999: Pesticide residues in food – 1998. Report of the joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 148, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
- FAO/WHO, 2000: Pesticide residues in food – 1999. Report of the joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 153, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.
- M. KAETHNER, 2000: Persönliche Mitteilung.
- THE PESTICIDE SAFETY DIRECTORATE, 1999: Report of the International Conference on Pesticide Residues Variability and Acute Dietary Risk Assessment. 1-3 December 1998, Royal York Hotel, York, United Kingdom.
- RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT, 2000: Draft EU Comments for the Codex Committee on General Principle. Dokument 5568/00, 21. Januar 2000.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON PLANTS, 1998: Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the inclusion of Aldicarb in Annex 1 to Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market (SCP/ALDIC/041-Final). Opinion expressed by the Scientific Committee on Plants on 18 December 1998. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out27_en.html)
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON PLANTS, 2000: Opinion on the general criteria for setting acute reference doses for plant protection products. Opinion of the Scientific Committee on Plants expressed on 28 January 2000. (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out02_ppp_en.html)
- US EPA, 1998: Guidance for Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs. Federal Register, 63 FR 59780, 5. November 1998.
- US EPA, 1999a: Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that Have a Common Mechanism of Toxicity. Federal Register, 64 FR 5796, 5. Februar 1999.
- US EPA, 1999b: Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Treshold of Regulatory Concern. Draft. Federal Register, 64 FR 16962, 7. April 1999.
- US EPA, 1999c: Guidance for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessments. Federal Register, 64 FR 61343, 10. November 1999.
- US EPA, 2000: Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Treshold of Regulatory Concern. Federal Register, 65 FR 15330, 22. März 2000.
- WEIGERT, P., BLATTMANN-GRESCHNIK, M., NIEMANN, R., KÖNIG, F., 1990: Pestizide in pflanzlichen Lebensmitteln der Anlaufphase des Forschungsvorhabens "Bundesweites (Lebensmittel-)Monitoring". Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien (ZEBS) des Bundesgesundheitsamtes, ZEBS-Hefte 3, Berlin.
- WHO, 1989: Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticides Residues. GEMS/Food, World Health Organization, Geneva. In deutscher Übersetzung herausgegeben vom Bundesministerium für Gesundheit.
- WHO, 1997: Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticides Residues (revised). GEMS/Food, World Health Organization, Geneva. In deutscher Übersetzung herausgegeben vom Bundesministerium für Gesundheit 1999.

TEIL II – ANMERKUNG DES HERAUSGEBERS

Anmerkung des Herausgebers zum Fall 2

Hohgardt, K.

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik, Braunschweig

Wie bereits in den Vorträgen ausgeführt, wird die Methodik im Rahmen der gesammelten Erfahrungen fort geschrieben. Während der Sitzung des JMPR im Jahre 2000 wurde über den Fall 2 erneut diskutiert. Der IESTI für Erzeugnisse, für die die Masse der einzelnen Einheit eines Erzeugnisses U kleiner ist als die maximale Verzehrsmenge LP , wurde wie folgt definiert:

$$IESTI/NESTI = \frac{U * (HR \text{ oder } HR - P) * v + (LP - U) * (STMR \text{ oder } STMR - P)}{bw} \quad (\text{Gleichung Fall 2a})$$

Der Ansatz, der dieser Gleichung zugrunde liegt, folgt der Annahme, dass die Einheiten, die die maximale Verzehrsmenge ausmachen, verschiedenen Partien entstammen. In diesem Fall enthält die erste Einheit Rückstände in Höhe des höchsten Rückstandes (HR oder $HR-P$) multipliziert mit dem Variabilitätsfaktor v . Alle weiteren Einheiten enthalten Rückstände in Höhe des typischer Rückstandes ($STMR$ oder $STMR-P$).

Diese Annahme entspricht jedoch nicht der tatsächlichen Situation. Es ist anzunehmen, dass die Menge, die ein Verbraucher auf einmal verzehrt, einer einzigen Partie entstammt. Unter diesen Umständen beschreibt der typische Rückstand ($STMR$ oder $STMR-P$) den Rückstand in den weiteren einzelnen Erzeugnissen nur unzureichend und sollte daher durch den höchsten Rückstand (HR oder $HR-P$) ersetzt werden.

Die neue Formel lautet dann:

$$IESTI/NESTI = \frac{U * (HR \text{ oder } HR - P) * v + (LP - U) * (HR \text{ oder } HR - P)}{bw} \quad (\text{Gleichung 2a, neu})$$

Referenzen

FAO/WHO, 2001: Pesticide residues in food – 2000. Report of the joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 163, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

TEIL III – FOLIEN

Banasiak, Ursula; Solecki R., Pfeil, R.; Savinsky, R.; Kelly, Ingrid; Hohgardt, K.

Symposium BBA - BGVV Berlin, 30. März 2000

Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel
möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den
Verbraucher

Deterministische Verfahren zur Beschreibung des Risikos, das von akut toxischen Stoffen ausgeht



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

1

U. Banasiak

Deterministische Verfahren

Determinieren (*lat.*):

begrenzen, abgrenzen, bestimmen, entscheiden

→ **Verfahren zur Beschreibung einer
speziellen Situation, die im kritischen
Einzelfall eintreten kann (*point estimation*)**



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

2

U. Banasiak

Deterministische Verfahren

Welchen Stellenwert haben diese Verfahren bei der Abschätzung des „acute dietary risk“?

- Sie geben Antwort auf die Frage, ob ein potentielles Risiko besteht.
- Die tatsächlich weitaus geringere Exposition der Mehrzahl der Verbraucher wird nicht berücksichtigt.



Deterministische Verfahren

- **Deterministische Verfahren sind unverzichtbar zur Identifizierung eines möglichen Risikos.**
- **Aussagen zur Eintrittswahrscheinlichkeit dieses Risikos bleiben probabilistischen Verfahren vorbehalten.**



Deterministische Verfahren

Gliederung

1. „Meilensteine“ der Entwicklung der Risikoabschätzung

2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen



Deterministische Verfahren - Gliederung (Fortsetzung)

2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

2.1 Darstellung der Problematik

2.2 Einflussgrößen, die sich vom Lebensmittel oder von
der Kombination Lebensmittel / Wirkstoff ableiten

2.3 Einflussgrößen, die sich vom Verbraucher ableiten

2.4 Fallbeispiele



Deterministische Verfahren

Gliederung

1. „Meilensteine“ der Entwicklung der Risikoabschätzung
2. *Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen*
3. Risikobewertung
4. Risikomanagement



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

7

U. Banasiak

1. „Meilensteine“

- 1994 Vorbehalt des *Codex Committee on Pesticide Residues* (CCPR) gegenüber MRL-Vorschlägen für einige akut toxische PSM-Wirkstoffe
- 1995 JMPR → „*acute Reference Dose*“ (aRfD) als toxikologischer Endpunkt
- 1995 JMPR → aRfD für Monocrotophos und Aldicarb
- 1997 Veröffentlichung der überarbeiteten WHO-Richtlinie zur Aufnahme von PSM-Rückständen über die Nahrung



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

8

U. Banasiak

1. „Meilensteine“ (2)

- 1997 Joint FAO/WHO Konsultation „*Food consumption and exposure assessment of chemicals*“
→ Begriffe IESTI, NESTI
→ postulative Aufstellung der Gleichungen
- 1998 JMPR → aRfD für weitere Wirkstoffe
(z.B. Amitraz, Dinocap, Endosulfan, Fenthion)
- 1998 York (UK) Konferenz „*Pesticide residues variability and acute dietary risk assessment*“



