

Empfehlung des BfR zur gesundheitlichen Bewertung von Perchlorat-Rückständen in Lebensmitteln

Stellungnahme Nr. 015/2013 des BfR vom 06. Juni 2013

Bei Eigenkontrollen der Wirtschaft und Kontrollen der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurden Rückstände von Perchlorat in Obst- und Gemüseerzeugnissen nachgewiesen.

Perchlorate sind Salze der Perchlorsäure. Ihr Vorkommen in der Umwelt ist hauptsächlich anthropogenen Ursprungs, d.h. durch den Menschen verursacht sind; in Minerallagerstätten einiger Länder können Perchlorate auch natürlich vorkommen. Perchlorate sind derzeit weder als Pflanzenschutzmittel- noch Biozid-Wirkstoffe zugelassen oder genehmigt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht abschließend geklärt, wie Perchlorat in Lebensmittel gelangen kann. Bei der Prüfung möglicher Eintragspfade wirken neben dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) auch andere Bundebehörden mit.

Gesetzliche Höchstgehalte für Perchlorat-Rückstände in Lebensmitteln gibt es bisher nicht. Lebensmittel, die in den Verkauf gelangen, dürfen jedoch kein gesundheitliches Risiko für Verbraucher darstellen. Das BfR hat auf Basis der derzeit verfügbaren Kenntnisse vorläufige Empfehlungen zur gesundheitlichen Bewertung von in Lebensmitteln gefundenen Perchlorat-Gehalten zusammengestellt.

Das BfR empfiehlt, die für die Bewertung von Pflanzenschutzmittelrückständen üblichen Verfahren anzuwenden, solange die Auswertung der Eintragspfade noch nicht abgeschlossen ist. Nach Abschluss der Auswertungen von weiteren Analysendaten und umfassenderen Informationen zu möglichen Herkünften und gefährlichen Eigenschaften von Perchlorat wird diese Empfehlung überprüft und gegebenenfalls angepasst.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR wurde vom Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, eine Empfehlung zur gesundheitlichen Bewertung von in Lebensmitteln gefundenen Perchlorat-Gehalten auszusprechen.

2 Ergebnis

Da Perchlorat im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung nicht bewertet worden ist und zum gegenwärtigen Zeitpunkt dem BfR keine Originalstudien zur toxikologischen Beurteilung von Perchlorat vorliegen, wird auf die Bewertungen der National Academy of Sciences (NAS), des Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) und der United States Environmental Protection Agency (US EPA) zurückgegriffen.

Das BfR empfiehlt bei der gesundheitlichen Risikobewertung die Verwendung des von der JECFA abgeleiteten PMTDI-Wertes (provisional maximum tolerable daily intake) von 0,01 mg/kg Körpergewicht als Basis für eine akute Risikobewertung.

Die Risikobewertung sollte mit den Verzehrdaten und Variabilitätsfaktoren aus dem Pesticide Residue Intake Modell (PRIMO) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) durchgeführt werden, um aufgrund der hohen Unsicherheiten in der Datenbasis insbesondere sensible Bevölkerungsgruppen ausreichend zu schützen.

Sofern die Ausschöpfung des PMTDI unter 100 % liegt, ist eine gesundheitliche Beeinträchtigung von Verbrauchern durch Perchlorat-Rückstände praktisch ausgeschlossen. Liegt sie über 100 %, kann eine Beeinträchtigung nicht ausgeschlossen werden. Daten zur weiteren Verfeinerung der Bewertung (Verarbeitungsfaktoren, Schälfaktoren, weitere toxikologische Informationen) liegen zu Perchlorat derzeit nicht vor.

Die Auswertung von Analysendaten und Informationen zu möglichen Herkünften und gefährlichen Eigenschaften von Perchlorat ist noch nicht abgeschlossen. Deshalb wird diese Empfehlung nach Abschluss der Auswertungen überprüft und gegebenenfalls angepasst.

3. Begründung

3.1 Einleitung

Das BfR empfiehlt, die Bewertung der derzeit vorliegenden Einzelfunde nur hinsichtlich einer möglichen akuten Beeinträchtigung von Verbrauchern vorzunehmen und dabei die für die Bewertung von Pflanzenschutzmittelrückständen üblichen Verfahren anzuwenden, solange die Auswertung der Eintragspfade noch nicht abgeschlossen ist. Eine Betrachtung der möglichen Beeinträchtigung nach langfristiger Exposition ist auf Basis von Einzelfunden nicht geeignet, da diese kein repräsentatives Bild der durchschnittlichen Gehalte in Lebensmitteln liefern. Für eine Bewertung des Risikos durch langfristige Aufnahme von Perchlorat ist es erforderlich, eine Gesamtschau der bisher gemessenen Rückstände vorzunehmen, was im Rahmen der Auswertung der bisher übermittelten Analysendaten gegenwärtig im BfR geschieht.

