

## 10. Sitzung der BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände

Protokoll der Sitzung am 13. November 2013

Die BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände berät das BfR in wissenschaftlichen und methodischen Fragen zum Rückstandsverhalten, zur Toxikologie sowie zur Rückstandsanalytik von Pflanzenschutzmitteln.

Am 13. November 2013 kamen die Mitglieder dieser BfR-Kommission zu ihrer 10. Sitzung zusammen. Auf dieser Sitzung hat sich die Kommission mit folgenden Themen befasst:

- Vorstellung des BfR-Konzepts zur kumulativen Risikobewertung für den Verbraucher- und Anwenderschutz
- Diskussion der ersten Ergebnisse des BfR-Projektes zu Kombinationswirkungen von Triazol-Wirkstoffen im verbraucherrelevanten Niedrigdosis-Bereich
- Diskussion der ersten Ergebnisse des Cefic-Projekts LRI-EMSG56 zu Kombinationswirkungen von Antiandrogenen im Niedrigdosis-Bereich
- Konzept zur Rückstandsbewertung und MRL-Festsetzung für Biozide
- Arbeit der BfR-Kommission in der vergangenen sowie Ausblick auf die kommende Berichtsperiode

### 1 Genehmigung der Tagesordnung und des Protokolls der letzten Sitzung

Die vorgeschlagene Tagesordnung wird angenommen. Das Protokoll der 9. Sitzung wird ohne Änderungen angenommen.

### 2 Mündliche Abfrage der Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Zwei der Kommissionsmitglieder haben zu einem Thema der Tagesordnung Interessenkonflikte angemeldet. Da aber zu dem Tagesordnungspunkt eine Diskussion des Sachstandes und keine offizielle Beschlussfassung der Kommission vorgesehen ist, werden die Kommissionsmitglieder nicht von der Diskussion der Themen ausgeschlossen.

### 3 Vorstellung des BfR-Konzepts zur kumulativen Risikobewertung für den Verbraucher- und Anwenderschutz

Mögliche Kombinationseffekte von Wirkstoffen aus Pflanzenschutzmitteln sind auf EU-Ebene und national ein stark diskutiertes Thema, das in die aktuelle Gesetzgebung Eingang gefunden hat und auch zunehmend in der interessierten Öffentlichkeit Beachtung findet. Von Seiten der BfR-Kommission wurde bereits in früheren Sitzungen auf die besondere Wichtigkeit von harmonisierten Bewertungskonzepten zur kumulativen Risikobewertung hingewiesen. Gemäß der Festlegung auf der 9. Sitzung der BfR-Kommission stellt das BfR den Entwurf eines Konzepts zur kumulativen Risikobewertung zur Diskussion. Es ist auf die Bewertung möglicher Kombinationseffekte im Hinblick auf die Anwendungssicherheit und den Verbraucherschutz ausgerichtet und berücksichtigt bereits existierende Konzepte. In gestuften Verfahren sollen auf Basis von „Hazard Indices“ und Expositionsdaten mögliche Risiken abgeschätzt werden. Verfeinerungen der Bewertungen können auf einer Fokussierung auf bestimmte Stoffgruppen oder auf bestimmte zielorganspezifische Wirkungen basieren.

Für den Bereich Anwendungssicherheit werden vom BfR Lösungsansätze gesehen, die eine Einbindung der kumulativen Risikobewertung im Rahmen der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln und Tankmischungen erlauben. Was den Verbraucherschutz betrifft, ist im Rahmen von Zulassungsverfahren nur eine Bewertung akuter gesundheitlicher Risiken sinnvoll. Hinsichtlich der Bewertung möglicher chronischer Risiken für Verbraucher werden Lösungsansätze favorisiert, die der Zulassung nachgeordnet sind, da hier nicht einzelne Mittel nennenswerte Beiträge liefern, sondern das gesamte Rückstandsspektrum in Lebensmitteln zu berücksichtigen ist. Basis für die kumulative chronische Risikobewertung für Verbraucher können die Ergebnisse des Monitoring-Programms zur Belastung von Lebensmitteln mit Pflanzenschutzmittelwirkstoffen sein, die in den nächsten Jahren komplettiert werden und auf Basis eines Warenkorbs die Belastung von Verbrauchern repräsentativ abbilden.