1. „Meilensteine“ (3)

- 1999 Den Haag (NL) „*ad-hoc Expert meeting on acute dietary intake of pesticide residues*“
→ Verbesserung der Verfahren
- 1999 JMPR → weitere Verbesserung der Methodik;
Abschätzung der Rückstandsaufnahme und
Risikobewertung auf internationaler Ebene für
13 Wirkstoffe



2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

2.1 Darstellung der Problematik

- **Allgemeine Gleichung zur Berechnung von Rückstands-Aufnahmemengen über die Nahrung** (*dietary exposure*) - **chronisch und akut:**

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Rückstandskonzentration} * \text{Verbrauch}}{\text{Körpermasse}}$$

Unterschiede für Kurzzeit- und Langzeit-Aufnahme bei „Rückstandskonzentration“ (*food chemical concentration*) und **„Verbrauch“** (*consumption*)



2.1 Darstellung der Problematik (2)

Zur Abschätzung der Aufnahme von Rückständen über die Nahrung dienen folgende Kenngrößen:

- **Internationale geschätzte kurzzeitige Aufnahmemenge**

(*International Estimated Short Term Intake - IESTI*)

- **Nationale geschätzte kurzzeitige Aufnahmemenge**

(*National Estimated Short Term Intake - NESTI*)



2.1 Darstellung der Problematik (3)

Methodik zur Abschätzung von IESTI / NESTI ist grundsätzlich geklärt

Problem:

teilweise unzureichende Datenbasis für die Parameter, die in die Gleichungen einfließen - auf nationaler wie auch internationaler Ebene



2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

2.2 Einflussgrößen, die sich vom Lebensmittel oder von der Kombination Lebensmittel / Wirkstoff ableiten

- Rückstandsdefinition
- Rückstandskonzentration und Variabilität
- essbarer Anteil des Erzeugnisses



2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

2.3 Einflussgrößen, die sich vom Verbraucher ableiten

- Verzehrsmenge
- Körpermasse (-gewicht)



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) res-definition

➤ **Rückstandsdefinition**

Summe von Muttersubstanz und weiteren relevanten Verbindungen, z.B. Metaboliten

Definition(en) für

- a) Überwachung der Einhaltung der Höchstmenge
(*MRL-compliance*)
- b) Abschätzung der Aufnahmemenge über die
Nahrung zur Risikobewertung
(*estimation of dietary intake*)



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) res-definition

➤ Rückstandsdefinition (b)

ist in den meisten Fällen identisch für Berechnungen von Wirkstoff-Aufnahmemengen über die Nahrung zur Bewertung von Langzeit- und Kurzzeit-Risiko

Sonderfälle sind möglich



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) residue conc.

➤ Rückstandskonzentrationen

Endpunkte, abgeleitet aus Rückstandsdaten von überwachten Feldversuchen (Mischproben):

MRL - Höchstmenge (*maximum residue limit*)

STMR - typischer Rückstand
(*supervised trial median residue*)

HR - höchster Rückstand (*highest residue*)



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) residue conc.

Für verarbeitete Produkte:

$$\begin{aligned} & [\text{MRL}, \text{STMR}, \text{HR}] * \text{Verarbeitungsfaktor} \\ & = \text{MRL-P}, \quad \text{STMR-P}, \quad \text{HR-P} \end{aligned}$$



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) residue conc.

MRL stellt bereits einen abgeleiteten Wert dar

→ ungeeignet, Überschätzung

Nutzung von HR (anstatt MRL)

und STMR bzw. HR-P, STMR-P



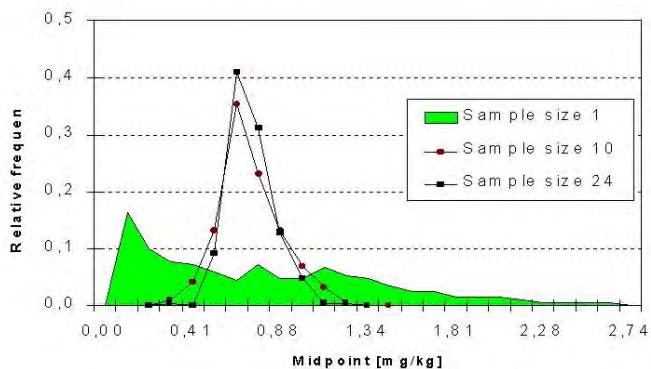
2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) variability

➤ Variabilität der Rückstände

relevant bei Individuen ≥ 25 g



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel/Wirkstoff) variability



Variabilität von Vinclozolin-Rückständen in/auf Kiwifrüchten

aus: Ambrus, A. geplante Publikation, Food Additives and Contaminants (2000)



2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel) unit

➤ **essbarer Anteil des Erzeugnisses (*Unit*), U [g]**



kleine Individuen

U < 25 g

mittelgroße Individuen

U = 25-250 g

große Individuen

U > 250 g



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

23

U. Banasiak

2.2 Einflussgrößen (Lebensmittel) unit

Daten für U aus FR, UK, USA verfügbar



U[g]= 100; 89% edp (FR)
61; 82% edp (USA)



U[g]= 110; 91% edp (FR)
138; 92% edp (USA)



U[g]= 125; 94% edp (FR)



z.B. Melonen ausg. Wassermel.

U[g]= 700; 60% edp (FR)
1000; 63% edp (USA)



Auswahl → U aus der Region der res.-Daten (MRL-Basis)

Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

24

U. Banasiak

2.3 Einflussgrößen (Verbraucher) consumption

- **maximale Verzehrsmengen** (*large portion size*) **LP**
(Portionsgewicht, eine Mahlzeit)

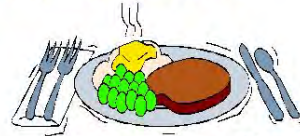
LP: 97,5. Perzentil der Verzehrsmengen [g/Tag]

LP-Daten verfügbar aus AUS, FR, JP, NL, UK, USA

Datenerhebung (*eaters only*) für

- Gesamtbevölkerung
- Kinder (6 Jahre und jünger)

Auswahl → max. Wert für LP



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

25

U. Banasiak

2.3 Einflussgrößen (Verbraucher) body weight

- **Körpergewicht** (*body weight*), **bw [kg]**

bw-Daten verfügbar aus AUS, FR, NL, UK, USA

**Auswahl → Daten der Region, aus der
LP stammt**

wenn keine Angaben, *default values*:

bw_{Kind} = 15 kg

bw_{Gesamtbevölkerung} = 60 kg



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

26

U. Banasiak

2. Methodik der Abschätzung der Aufnahmemengen

2.4 Fallbeispiele

- **Allgemeine Gleichung zur Berechnung von Rückstands-Aufnahmemengen über die Nahrung (*dietary exposure*) - chronisch und akut:**

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Rückstandskonzentration} * \text{Verbrauch}}{\text{Körpermasse}}$$

akut → keine Summenbildung

→ Unterscheidung von drei Fällen



2.4 Gleichung 1

Fall 1

Der Rückstand in der Mischprobe des Lebensmittels im rohen oder verarbeiteten Zustand entspricht dem Rückstandsniveau in der verzehrten Portion (LP). Dies ist der Fall, wenn bei einer Mahlzeit viele einzelne Einheiten (z. B. Kirschen) verzehrt werden ($U < 25 \text{ g}$).