3.2 Toxikologischer Grenzwert

Die Aufnahme von Perchlorat führt zu einer reversiblen Hemmung der Jodidaufnahme in die Schilddrüse. Eine Hemmung der Jodidaufnahme kann zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel und damit zu weitreichenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen (NAS, 2005).

Perchlorat ist im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung nicht bewertet worden. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt dem BfR keine Originalstudien zur toxikologischen Beurteilung von Perchlorat vorliegen, wird auf die Bewertungen von NAS, JECFA und US EPA zurückgegriffen (NAS, 2005; EPA, 2005; JECFA, 2011).

JECFA hat für Perchlorat einen PMTDI-Wert von 0,01 mg/kg KG (Körpergewicht) abgeleitet. Für die Ableitung dieses Grenzwerts wurde von JECFA als Basis eine Human-Studie (Greer et al., 2002) sowie ein Sicherheitsfaktor von 10 verwendet. In dieser Studie an 16 männlichen und 21 weiblichen gesunden erwachsenen Freiwilligen wurde Perchlorat mit dem Trinkwasser über eine Zeitspanne von 14 Tagen in Dosierungen von 0,007, 0,02, 0,1 oder 0,5 mg/kg KG pro Tag verabreicht. Die Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse wurde 8 und 24 Stunden nach der Gabe von radioaktiv markiertem Jodid in 24 Probanden zu folgenden Zeitpunkten ermittelt: vor Beginn der Perchlorat-Verabreichung, am zweiten und vierzehnten Tag nach Beginn der Perchlorat-Verabreichung sowie 15 Tage nach Beendigung der Exposition. Die niedrigste geprüfte Dosis (0,007 mg/kg KG pro Tag) bewirkte keine statistisch signifikante Hemmung der Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse. Bei allen anderen Dosierungen war eine statistisch signifikante und Dosis-abhängige Hemmung der Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse zu verzeichnen (ca. 16-18%, 40-45% und 67-69% bei 0,02, 0,1 und 0,5 mg/kg KG pro Tag). Die Wirkung war nach 2- bzw. 14-tägiger Exposition etwa gleich stark ausgeprägt, und 15 Tage nach der letzten Exposition war die Hemmung vollständig

reversibel. Die geprüften Dosierungen hatten keinen Effekt auf die Konzentration der Schilddrüsen-Hormone (Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3)) im Blut.

Bei der höchsten geprüften Dosis (0,5 mg/kg KG pro Tag) war jedoch während der Behandlungsphase eine leichte, statistisch signifikante Abnahme der TSH-Konzentration (*Thyreoid-stimulierendes Hormon*) in den morgens entnommenen Blutproben festzustellen, die 15 Tage nach der letzten Exposition reversibel war.

Der NOEL (no observed effect level) für die Hemmung der Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse (0,007 mg/kg KG pro Tag) wurde von der NAS als Ausgangspunkt für die Ableitung der Referenzdosis (RfD) verwendet (NAS, 2005). Im Unterschied dazu hat JECFA die untere Vertrauensgrenze der Benchmark-Dosis, die eine 50%ige Hemmung der Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse bewirkt (BMDL₅₀: 0,11 mg/kg KG pro Tag) als geeigneten Ausgangspunkt für die Ableitung des PMTDI angesehen, da klinische Beobachtungen an gesunden Erwachsenen zeigten, dass bei kurz- und langfristiger Exposition gegenüber Perchlorat eine Hemmung der Jodid-Aufnahme in die Schilddrüse von weniger als 50% nicht zu Veränderungen der Schilddrüsen-Hormonspiegel (T3, T4) oder der TSH-Spiegel führte (JECFA, 2011).

