

7. Sitzung der BfR-Kommission für Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände

Protokoll vom 2. Februar 2012

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 2. Februar 2012 kamen die Mitglieder dieser BfR-Kommission zu ihrer 7. Sitzung zusammen. Auf dieser Sitzung hat sich die Kommission mit folgenden Themen befasst: Risikobewertung zum Anwenderschutz, Verwendung des TTC-Konzeptes bei der Bewertung von Pflanzenschutzmitteln, Stand der Diskussion bei der Beurteilung endokriner Disruptoren, Stand des BfR-Forschungsvorhabens Kombinationswirkungen von Pflanzenschutzmitteln und Probleme bei der Überwachung von PSM-Rückständen.

1 Annahme der Tagesordnung und des Protokolls der letzten Sitzung

Die vorgeschlagene Tagesordnung wird angenommen.

Das Protokoll der 6. Sitzung wird ohne Änderungen angenommen.

2 Mündliche Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenkonflikten

Nach Auskunft der Teilnehmer liegen keine Interessenkonflikte in Bezug auf die in der Sitzung behandelten Themen vor.

3 Anwenderschutz: BfR-Beitrag zur Harmonisierung europäischer Modelle

Von BfR-Mitarbeitern wird ein Überblick zum Stand der Expositionsabschätzung für Anwender im Rahmen der Risikobewertung für Pflanzenschutzmittel auf EU-Ebene und im nationalen Zulassungsverfahren gegeben, wobei herausgestellt wurde, dass

- die derzeit verwendeten Modelle (German Model und UK-POEM) auf Studien vor 1990 basieren und nicht mehr den Stand der landwirtschaftlichen Praxis bzw. der eingesetzten Technik repräsentieren.
- die in der EFSA Opinion (2010) vorgeschlagenen Modelle im wesentlichen auf die gleichen Studien wie die o.g. Modelle zurückgehen, aber einen deutlich konservativeren Ansatz darstellen, der sich in der EU nicht durchgesetzt hat.
- die fachliche Diskussion auf EU-Ebene zur Erarbeitung und Verwendung harmonisierter Modelle zwar angelaufen, aber noch nicht abgeschlossen ist.

Vom BfR wurde ein Forschungsvorhaben mit dem Ziel der Entwicklung eines geeigneten Expositionsmodells zur einheitlichen Risikobewertung für professionelle Anwender bei der Ausbringung von Pflanzenschutzmitteln initiiert. Hierzu wurde ein Projektteam unter Einbeziehung von Experten der EFSA, der ECPA (European Crop Protection Association) und mehrerer nationaler Bewertungsbehörden (UK, Frankreich, Deutschland) gegründet, das die Auswertung aktueller Expositionsstudien und die Modellentwicklung fachlich begleitet. In einer ersten Phase wurden die verfügbaren Expositionsstudien nach einheitlichen Qualitätskriterien hinsichtlich deren Verwendbarkeit für die Modellentwicklung beurteilt. In einer zweiten Phase wird die Modellentwicklung selbst vorgenommen. Nach derzeitigen Planungen wird davon ausgegangen, dass im Spätsommer 2012 ein erstes Modell zur Diskussion auf EU-Ebene zur Verfügung steht.

In der Kommission wird das Konzept des BfR-Forschungsvorhabens diskutiert und in seiner fachlichen Ausrichtung und Zielsetzung von den Kommissionsmitgliedern im Sinne einer harmonisierten Bewertung von Pflanzenschutzmitteln auf EU-Ebene unterstützt. In der Diskussion wird herausgestellt, dass analoge Projekte sowohl für die Expositionsabschätzung für Anwender im nicht professionellen Bereich als auch für Nebenstehende und Anwohner erforderlich sind. Ob die Studien mit handgetragenen Geräten auch repräsentativ für Anwendungen im Haus- und Kleingartenbereich sind, ist noch zu klären.

Die Kommission wird prüfen, ob sie durch die Bereitstellung von Daten und Untersuchungsergebnissen zur Verflüchtigung und Deposition von Pflanzenschutzmitteln nach deren Ausbringung die Entwicklung eines Expositionsmodells für Nebenstehende und Anwohner unterstützen kann.