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



2.4 Beispiel für Fall 1 $IESTI = \frac{LP * (HR \text{ oder } HR-P)}{bw}$

Beispielthrin Rosinen aRfD: 0.08 mg/kg bw

Rückstände in Trauben: <0.06, 0.15, 0.15, 0.17, 0.24, 0.25,
0.31, 0.35, 0.37, 0.42, 0.46, 0.47, 0.82 mg/kg

Verarbeitungsfaktor: Trauben → Rosinen = 2.7

HR-P: $0.82 * 2.7 = 2.2 \text{ mg/kg}$

<u>Parameter</u>	<u>Kinder</u>	<u>Gesamtbevölkerung</u>
LP [g/kg bw]	3.95 (USA)	2.17 (FR)
bw [kg]	15 (USA)	62.3 (FR)
LP [g]	59 (3.95*15)	135 (2.17*62.3)
IESTI [mg/kg bw/d]	0.009	0.005
% aRfD	11	6



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

29

U. Banasiak

2.4 Fall 2

Fall 2

Die verzehrte Portion (z. B. in Form einer einzelnen Frucht, $U > 25 \text{ g}$) könnte einen höheren Rückstand aufweisen als die Mischprobe.

Für diese Fälle gelten spezifische Variabilitätsfaktoren v

- Masse der Einheit (einschl. nicht verzehrb. Anteil) $> 250 \text{ g} \rightarrow v = 5$
- Masse der Einheit (einschl. nicht verzehrb. Anteil) $\geq 25 \text{ g} \leq 250 \text{ g} \rightarrow v = 7$
Sonderfälle:
 - a) Anwendung des PSM als Granulat $\rightarrow v = 10$
 - b) Blattgemüse $\rightarrow v = 10$



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

30

U. Banasiak

2.4 Gleichung 2a

Fall 2a

Die Masse des Erzeugnisses (einschließlich nicht verzehrbaren Anteil) ist kleiner als die verzehrte Portion (LP).

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



2.4 Beispiel für Fall 2a $\text{IESTI} = \frac{U \cdot (\text{HR oder HR-P}) \cdot \nu + (\text{LP-U}) \cdot (\text{STMR oder STMR-P})}{\text{bw}}$

Beispielthrin Trauben aRfD: 0.08 mg/kg bw

Rückstände (FR): <0.06, 0.15, 0.15, 0.17, 0.24, 0.25 0.31,
 0.35, 0.37, 0.42, 0.46, 0.47, 0.82 mg/kg

HR = 0.82 mg/kg, STMR = 0.31 mg/kg

Parameter	Kinder	Gesamtbevölkerung
LP [g/kg bw]	18 (AUS)	7.33 (AUS)
bw [kg]	19 (AUS)	70 (AUS)
LP [g]	342 (18*19)	513 (7.33*70)
U [g](edp)	118 (FR)	118 (FR)
ν	7	7
IESTI [mg/kg bw/d]	0.039	0.011
% aRfD	49	14



2.4 Gleichung 2b

Fall 2b

Die Masse des Erzeugnisses (einschließlich nicht verzehrbaren Anteil) ist größer als die verzehrte Portion (LP).

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



2.4 Beispiel für Fall 2b $\text{IESTI} = \frac{\text{LP} * (\text{HR oder HR-P}) * \nu}{\text{bw}}$

Beispielthrin Ananas aRfD: 0.08 mg/kg bw

Rückstände (USA): <0.05, <0.05, 0.09, <0.1, <0.1, 0.13, 0.28, 0.59, 0.76, 0.86, 0.97 mg/kg

HR = 0.97 mg/kg, STMR = 0.13 mg/kg

<u>Parameter</u>	<u>Kinder (2b)</u>	<u>Gesamtbevölkerung (2a)</u>
LP [g/kg bw]	13.61 (JP)	7.06 (JP)
bw [kg]	15 (default)	60 (default)
LP [g]	204 (13.61*15)	424 (7.06*60)
U [g](edp)	245 (USA)	245 (USA)
ν	5	5
IESTI [mg/kg bw/d]	0.066	0.02
% aRfD	83	25



2.4 Gleichung 3

Fall 3

Gilt für verarbeitete Lebensmittel. Durch Vermischen ist sichergestellt, dass der STMR-P die höchsten Rückstände repräsentiert.

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



2.4 Beispiel für Fall 3 $\text{IESTI} = \frac{\text{LP} * \text{STMR-P}}{\text{bw}}$

Beispielthrin Wein aRfD: 0.08 mg/kg bw

Rückstände in Trauben: <0.06, 0.15, 0.15, 0.17, 0.24, 0.25,
 0.31, 0.35, 0.37, 0.42, 0.46, 0.47, 0.82 mg/kg

Verarbeitungsfaktor: Trauben → Wein = 0.5

STMR-P = 0.155 mg/kg

Parameter	Kinder	Gesamtbevölkerung
LP [g/kg bw]	0.21 (AUS)	16.88 (AUS)
bw [kg]	19 (AUS)	70 (AUS)
LP [g]	4 (0.21*19)	1182 (16.88*70)
IESTI [mg/kg bw/d]	0 (0.00003)	0.0026
% aRfD	0	3




ABLEITUNG DER AKUTEN REFERENZDOSIS
AUS UNTERSUCHUNGEN ZU
”TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS”

Roland Solecki und Rudolf Pfeil;

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und
Veterinärmedizin,
Thielallee 88-92, D-14165 Berlin



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS 

Einleitung (I)

WHO 1989:

Richtlinie zur Bestimmung der Aufnahme von Rückständen über die Nahrung

FAO/WHO Expertenberatung York 1995:

Bestimmung der Aufnahme von Pestizid-Rückständen über die Nahrung.

UK-Beraterkomitee Pestizide (ACP) 1996:

Richtlinie für Bestimmungsmethodik, Abschätzung des Verbraucherrisikos.

FAO/WHO Expertenberatung Geneva 1997:

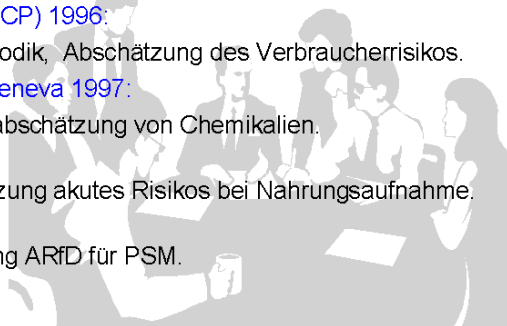
Nahrungsaufnahme und Risikoabschätzung von Chemikalien.


York Konferenz 1998:

Rückstandsvariabilität, Abschätzung akutes Risikos bei Nahrungsaufnahme.

SCP 2000:

Allgemeine Kriterien für Ableitung ARfD für PSM.



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS 

Einleitung (II)

JMPR 1994:

Feststellung: ADI ist kein geeigneter toxikologischer Richtwert zur Abschätzung des Risikos bei kurzzeitiger Aufnahme von Rückständen.

JMPR 1995:

Bewertung der Daten für zwei Pestizide zur Ableitung einer ARfD.

JMPR 1998:

Bericht zu Verfahren der Ableitung einer ARfD.

JMPR 1999:

ARfD-Ableitung als zusätzlicher Grenzwert bei Pestizidbewertung.

ECCO 43 1997:

ARfD neues Konzept; Forderung: Anleitung zur Bestimmung & Nutzung ARfD.

ECCO 66 & 67, 1998:

Vorschlag für Guideline-Entwurf: Ableitung ARfD aus Daten zur Toxikologie.