Die Studie von Greer et al., 2002 wurde an gesunden, klinisch euthyreoten, d.h. eine normale Schilddrüsenfunktion aufweisenden Erwachsenen durchgeführt. Entsprechende Untersuchungen für empfindlichere Subpopulationen liegen gegenwärtig nicht vor. Hierzu zählen Personen mit bereits bestehenden Schilddrüsenerkrankungen, mit bestehendem Jodmangel sowie Neugeborene und Kinder. Eine weitere kritische Gruppe sind Schwangere, die bereits eine manifeste oder subklinische Schilddrüsenfunktionsstörung aufweisen. Schilddrüsenhormone spielen eine entscheidende Rolle bei der frühkindlichen Entwicklung, insbesondere bei der Hirnentwicklung. Hierbei können auch vorübergehende Schwankungen zu permanenten Effekten führen. Insbesondere in den ersten beiden Trimestern der Schwangerschaft ist das Kind auf die Versorgung mit Schilddrüsenhormonen durch die Mutter angewiesen. Die Schilddrüsenhormonvorräte, die an das Kolloid gebunden sind, reichen in Kindern kurz vor der Geburt sowie in Neugeborenen für weniger als einen Tag aus. Da Perchlorat Muttermilch-gängig ist, kann die Synthese von Schilddrüsenhormonen durch den Säugling und als Konsequenz davon die kindliche Entwicklung gestört werden. Unklar ist zudem, ob der Übergang von Jodid in die Muttermilch und ob somit die Versorgung des Säuglings mit Jodid durch Perchlorat beeinträchtigt wird (NAS, 2005; JECFA, 2011).

Auch in Deutschland kann nicht zwingend von einer ausreichenden Jodid-Versorgung ausgegangen werden. Etwa ein Drittel der Bevölkerung leidet an einer unterschiedlich ausgeprägten Unterversorgung (Hampel et al., 2005; Thamm et al., 2007). Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass auch eine einmalige Aufnahme von Perchlorat adverse Effekte auslösen kann.

Als Schlüsselereignis für eine mögliche gesundheitliche Schädigung durch Perchlorat wird die Hemmung der Jodidaufnahme, die bereits nach akuter Verabreichung bei Mensch und Tier eintritt, betrachtet (NAS, 2005; EPA, 2005; JECFA, 2011). Entsprechend den o. a. Ausführungen ist dieses die Basis für die Ableitung des PMTDI-Wertes der JECFA (JECFA, 2011). Es wird daher empfohlen, den genannten PMTDI-Wert der JECFA für die Bewertung des akuten Risikos zu verwenden. Für Bevölkerungsgruppen mit ausreichender Schilddrüsenfunktion stellt dieser Grenzwert von 0,01 mg/kg KG/Tag im Hinblick auf eine Bewertung des akuten Risikos nach Einschätzung des BfR eine konservative Bewertungsgrundlage dar.

3.3 Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge

Es wird empfohlen, die Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge mit Hilfe des EFSA-Modells PRIMo rev. 2_0 unter Verwendung der dort bereits hinterlegten IESTI-Gleichung (International Estimated Short-term Intake) und der voreingestellten Variabilitätsfaktoren vorzunehmen. Diese Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge wurde zwar ursprünglich für Pestizide entwickelt, beschreibt aber allgemein die Exposition durch den Verzehr von Lebensmitteln unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung von Rückstandskonzentrationen in Einzelerzeugnissen. Es wird daher empfohlen, das Modell auch zur Bewertung von Perchlorat-Rückständen zu verwenden. Das Modell wird als Excel-Datei mit Makros von der EFSA über das Internet zur Verfügung gestellt (EFSA, 2008). EFSA PRIMo enthält Verzehrdaten für Kinder und Erwachsene aus diversen EU-Mitgliedsstaaten, einschließlich der Verzehrdaten für Kinder in Deutschland.

3.4 Erläuterungen zur Variabilität einzelner Einheiten eines Lebensmittels

Rückstände zwischen einzelnen Einheiten eines Lebensmittels sind nicht gleich verteilt, sondern können sich - z.B. innerhalb eines Kartons mit Äpfeln - ganz erheblich unterscheiden. Die Einheiten können gegenüber der Expositionsquelle individuell unterschiedlich stark exponiert gewesen sein (z.B. bei teilweiser Abschirmung durch Blattwerk). Hohe Variabilitäten werden aber auch nach direkter Behandlung des Bodens und der Aufnahme der entsprechenden Pestizide oder Chemikalien aus dem Boden in die Pflanzen beobachtet oder in solchen Pflanzen, die als Nachbarkulturen auf einen behandelten Boden gepflanzt wurden. Selbst bei (als sehr gleichmäßig anzusehenden) Tauchbehandlungen von Lebensmitteln nach der Ernte liegen die Variabilitäten - in Abhängigkeit von Wirkstoff und Lebensmittel – noch im Bereich von Faktor 3. Gründe für die Variabilität können auch natürliche Unterschiede des Pflanzenwuchses, der Fruchtgröße oder des Wassergehaltes sein sowie die Sortierung von Produkten unterschiedlicher Erzeuger in Agrargenossenschaften.