In der folgenden Diskussion wird besondere Wichtigkeit dem Punkt beigemessen, dass die Modelle einfach, pragmatisch und kommunizierbar sein müssen, um in der Anwendung handhabbar und auch den Verbrauchern verständlich zu sein. Die Kommission wird in die weitere Entwicklung des BfR-Konzepts einbezogen.

#### **4 Ergebnisse des BfR-Projektes zu Kombinationswirkungen von Triazol-Wirkstoffen im Niedrigdosis-Bereich**

Die ersten Ergebnisse einer am BfR durchgeführten Studie zu Kombinationswirkungen von Triazol-Wirkstoffen über einen weiten Dosisbereich unter Einbeziehung von Dosierungen im Bereich der toxikologischen Grenzwerte (ARfD – Acute Reference Dose; ADI - Acceptable Daily Intake) wurden vorgestellt. Anhand einer 28-Tage Fütterungsstudie an Ratten wurden Wirkungen zweier Triazole und eines Imidazols im Bereich sehr geringer Konzentrationen ohne klinische Effekte (NOAEL und NOAEL/100) getestet sowie in einer Konzentration, in der mit den Einzelsubstanzen erste Effekte auf die Futtermittelaufnahme, das Lebergewicht und weitere Parameter zu beobachten waren (10x NOAEL). In der Untersuchung der Kombinationen von Wirkstoffen wurden die Effekte der Einzelsubstanzen reproduziert. Anzeichen für eine Wirkungsverstärkung ergaben sich nur im Bereich der höchsten Dosierungen, so dass die Grenzwerte für die Einzelsubstanzen als hinreichend sicher betrachtet werden können. Es wurden keine Hinweise auf sogenannte „low-dose-Effekte“ anhand der klassischen Tierversuchsparameter festgestellt.

Während auf Basis der klinischen Untersuchungen nur bei der jeweils höchsten Dosierung Hinweise auf eine Effektaddition auftraten, zeigten weitergehende Untersuchungen von Gewebeproben mittels molekularbiologischer Untersuchungsmethoden zur Genexpression und Protein-Aktivität auch bei klinisch unauffälligen Dosierungen verschiedene Veränderungen. Es besteht Einigkeit, dass die Interpretation solcher Effekte äußerst schwierig ist, da eine Abgrenzung von adversen und nicht-adversen Effekten (z.B. aufgrund von Adaptionen) nicht hinreichend geklärt ist.

Die Relevanz solcher Befunde für die regulatorische Arbeit bedarf der weiteren Diskussion. Die Identifizierung bewertungsrelevanter Parameter wird auch zukünftig einen äußerst wichtigen Schritt darstellen, weil gerade molekularbiologische Untersuchungsmethoden eine wichtige Schnittstelle auch für die Akzeptanz von Alternativmethoden zum Tierversuch darstellen. Zu dieser Thematik wird das BfR in 2014 einen Workshop veranstalten, auf dem Vertreter der Behörden, der Industrie und Wissenschaftlicher Einrichtungen die Problematik weiter erörtern sollen. Das BfR bittet die BfR-Kommission sich an der inhaltlichen Vorbereitung und Durchführung des Workshops zu beteiligen.

## **5 Weitere Ergebnisse des Cefic-Projekts LRI-EMSG56 zu Kombinationswirkungen von Antiandrogenen im low-dose-Bereich**

Die bisherigen Ergebnisse des von der BASF durchgeführten Projekts Cefic LRI-EMSG56 "The capacity of the endocrine system to cope with combined exposure to exogenous endocrine active substances at environmentally relevant concentrations - Combined low-dose exposures to anti-androgenic substances" wurden vorgestellt und diskutiert.