ECCO 78 & 79 1999:

neu Version für Guideline-Entwurf; für 16 Substanzen ARfD abgeleitet.

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSES AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Toxikologische Betrachtung

- **Ableitung ADI aus chronischen Studien;**
schützt Verbraucher vor lebenslanger Aufnahme über die Nahrung.
- **Ableitung AOEL aus subchronischen Studien**
schützt Anwender/Umstehende (normalerweise) über mittleren Zeitraum während Ausbringung.
- **Ableitung ARfD aus akuten Studien (limitiert);**
schützt Verbraucher vor kurzzeitiger Aufnahme von überdurchschnittlichen Rückstansmengen



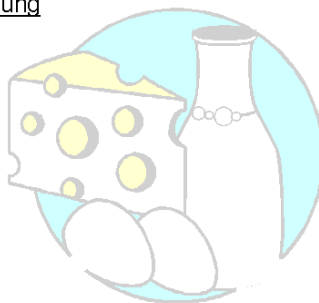
ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSES AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Definition der Akuten Referenz Dosis

verfügbare Studienprotokolle sind nicht direkt relevant, um spezifische ARfD zu bestimmen.

- (i) Einmalige und mehrfache Verabreichung
- (ii) Verschiedene Spezies
- (iii) Verschiedene Bevölkerungsgruppen
- (iv) Sicherheits- / Unsicherheitsfaktoren

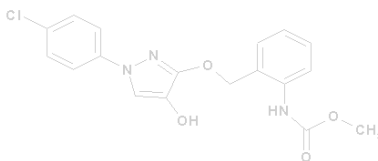


ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Zielorgane / Wirkstoffgruppen

- Carbamate / Organophosphate
- Neurotoxische Substanzen
- Stoffe, die Entwicklungsstörungen hervorrufen
- Stoffe ohne spezifische Wirkung



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Toxikologische Endpunkte zur ARfD-Ableitung (I)

- AIIA5.1: Metabolismusstudien.
- AIIA5.2: Akut orale Toxizität.
- AIIA5.3: Subakute Studien.
- AIIA5.3: Subchronische Studien.
- AIIA5.4: Mutagenitätsstudien.
- AIIA5.5: Chronische/Kanzerogenitätsstudien.
- AIIA5.6: Multigenerationsstudien.
- AIIA5.6: Entwicklungs- / Teratogenitätsstudien.
- AIIA5.7: Neurotoxizitätsstudien.



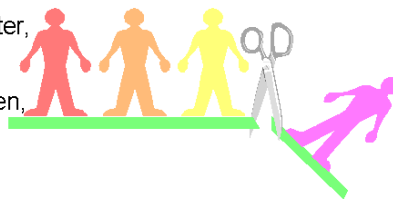
ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Toxikologische Endpunkte zur ARfD-Ableitung (II)

AIIA5.9: Daten / Studien am Menschen

- nur unter Berücksichtigung ethischer Aspekte,
- Prinzipien WMA-Deklaration von Helsinki 1997,
- nur bei bekanntem Wirkungsmechanismus,
- in Verbindungen mit reversiblen Wirkungen,
- repräsentative Anzahl von Individuen,
- erforderlichenfalls beide Geschlechter,
- mehr als eine Dosierung,
- nicht-invasive Techniken / Blutproben,
- geeigneter Zeitintervall.



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Bestimmung der Akuten Referenz Dosis (I)

i. Keine Zuweisung einer ARfD (Erläuterung nötig)

- **sehr niedrige akut orale Toxizität**
(keine klinischen Veränderungen & Todesfälle in höchster Dosierung bei Prüfung akuter Toxizität, z.B. >2000 mg/kg KG),
- **toxikologisches Profil**
Effekte nach Mehrfachgabe, nicht relevant für akute Aufnahme (chronische Verminderung Körpergewicht, Futteraufnahme).
- **Dosis- Wirkungsbeziehung**
maximal aufnehmbare Nahrungsmenge pro Rückstand kann ADI nicht überschreiten; ADI > 0.5 mg/kg KG/d).
- **keine Rückstände bei vorhersehbaren Anwendungen**
häufig bei Herbiziden, Rodentiziden

ARfD

Nicht zugewiesen (nicht erforderlich)

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Bestimmung der Akuten Referenz Dosis (II)

ii. Vergleich ADI und ARfD

ARfD $x.x \text{ mg/kg KG}$ (gleicher Wert wie ADI)

iii. Vergleich AOEL und ARfD

ARfD $x.x \text{ mg/kg KG}$ (gleicher Wert wie AOEL)

iv. Bestimmung einer spezifischen ARfD

ARfD $x.x \text{ mg/kg KG}$ (spezielle (akute) Studie)



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSIS AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



ECPA-Vorschlag für Studienprotokoll zur Ableitung ARfD

Zielstellung

Bestimmung eines NOEL nach einmaliger Verabreichung einer Prüfsubstanz

Position im Testprogramm

nach Abschluss der subchronischen Prüfung

Studienprotokoll

- einmalige Verabreichung, 10 Ratten (4 Hunde) pro Versuchsgruppe
- 50% Sektion nach 24 Stunden, restliche Tiere Beobachtung über 5 Tage

Dosierung (Bezug 90-d-Studie)

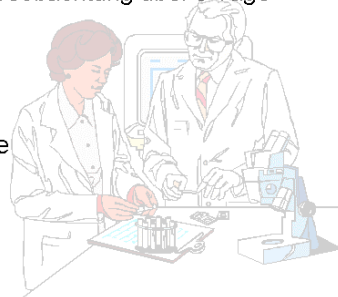
3 Dosisgruppen

Untersuchungsparameter (Bezug 90-d-Studie)

- Körpergewicht, Klinische Beobachtung
- Klinische Chemie, Hämatologie, Histopathologie

Interpretation

Ableitung ARfD vom NOEL mit SF 100



ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



i. Keine Zuweisung einer ARfD AZIMSULFURON

Acute toxicity

Rat LD₅₀ oral > 5000 mg/kg bw

Short term toxicity

Target/critical effect pancreas, liver, spleen, lymphnodes, bone marrow and testis
Lowest oral NOAEL 1-year dog: 750 ppm (18 mg/kg bw/d)

Long term toxicity and carcinogenicity

Target/critical effect body weight, pancreas, testes
Lowest NOEL 2-year rat: 1000 ppm (34 mg/kg bw/d)

Reproductive toxicity

Target/critical effect reduced sperm number, enhanced ovary weights; increased perinatal mortality and pup weights at paternal toxic doses
Lowest NOAEL 10 mg/kg bw/d

Summary

	Value	Study	AF
ADI	0.1 mg/kg bw	2-gen rat study	100
AOEL oral	0.2 mg/kg bw/d	1yr. dog study	100

ARfD

Not allocated (not necessary)

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



ii. ADI gleich ARfD A Z I N P H O S - M E T H Y L

Acute toxicity

Rat LD₅₀ oral 4.4 - 26 mg/kg bw R28

Short term toxicity

Target/critical effect inhibition of ChE activity;
Lowest oral NOAEL dogs: 5 ppm (0.15 mg/kg bw/d)


Long term toxicity and carcinogenicity

Target/critical effect inhibition of ChE activity;
Lowest NOAEL rats: 5 ppm (0.25 mg/kg bw/d).