Mit Variabilitätsfaktoren soll der Situation Rechnung getragen werden, dass die Rückstandsanalysen - aus Gründen der Praktikabilität und um einen robusten Schätzwert der mittleren Konzentration in dieser Probe zu erhalten - in der Regel immer an so genannten Mischproben durchgeführt werden (mehrere Einzeleinheiten werden vor der Analyse vereinigt und homogenisiert), während andererseits Konsumenten des entsprechenden Lebensmittels auch einzelne, höher belastete Einheiten verzehren können. Die Beurteilung der Einhaltung gesetzlicher Vorgaben, also z.B. der Einhaltung von Rückstandshöchstgehalten oder Richtwerten, stützt sich auf die gemessene, gemittelte Konzentration, wohingegen man bei der Risikobewertung immer den kritischsten realistischen Fall zu berücksichtigen hat. Sofern also die verzehrte Portion einen höheren Rückstand aufweisen kann als die Mischprobe, ist die „Korrektur“ des Messwertes über Variabilitätsfaktoren erforderlich. Variabilitätsfaktoren sind nicht nötig bei Einzeleinheiten mit einem Gewicht von unter 25 g (z.B. Erdbeeren) und bei Lebensmitteln, die homogenisiert werden (Getreide, Ölsaaten) oder verarbeitet verzehrt werden (z.B. Fruchtsaft). Hier entspricht der Rückstand in der Mischprobe des Lebensmittels dem Rückstandsniveau in der verzehrten Portion. Im EFSA-Modell PRIMo rev. 2_0 sind alle erforderlichen Variabilitätsfaktoren bereits implementiert, eine gesonderte Eingabe durch den Nutzer des Modells ist nicht erforderlich. Lediglich bei Kopfkohl und Kopfsalat wird in Einklang mit der Vorgehensweise bei Pflanzenschutzmittelrückständen empfohlen, statt des voreingestellten Faktors 5 den alternativen Variabilitätsfaktor von 3 zu verwenden, da für diese Lebensmittel eine Vielzahl von experimentellen Untersuchungen zur Variabilität für verschiedenste Stoffe

vorliegt (BfR, 2010) und BfR den Faktor 3 daher vorläufig auch für Perchlorat als geeignet ansieht.

Dem BfR ist bekannt, dass die Verwendung von Variabilitätsfaktoren in der akuten Risikobewertung von Perchlorat nicht unumstritten ist und z.B. die Niederlande bei ihrer ansonsten vergleichbaren Bewertung auf Variabilitätsfaktoren verzichtet haben (NL, 2013). Da die Ursachen für die beobachtete Variabilität jedoch oftmals natürlich bedingt sind (Pflanzen-/ Erzeugnisunterschiede, Vermischung) und die Variabilität keine inhärente Eigenschaft der untersuchten Chemikalie darstellt, empfiehlt das BfR derzeit bei der Bewertung der gesundheitlichen Risiken nach kurzfristiger Aufnahme von Perchlorat die im EFSA PRIMo voreingestellten Variabilitätsfaktoren zu verwenden.

Nach Abschluss der Auswertung der Analysendaten und der Informationen zu möglichen Herkünften von Perchlorat bzw. sofern experimentelle Daten zur Variabilität von Perchlorat-Rückständen in einzelnen Einheiten verfügbar werden, wird diese Empfehlung überprüft und gegebenenfalls angepasst.