Die bisherigen Ergebnisse weisen – ebenso wie die Ergebnisse aus dem o. g. BfR-Projekt - darauf hin, dass mit Kombinationen von Testsubstanzen im Bereich ihres jeweiligen Unbedenklichkeitsgrenzwertes (ADI) oder NOAEL-Werte (ohne klinische Symptome) keine kumulativen Effekte bei in-life-Parametern beobachtet werden können. In dem Konzentrationsbereich, in dem die Einzelsubstanzen bereits erste gesicherte endokrine Effekte hervorrufen (LOAEL, lowest observed adverse effect level), konnte jedoch in einigen Bereichen durchaus eine Verstärkung der Effekte bei Kombinationen der Wirkstoffe festgestellt werden.

Es wird erwartet, dass die noch ausstehenden Ergebnisse zu Metabolismus-Parametern einen weiteren Beitrag auch zu den bereits in TOP 4 diskutierten Punkten zur Einschätzung von Effekten auf molekularer Ebene leisten werden.

## **6 Rückstandsbewertung und MRL-Festsetzung für Biozide**

Das BfR bedankt sich bei den Mitgliedern der Kommission für das zur Verfügung gestellte Arbeitspapier mit den Empfehlungen für weiterführende Schritte bezüglich der Rückstandsbewertung und MRL-Festsetzung für Biozide.

Aufgrund der seit dem letzten Treffen der BfR-Kommission erfolgten Gespräche zwischen den nationalen Behörden, den Ministerien und den EU-Entscheidungsträgern zeichnen sich neue Entwicklungen ab, wodurch sich einige der im Kommissionspapier angesprochenen Punkte bereits erledigt haben.

Ungeachtet dessen ist das BfR auch zukünftig an der weiteren Diskussion und Beratung durch die Kommission zur wissenschaftlichen Risikobewertung von möglichen Biozidrückständen interessiert.

## **7 Arbeit der BfR-Kommission in der vergangenen sowie Ausblick auf die kommende Berufungsperiode**

Zum Ende der laufenden Berufungsperiode bittet das BfR die Mitglieder um ihre Einschätzung der bisherigen Arbeit und um Anregungen für weiterführende Themen und Verbesserungsvorschläge für die Arbeit der Kommission.

Aus Sicht der Kommission wird die Arbeit als sehr positiv beurteilt. Das Interesse der Kommission geht dahin, die Treffen ggf. auszuweiten und 3x jährlich zu tagen und auch weitere Themengebiete aufzugreifen.

Allgemein wird der Vorschlag gemacht, mehr Experten für toxikologische Fragestellungen zu berufen, da auch viele der in der Vergangenheit bearbeiteten Fragestellungen solche Schwerpunkte hatten. Auch von der Möglichkeit, zu aktuell anstehenden Themen externe Experten als Gäste einzuladen, sollte gezielt Gebrauch gemacht werden. Zu konkreten Fragestellungen wird empfohlen kommissionsinterne Arbeitsgruppen zu bilden, die auch zwischen den Sitzungen beratend angefragt werden können.

Als Themenschwerpunkte für die Beratung des BfR durch die Kommission werden empfohlen:

- Bewertung kumulativer Effekte,
- Bewertung endokriner Effekte,
- Bewertung von Pflanzenmetaboliten,
- Vergleich Metabolismus in vivo / in vitro,
- Probleme bei der Überwachung von Rückständen.

Das BfR bedankt sich für die Anregungen und die positive Resonanz und wird die genannten Themenschwerpunkte in Vorbereitung der nächsten Sitzung der BfR-Kommission anhand des Beratungsbedarfs priorisieren.

## **8 Verschiedenes**

Das BfR bedankt sich bei den Mitgliedern der BfR-Kommission für die in der Berufungsperiode geleistete Arbeit.

Der Termin der nächsten Sitzung fällt in die nächste Berufungsperiode und wird erst nach Abschluss der Berufung der neuen Kommissionsmitglieder festgelegt.