Reproductive toxicity

Reproduction target reduced fertility / pup viability at parental toxic doses
Lowest NOAEL 5 ppm (0.48 mg/kg bw/d)

Summary	Value	Study	AF
ADI	0.005 mg/kg bw	2-generation rats	100
AOEL oral	0.005 mg/kg bw/d	2-generation rats	100
ARfD	0.005 mg/kg bw	2-generation rats (same order as ADI)	100

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS 

iii. AOEL gleich ARfD F E N T I N A C E T A T E

Acute toxicity

Rat LD₅₀ oral 140-298 mg/kg bw R25

Long term toxicity and carcinogenicity


Target/critical effect immune system, liver, pituitary, testis, mortality R 40
Lowest NOAEL 2 yr. rat: < 5 ppm (0.4 mg/kg bw/d)

Reproductive toxicity

Reproduction target reduced litter size and pup growth at parental toxic dose levels

Lowest NOAEL 18.5 ppm (1.4 mg/kg bw/d)
Developmental target/critical effect reduced litter size; fetal weight in rats, hamsters R 63
Lowest NOAEL rabbits at maternally toxic dose levels
Lowest NOAEL 0.1 mg/kg bw/d

Summary	Value	Study	AF
ADI	0.0004 mg/kg bw	rat 2 yr. carcinogenicity	1000
AOEL oral	0.001 mg/kg bw/d	rabbit (maternal effects)	100
ARfD	0.001 mg/kg bw/d	rabbit (same order as AOEL)	100

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS 

vi. Spezifische ARfD

ETHOXY-SULFURON

Acute toxicity

Rat LD₅₀ oral 2910 mg/kg bw

Short term toxicity

Target/critical effect Liver (rat, mouse)
 Lowest oral NOAEL 200 ppm (5.6 mg/kg bw), 90-day dog study
 2000 ppm (73 mg/kg bw), 28-day dog study

Long term toxicity and carcinogenicity

Target/critical effect Liver, uterus, haematology
 Lowest NOAEL 80 ppm (3.9 mg/kg bw) 118 weeks rat study

Summary

	Value	Study	AF
ADI	0.04 mg/kg bw	Chronic (2 yr.) rats	100
AOEL systemic	0.06 mg/kg bw	90-day dog	100
ARfD	1 mg/kg bw/d	pharmacol. Studies, 28-day dog	100

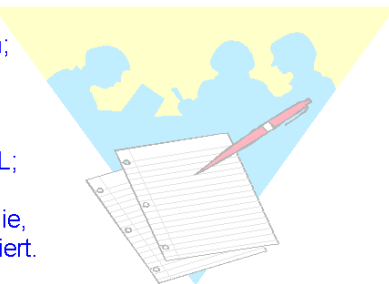
ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Schlussfolgerungen

Ableitung ARfD aus Gesamtprofil "Toxizität und Metabolismus"
 sowie Indikation & Rückstandsabschätzung

- i. Keine Zuweisung, weil nicht erforderlich;
- ii. Abgeleitet von gleicher Studie wie ADI;
- iii. Abgeleitet von gleicher Studie wie AOEL;
- iv. Abgeleitet von geeigneter (akuten) Studie, die spezifisch-akutes Risiko charakterisiert.



Relevanz ARfD für

- Rückstandsbewertung Mensch
- Ökotoxikologie (?)

ABLEITUNG AKUTE REFERENZDOSE AUS UNTERSUCHUNGEN ZU TOXIKOLOGIE UND METABOLISMUS



Die Variabilität von Rückständen



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

1

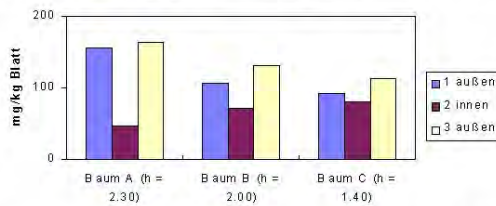


Die Variabilität von Rückständen

- Beispiel Apfelbaum -



Blattbelag in Abhängigkeit von der Position am Baum



Quelle: Martin, J.; Siebers, J.; Laemann, H.-T.; Heinrich-Siebers, E.; Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd 50, 1998



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

2



Die Variabilität von Rückständen

- Abschätzung des chronisches Risikos -

- Lebenslange Aufnahme durchschnittlicher Verzehrsmengen
 - Vergleich der Aufnahme mit dem ADI-Wert
- ⇒ Probenahme: Mischproben



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

3



Die Variabilität von Rückständen

- Abschätzung des akuten Risikos -

- Kurzeitaufnahme großer Verzehrsmengen
 - Vergleich der Aufnahme mit dem ARfD-Wert
- ⇒ Probenahme: Einzelerzeugnisse



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

4



Die Variabilität von Rückständen

- Datenlage -

- Breite Datenbasis für die chronische Risikobetrachtung



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

5



Die Variabilität von Rückständen

- Datenlage -

- Breite Datenbasis für die chronische Risikobetrachtung

- Wenig Ergebnisse zur Verteilung innerhalb von
Mischproben



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

6



Die Variabilität von Rückständen

- Datenlage -

- Breite Datenbasis für die chronische Risikobetrachtung

- Wenig Ergebnisse zur Verteilung innerhalb von Mischproben

⇒ Variabilitätsfaktor - Nutzung vorhandener Rückstandsdaten auch zur akuten Risikobetrachtung



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

7



Die Variabilität von Rückständen

- Aufnahmeberechnung -

$$NESTI = \frac{(U \cdot HR - P \cdot v) + ((LP - U) \cdot STMR - P)}{bw}$$

- U - mittleres Gewicht einer Einheit
- LP - Verzehrsmenge (97.5 Percentil)
- HR(-P) - höchster gefundener Rückstand der Mischproben
- STMR(-P)- typischer Rückstand der Mischproben (Median)
- P - mögliche Verarbeitung wird mit berücksichtigt
- v - Variabilitätsfaktor



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

8



Die Variabilität von Rückständen

- Aufnahmeberechnung -

Beispiel: Apfel (Verzehrsdaten und Fruchtgrößen: USA)

U(mittlerer Apfel) = 138 g

LP (Erwachsen, 70 kg Körpergewicht) = 1451.8 g / day

HR = 3 mg/kg

STMR = 0.7 mg/kg

v = 7

NESTI = $[(138 \text{ g} * 0.003 * 7) + (1313.8 \text{ g} * 0.0007)] / 70 \text{ kg bw}$
 $= (2.90 + 0.92) / 70 = 0.055 \text{ g / kg bw}$



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

9



Die Variabilität von Rückständen

- V- Default Werte -

1. Annahme: Gesamter Rückstand der Mischprobe in einer Einheit (Genf, 1997)

⇒ v entspricht der Zahl der Einzelerzeugnisse in der Mischprobe

< 25 v = 1

25 - 250 g v = 10

> 250 g v = 5

Ansatz sehr konservativ

⇒ JMPR, 1999 v(25 - 250 g) = 7



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

10



Die Variabilität von Rückständen

- V- Größenordnung -

York, 1998: Auswertung von Untersuchungen mit > 75 % der Einheiten mit bestimmaren Rückständen

Summary of variability factors (R97.5th centile/mean) for a range of crops (numeral relates to number of trials giving rise to specified variability factor)

97.5th/mean	apple	banana	carrot	kiwi	nectarine	orange	peach	pear	plum	potato
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

11



Die Variabilität von Rückständen

- V- Einflußparameter -

Rückstandsverteilung bei der Anwendung

- Applikationsbedingungen
- Kultureigenschaften (Wuchsform, Größe, etc.)



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

12



Die Variabilität von Rückständen

- V- Einflußparameter -

Rückstandsverteilung bei der Anwendung

- Applikationstechnik
- Kultureingeschaften (Wuchsform, Größe, etc.)