3.5 Technische Hinweise zur Verwendung des Modells PRIMo rev. 2-0

Im Blatt „Report“ wird unter „ARfD“ der toxikologische Grenzwert von 0,01 eingetragen (Einheit ist mg/kg KG). Anschließend wird im Blatt „acute_overview_children“ der entsprechende Rückstandswert in mg/kg in die grün hinterlegte Spalte eingetragen. Es können auch gleichzeitig für mehrere Lebensmittel Rückstandsdaten eingetragen werden. Die dunkel- bzw. hellblau unterlegten Lebensmittel stellen Obergruppen dar (z.B. „Citrus fruit“). Nimmt man hier eine Eintragung vor, wird sie automatisch vom Modell für alle der Gruppe zugehörigen Lebensmittel übernommen. Normalerweise trägt man aber den Rückstand nicht bei der Obergruppe, sondern bei dem Lebensmittel ein, bei dem er gemessen wurde (z.B. „Oranges“). Hat man bei Lebensmitteln mit einem nicht-essbaren Anteil Rückstandsdaten für den verzehrbaren Anteil vorliegen, sind diese ins Modell einzutragen (z.B. sind Rückstandsdaten für geschälte Orangen denen für ganze Orangen mit Schale vorzuziehen). Meistens liegen entsprechende Daten aber nicht vor und man trägt dann die Rückstandsdaten für das gesamte Erzeugnis inkl. der nicht essbaren Teile ein.

Sobald der Rückstandswert eingegeben wurde, erscheint in der Spalte „IESTI 1“ die errechnete Aufnahme und in der sich rechts anschließenden Spalte „% ARfD“ die sich daraus ergebende Ausschöpfung des toxikologischen Grenzwertes.

Berechnet wird die Ausschöpfung immer für diejenige Verzehrerguppe (auf diesem Blatt: Kinder), die im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht die höchste Menge des entsprechenden Lebensmittels aufnimmt. Detailinformationen zur Aufnahmerechnung sind in den Spalten links der Spalte „IESTI 1“ zu finden. Die Spalten „alternative variability factor“ und „IESTI 2“ (damit zusammenhängend die Spalte „ARfD for calculation with alternative variability factor“) kann bei fast allen Lebensmitteln unbeachtet bleiben. Lediglich bei Kopfkohl und Kopfsalat wird empfohlen, statt des Faktors 5 den alternativen Variabilitätsfaktor von 3 zu verwenden. Für diese beiden Lebensmittel ist das Ergebnis der IESTI-Berechnung daher der Spalte „IESTI 2“ und der sich rechts daran anschließenden Spalte „ARfD for calculation with alternative variability factor“ zu entnehmen (die betreffenden Felder des alternativen Variabilitätsfaktors hat EFSA bereits durch blaue Farbhinterlegung im Modell gekennzeichnet).

Falls eine Ausschöpfung > 100 % errechnet wird (die Zelle wird in diesem Fall orange hinterlegt), ist in der Spalte „Threshold MRL IESTI 1“ (Spalte „AA“) derjenige Rückstandswert angegeben, bei dem es gerade noch zu keiner Überschreitung des toxikologischen Grenzwerts

kommen würde (die Benennung der Spalte hat ebenfalls historische Gründe). Die im Blatt „acute_overview_children“ eingegebenen Rückstandsdaten werden vom Modell automatisch in das Blatt „acute_overview_adults“ übernommen. Hier gibt das Modell in gleicher Weise wie oben für Kinder beschrieben die Ausschöpfung des toxikologischen Grenzwertes für diejenige erwachsene Verzehrerguppe an, die im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht die höchste Menge des entsprechenden Lebensmittels aufnimmt.

4. Referenzen

BfR, 2010:

http://www.bfr.bund.de/cm/343/variabilitaetsfaktoren_fuer_die_abschaetzung_der_kurzzeitexposition_von_verbrauchern_gegenueber_pflanzenschutzmittelrueckstaenden.pdf

EFSA, 2008: http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/docs/calculationacutechronic_2.xls

EPA, 2005: Perchlorate treatment technology update. Federal facilities forum issues paper 542-R-05-015 www.epa.gov/tio/tsp

Greer MA, Goodman G, Pleus RC, Greer SE, 2002: Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environm. Health Perspectives* 110: 927-937

Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H, 2007: Jodidurie bei Erwachsenen in Deutschland 2005 im WHO-Zielbereich. *Medizinische Klinik* 104: 425-428; zitiert nach Abstract

JECFA, 2010: Safety evaluation of certain contaminants in food, prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO food additives series; 63. FAO JECFA monographs; 8. FAO & WHO, 685-762, 2011 sowie WHO technical report series 959: 64-73

NAS 2005: Committee to Assess the Health Implications of Perchlorate Ingestion: Health Implications of Perchlorate Ingestion. National Research Council

NL, 2013: <http://www.vwa.nl/actueel/mededelingen-voedselveiligheid/nieuwsbericht/2032921/actielimieten-voor-perchloraat-in-groente-en-fruit-vastgesteld> vom 06.05.2013

Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H, 2007: Jodversorgung in Deutschland. Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50:744-749