Abbau- und Penetrationsvermögen

- Metabolismus
- Physikalisch-chemische Eigenschaften
- (Wartezeit)



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

13



Die Variabilität von Rückständen

- V- Einflußparameter -

Rückstandsverteilung bei der Anwendung

- Applikationstechnik
- Kultureingeschaften (Wuchsform, Größe, etc.)

Abbau- und Penetrationsvermögen

- Metabolismus
- Physikalisch-chemische Eigenschaften
- (Wartezeit)

Massenzuwachs

- Applikationszeitpunkt / (Wartezeit)



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

14



Die Variabilität von Rückständen

- V- Einflußparameter -

Σ Die Variabilität innerhalb einer Mischprobe ist in erster Linie unabhängig vom Wirkstoff

⇒ Potential für allgemein gültige Variabilitätsfaktoren (je Kultur und Applikationsart)

aber:

Datenlage unzureichend



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

15



Die Variabilität von Rückständen

- Versuche zur Bestimmung von V -

- Kontrollierte Versuche entsprechend GAP
- Große Versuchspartellen entsprechend kommerzieller Praxis
- Ausreichende Zahl von Einzelproben zur statistischen Absicherung
- Signifikante Rückstände - Ausschaltung der analytische Variabilität
- $v = 97.5$ Percentil / Mittlerer Rückstand



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

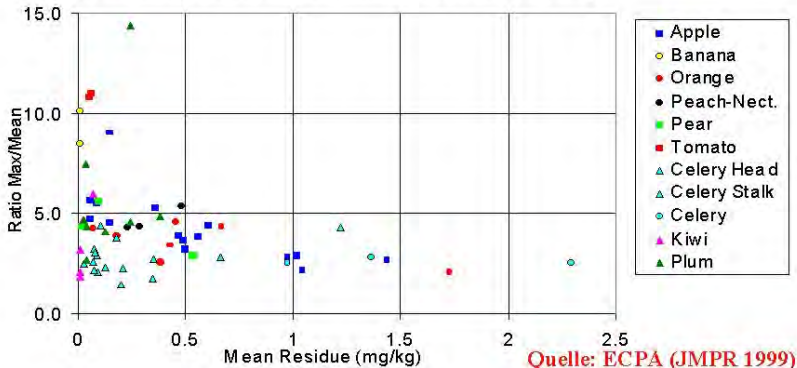
16



Die Variabilität von Rückständen

- Einfluß der Rückstandshöhe auf V-

**PSD Data on samples from Retail Sources
(data for batches with >75% detects)**



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

17



Die Variabilität von Rückständen

- Forschungsbedarf -

Verbesserung der Datenlage für

- Kulturen mit hohem Verzehranteil und relativ hohen Rückständen (u.a. Kernobst)
- Blattkulturen
- Trauben
- Einheiten > 250 g
- Sonderfälle: z.B. Granulate

Weiterentwicklung probabilistischer Risikobetrachtungen.



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. Rainer Savinsky

18

Abschätzung des akuten Risikos durch Pflanzenschutzmittelrückstände in der Nahrung

Stand der Methoden und Ansätze für ein realistischeres Expositionsszenario

Ingrid V. Kelley, Ph.D.
Bayer Corp. Agriculture Div.
Kansas City, MO

3/30/00 IVK



Beschreibung des Risikos für den Konsumenten

Risiko = Gefahr x Exposition
wobei
Exposition = Verzehr x Rückstand

3/30/00 IVK



Schrittweiser Ansatz

- **Schritt 1 - Deterministische "Worst case"-Betrachtung**
- **Schritt 2 - Modifizierte deterministische Betrachtung**
- **Schritt 3 - Probabilistische Betrachtung**
 - Latin hyper-cube (DEEM, TAS, DRES)
 - Monte Carlo
- **Schritt 4 - Probabilistische Betrachtung unter Berücksichtigung von Monitoring-Daten**
 - Warenkorbanalysen
 - Einzelverzehrdaten

3/30/00 IVK



Deterministische versus probabilistische Betrachtung

- **Für und Wider der deterministischen Methode**
 - **Einfache Rechnung**
 - **Spezielle Software unnötig**
 - **Leicht zu reproduzieren**
 - **Geringer Zeitbedarf**
 - **Gut geeignet als erster Schritt**
 - **Extreme Überschätzung**
 - **Kein Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses**
 - **Ergebnisse liefern keinen Hinweis auf das Risiko**

3/30/00 IVK



Deterministische Betrachtung

- **Konservative Annahmen**
 - **Max. Aufwandmenge, min. Wartezeit**
 - **Werte aus Rückstandsstudien statt aus Monitoring-Studien**
 - **100 % der Anbaufläche behandelt**
 - **Hohe bis max. Verzehrsmengen**
 - **Vergleich mit NOEL und LOEL**
 - **Sicherheitsfaktoren bis zu 10000**

3/30/00 IVK



Deterministische Betrachtung

- **Beispiele für konservative Annahmen**
 - **Max. zugelassene Aufwandmenge vs. übliche landwirtschaftliche Praxis & existierende Daten aus dem Monitoring**
 - **Erhöhte Rückstandswerte 3X**
 - **Rückstandsstudie statt Monitoring 10X**
 - **Keine Berücksichtigung von Verarbeitung 2X**
 - **Behandelte Fläche ist 30% statt 100% 3.3X**
 - **Hohe bis max. Verzehrsmengen 4X**
 - **Differenz zwischen NOEL und LOEL 5X**
 - **Resultierender Sicherheitsfaktor = 3960X**
- **Vor der eigentlichen Anwendung von Sicherheitsfaktoren!**

3/30/00 IVK



Sicherheitsfaktoren

- **LOAEL oder LOEL 3X - 10X**
- **Unvollständiger Datensatz 3X - 10X**
- **10X Inter-Species**
- **10X Intra-Species**
- **1X-10X FQPA (Sensitivität bei Kindern)**
- **Mögliches Ergebnis: > 10000X**

3/30/00 IVK



Deterministische vs. Probabilistische Betrachtung

- **Deterministische Betrachtung**
 - Expositionen in grader Linie
 - Annahme: Probe gibt Hinweis auf Bevölkerung
- **Probabilistische Betrachtung**
 - Expositionen in Kurve beschrieben
 - Bevölkerung gibt Information über den Einzelnen

3/30/00 IVK



Probabilistische Analysen

- **Verwendung der gesamten Verteilung**
 - Rückstandswerte
 - Verzehrsmengen
 - Toxikologische Werte
- **Verwendung von multiplen Verteilungen**
 - Isolierung von Expositions Faktoren
- **Exposition Verteilung**
 - Höhe von Werten
 - Warscheinlichkeit des Ergebnisses

3/30/00 IVK



Probabilistische Modelle

- **Anpassen der Verzehrsmengen (24 h/Tag) an einen randomisiert ausgewählten Rückstand**
 - “Extreme Latin Hyper-cube” Verfahren
 - weniger Iterationen benötigt (500)
 - Monte Carlo - völlig randomisiert
 - Konvergenz nach genügend Iterationen (100000)
- **Alle Expositionsabschätzungen werden in einer einzigen Verteilung zusammengeführt**

3/30/00 IVK



Notwendige Daten zur Exposition

- **Verzehrverhalten**
- **Rückstandsdaten**
 - Werte aus Freilandstudien
 - Monitoring Daten
- **Anteil der behandelten Fläche (Inland, Ausland)**
- **Anteil Import & Export vs. Produktion**
- **Unterschiedliche Behandlung von Produkten nach der Ernte für industrielle Verarbeitung und für Frischverzehr**
- **Verarbeitung & Lebensmittelzubereitung**

3/30/00 IVK



Verzehrdaten

- **USDA CSFII Studien**
 - > 30000 Verzehrstage
 - 28 Bevölkerungsgruppen
- **Kinder (1-6 Jahre) 3037 = 6074 Personentage**
- **Bei 1000 Iterationen - 6,074,000 mögliche Expositionereignisse**

3/30/00 IVK



Von der Torte zu den Rohprodukten



I. Kelley

Täglicher Verzehr vs. einzelne Mahlzeiten

- **Akutes Risiko basiert auf 24-h Verzehr**
 - Ein zufälliger Rückstandswert wird der täglichen Verzehrsmenge eines bestimmten Nahrungsmittels zugeordnet
 - Annahme - das gesamte Nahrungsmittel enthält diesen Rückstand
 - Ein zufälliger Rückstandswert wird einer einzelnen Mahlzeit zugeordnet
 - mehrere Mahlzeiten pro Tag sind möglich
 - diese würden nicht alle den gleichen Rückstand aufweisen

3/30/00 IVK



Auswirkung der Szenarien Täglicher Verzehr vs. einzelne Mahlzeiten

- **Beispiel: Tomatenverzehr/Tag = 400 g**
 - Ein Rückstandswert pro Tomatenverzehr
 - $0.8 \text{ mg/kg} * 400 \text{ g} = 0.32 \text{ mg/Tag}$



3/30/00 IVK



Auswirkung der Szenarien Täglicher Verzehr vs. einzelne Mahlzeiten



- **Beispiel: Tomatenverzehr/Tag = 400 g**
 - Ein Rückstandswert pro Mahlzeit
 - $0.8 \text{ mg/kg} * 150 \text{ g} = 0.12 \text{ mg}$
 - $0.02 \text{ mg/kg} * 100 \text{ g} = 0.002 \text{ mg}$
 - $0.01 \text{ mg/kg} * 50 \text{ g} = 0.0005 \text{ mg}$
 - $0.3 \text{ mg/kg} * 100 \text{ g} = 0.030 \text{ mg}$
 - **Gesamt: $400 \text{ g} = 0.153 \text{ mg/Tag}$**

3/30/00 IVK



Exemplifos

- **18 Kulturen**
- **56 verschiedene Lebensmittelarten**
- **Transferfaktoren**
- **Zubereitungsfaktoren**
- **Freilanddaten**
- **Monitoring-Daten**
- **Extrapolation zu Einzelprobenwerten**
- **Prozent der behandelten Fläche**
- **Daten aus Warenkorbanalysen**

3/30/00 IVK



Auswirkung der Herkunft der Rückstandswerte von Exemplifos

<u>Tomatenrückstände aus:</u>	<u>% RfD Kinder 1-6</u>
– Freilandstudien	129
– PDP Monitoring Daten + Extrapolation auf Einzelwerte	59
– Warenkorbanalysen für Einzelwerte	59

3/30/00 IVK



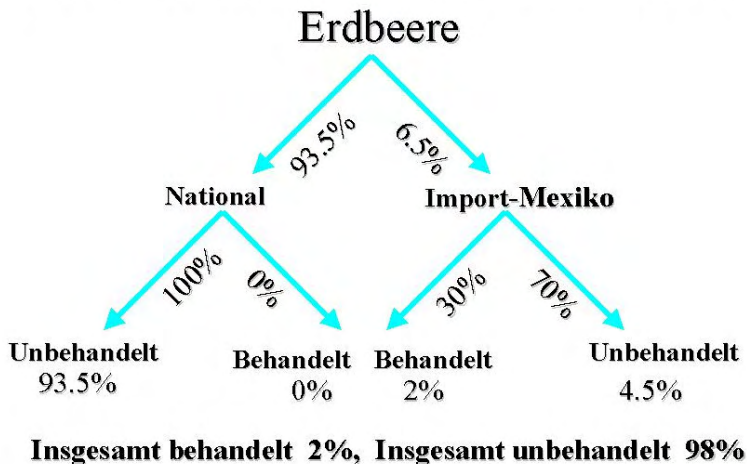
Anteil der behandelten Fläche

- Sollte in der probabilistischen Analyse verwendet werden
- Für Nahrungsmittelrisiko: Import/Export-Bilanz beachten
- Berücksichtigung der Handelswege der Kultur
- 1/2 LOD für Werte < Nachweisgrenze
- Nullwerte für den Anteil der unbehandelten Fläche
- Ungemischt
- Teilweise gemischt
- Gemischt

3/30/00 IVK



Einfluss des behandelten Anteils



3/30/00 IVK



Einfluss des behandelten Anteils Erdbeere

	Anteil der behandelten Fläche			
	100%	30%	6%	2%
Bevölkerungsgruppe	Prozent der RfD			
Nicht gestillte Kleinkinder	291	77	17	17
Kinder 1-6	802	498	160	59
Kinder 7-12	550	288	90	47
Frauen 13+ (stillend)	408	383	174	76
Frauen 13+ (schwanger)	369	347	164	47

3/30/00 IVK



Einfluss des behandelten Anteils Kritische Kulturen

100%	30%	6%	2%
Erdbeere	Erdbeere	Tomate	Tomate
		Salat	Salat
		Paprika	Paprika
		Bohnen	Bohnen
		Blumenkohl	Blumenkohl
		Sellerie	Sellerie
		Erdbeere	Erdbeere
		Zucchini	Zucchini

3/30/00 IVK



Transferfaktoren

- **Standard-Annahme**
 - Keine Verarbeitung
 - Konzentration durch Wasserverlust
- **Kommerzielle Verarbeitung**
 - Faktoren aus Studien, Ketchup, Mark, Saft, Mus, Konserve, Pökeln, Räuchern, Lagerung
- **Nahrungsmittelzubereitung im Haushalt**
 - Kochen, blanchieren, backen, einfrieren, braten, waschen, schälen
- **Kombination von Faktoren**
 - Waschen x blanchieren x einfrieren
 - Mark x gekocht

3/30/00 IVK



Einfluss der Lebensmittelzubereitung

<u>• Tomate PDP Daten</u>	<u>% RfD Kinder 1-6</u>
– Keine Zubereitung	255
– Kommerzielle Zubereitung	138
– Zubereitung im Haushalt	59

3/30/00 IVK



Probabilistische Analyse

- **Ergebnis hängt ab von**
 - **Relevanz der Rückstandsdaten**
 - **Verzehrgewohnheiten**
 - **Toxikologischem Profil**
 - **Variabilität - in den Daten**
 - **Unsicherheit**
 - **Annahmen**
 - **Marktanteil**
 - **Verarbeitungs-/Zubereitungs-Faktoren**
 - **Handelswege**

3/30/00 IVK



Sicherheitsfaktoren

- **Sicherheit steckt bereits in den Annahmen, Daten und Methoden.**
- **Grundsätzlich sollten alle Berechnungen angestellt werden, bevor Sicherheitsfaktoren eingeführt werden.**

3/30/00 IVK



Welche Risikoabschätzung?



- **Was ist die Frage?**
- **Wie präzise muss die Antwort sein?**
- **Resultiert Reaktion der Behörden?**
- **Gibt es Konsequenzen?**
- **Gibt es ein Risiko?**
- **Bei wem liegt das Risiko?**
- **Woher resultiert das Risiko?**
- **Was ist das Risiko?**

3/30/00 IVK



Auffüllen von Datenlücken

- **Sammeln von Daten**
 - **Verzehrdaten**
 - **Nachernte-Behandlung**
 - **Industrielle Verarbeitungsverfahren**
 - **Marktdaten**
 - **Anwendungsdaten**
 - **“Bridging”-Studien**
 - **Monitoringdaten**
 - **Einzelverzehrdaten**

3/30/00 IVK



Auffüllen von Datenlücken

- **Neue Datenformate**
 - Rückstandshöchstmengen waren nicht für Risikoabschätzung gedacht
 - Rückstandsdaten in essbaren Teilen
 - Marketingdaten als behandelte Fläche, nicht $\$/DM$
- **Bessere Modelle (Transparenz)**
 - Lebensmittel
 - Trinkwasser

3/30/00 IVK



Wir schaffen es nicht alleine

- **Offene Kommunikation der Beteiligten**
 - Industrie
 - Anbauer & Verarbeiter
 - Behörden
 - Universitäten
 - Allgemeine Öffentlichkeit



3/30/00 IVK



Schlussfolgerung

Wir haben das Glück, über eine reichhaltige und nahrhafte Nahrungsmittelversorgung zu verfügen. Ein Ergebnis davon ist, daß die Weltbevölkerung niemals eine höhere Lebenserwartung hatte und niemals gesünder was als heute.

Wir sollten sicherstellen, daß Entscheidungen in dieser Hinsicht auf wissenschaftlicher Grundlage basieren und nach bestem vorhandenen Wissen anstatt aus Emotion oder Angst getroffen werden.

3/30/00 IVK

Symposium

Risikoabschätzung der durch Pflanzenschutzmittel möglicherweise erzeugten akuten Gefahren für den Verbraucher

Weitere Entwicklungen bei der Risikoabschätzung



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 1

Langzeitrisiko

- Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Rückständen seit 1989
- seit 1997 in überarbeiteter Fassung
- Richtlinien werden international und national genutzt
- Weiterentwicklungen bei den Verzehrsmengen
 - ↳ Regionalisierung
 - ↳ Einbeziehung verschiedener Bevölkerungsgruppen



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 3

Langzeitrisiko

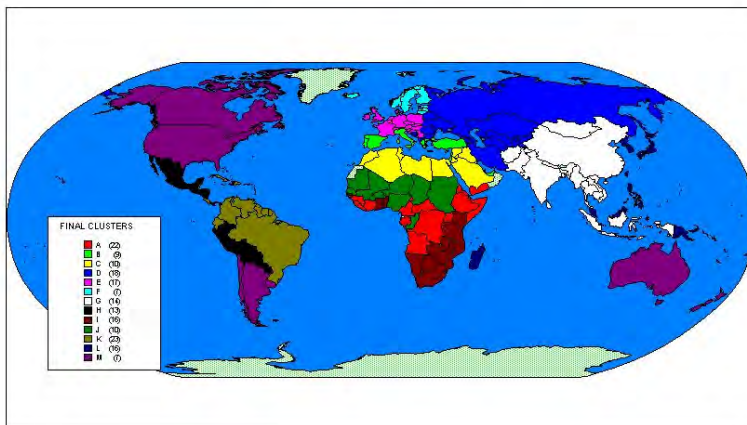
Bisher geht die WHO von fünf Regionen bezüglich Verzehrsmengen aus:

- Middle Eastern
- Far Eastern
- African
- Latin American
- European

Der europäische und nordamerikanische Raum bilden eine Zone.



Langzeitrisiko



Kurzzeitrisko

Diskussionspunkte

- Akute Referenzdosis
- Variabilitätsfaktoren
- Verzehrsmengen
- Masse des einzelnen Erzeugnisses
- deterministische/probabilistische Modelle



Kurzzeitrisko

Akute Referenzdosis

Seit 1993 hat sich der JMPR in 45 Fällen zur akuten Referenzdosis geäußert.

Vorschläge zur Ableitung der akuten Referenzdosis liegen vor

- JMPR 1998
- EU 1999
- EU 2000



Kurzzeitrisiko

Variabilitätsfaktor

Defaultwerte

- ursprünglich 5 bzw. 10
- seit 1999 5 bzw. 7 in Ausnahmefällen 10 (Anwendung des Pflanzenschutzmittels in Granulatform, Anwendung zu Blattgemüse)

Überprüfung des Variabilitätsfaktors

- großangelegte Projekte
- überwachte Feldversuche



Kurzzeitrisiko

Verzehrmengen

Definition des Extremverzehr

- Welcher Percentilwert wird herangezogen?
 - Verzehrer in der Gesamtbevölkerung oder in Subpopulationen?
- Für die EU gilt, dass Kinder in die Betrachtungen einbezogen werden müssen.



Kurzzeitrisiko

Masse des einzelnen Erzeugnisses

Die Datenbasis für die

- mittlere Masse eines (einzelnen) Erzeugnisses bzw.
 - den Anteil des verzehrbaren Erzeugnisses
- ist gering.

⇒ Britische Daten sind verwendbar.



Kurzzeitrisiko

deterministische/probabilistische Modelle

- Punktmodelle liefern eine Überschätzung
- Verfeinerung durch Wahrscheinlichkeitsrechnung möglich

⇒ nur auf ausreichender Datenbasis



Kurzzeitrisiko

Ausblick

- ↪ Es fehlen Richtlinien.
- ↪ Die Datenlage ist insgesamt unzureichend.
- ↪ Die politische Akzeptanz für Ergebnisse probabilistischer Modelle ist fraglich.



Mehrfachrückstände

Diskussionen seit mehreren Jahren auf unterschiedlichen Ebenen:

- Deutschland 1990
- USA 1996
- JMPR 1998
- CCPR 1999
- EU 2000



Mehrfachrückstände

CCPR hat 1999 empfohlen, dass der JMPR dieser Frage nachgeht.

Modelle sind in Vorbereitung

- Deutschland
- USA



Mehrfachrückstände

Toxikologie

- Gruppierung der Wirkstoffe nach Wirkung

USA haben Unterstützung des JMPR in dieser Frage zugesichert.



Mehrfachrückstände

Ausblick

- ↪ Vorlage der Modelle beim CCPR von Deutschland für 2001 geplant
- ↪ USA haben angeboten, den JMPR bei der Frage der gleichen toxikologischen Wirkung zu unterstützen



Alle Quellen

Diskussionen erst seit wenigen Jahren:

- USA 1996
- JMPR 1998
- CCPR 1999
- (EU 1996)



Alle Quellen

EPA Modell:

- eine Chemikalie
- verschiedene Aufnahmewege
- verschiedene Quellen



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 19

Alle Quellen

verschiedene Aufnahmewege

- oral
- dermal
- inhalativ



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 20

Alle Quellen

verschiedene Quellen

- Rückstände in Lebensmitteln
- Rückstände in Trinkwasser
- Rückstände aus Anwendungen im häuslichen Bereich



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 21

Schlussbemerkung

Die Modellansätze sind unterschiedlich weit ausgebaut.

- Modellansätze, bei denen weitere Verbesserungen angestrebt werden
- Modellansätze, bei denen die notwendigen Daten für umfassende Berechnungen gesammelt werden
- Modellansätze, bei denen gerade die Grundlagen erarbeitet werden

↪ **Weiterentwicklung des Verbraucherschutzes wird aktiv betrieben**



Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA)
Fachgruppe Chemische Mittelprüfung

Dr. K. Hohgardt
März, 2000 23