4 TTC-Konzept: Stand der Entwicklung und Nutzung des “Threshold of Toxicological Concern”-Konzeptes

Von BfR-Mitarbeitern wird ein umfassender Überblick zur Entwicklung und bisherigen Anwendung des TTC-Konzeptes gegeben, wobei die Möglichkeiten und Grenzen des Konzeptes im Bereich der regulatorischen Praxis aus Sicht des BfR aufgezeigt wurden. Derzeit wird das TTC-Konzept bei der Bewertung von Pflanzenschutzmitteln vom BfR nur bei der Beurteilung der toxikologischen Relevanz von Metaboliten im Grundwasser und deren Berücksichtigung bei der Risikobewertung für Verbraucher angewendet. Dennoch sind die Entwicklungen auf dem Gebiet des TTC-Konzeptes für das BfR für die Chemikalienbewertung von hoher Relevanz. Offen ist hierbei aus wissenschaftlicher Sicht jedoch die Frage, ob es “einen TTC” für alle Substanzgruppen und toxikologischen Endpunkte geben kann. Für Pflanzenschutzmittelwirkstoffe als eine Substanzgruppe, die aufgrund der gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der toxikologischen Eigenschaften intensiv zu untersuchen ist, wird das TTC-Konzept vom BfR als von untergeordneter Bedeutung beurteilt und als nur anwendbar für spezielle Fragestellungen nach genauer Prüfung angesehen.

In der Diskussion wird herausgestellt, dass die Anwendung des TTC-Konzeptes bei der Bewertung von Chemikalien allgemein sehr widersprüchlich von „Akzeptanz“ bis zur „Ablehnung“ diskutiert wird. Die Nutzung des TTC bei der Bewertung von Grundwassermetaboliten von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen wird von der Kommission als gerechtfertigt beurteilt, wenn zuvor die genotoxischen Eigenschaften der Metaboliten abgeklärt sind und ausgeschlossen werden können. Von der Kommission werden weitere Nutzungsmöglichkeiten des TTC-Konzeptes z.B. für Metaboliten, die im Pflanzenmetabolismus, aber nicht (oder nur in Spuren) in Metabolismusstudien in Ratten auftreten, diskutiert. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass die Anwendbarkeit des Einzelsubstanz-basierten TTC-Konzeptes vor dem Hintergrund des gleichzeitigen Auftretens zahlreicher ähnlicher Einzelsubstanzen mit vergleichbaren toxikologischen Eigenschaften zu prüfen ist.

Die Kommission bietet dem BfR Unterstützung an, indem eine Grundsatzposition zur Anwendung des TTC-Konzeptes - erarbeitet durch eine kleine Arbeitsgruppe - für die nächste Sitzung der Kommission vorbereitet wird.

5 Bewertungskonzept für endokrine Disruptoren: Stand der Diskussion

Die Thematik war bereits Gegenstand der Beratung auf der 5. Sitzung der Kommission am 2. November 2010. Von BfR-Mitarbeitern werden die aktuelleren Aktivitäten zur Bewertung endokriner Disruptoren für den Bereich menschliche Gesundheit wie folgt zusammengefasst:

- Mai 2011: Veröffentlichung eines gemeinsamen CRD¹/BfR Vorschlags nach einem bilateralen Treffen von CRD und BfR im Februar 2011: *Regulatory definition of an endocrine disrupter in relation to potential threat to human health - Proposal applicable in the regulatory context of plant protection products, biocidal products and chemicals targeted withing REACH*
- Frühjahr 2011: BfR Impact Projekt - Beginn der Bearbeitungen von Fallstudien zu 14 Chemikalien, *peer review* Verfahren BfR – CRD
- August 2011: Treffen mit Kolleginnen der Danish EPA zum Austausch über Bewertungskonzepte (Position Danish EPA im Vergleich zur gemeinsamen Position CRD/BfR)
- 16. November 2011: *3rd Ad-hoc meeting of Commission services, European Agencies and Member States under the Commission Strategy for Endocrine Disruptors*, Vorstellung des Berichts an die EU Kommission *State of the science on endocrine disruptors* (Auftragnehmer Kortenkamp et al.)
- 17. November 2011: Erstes Treffen einer Expertengruppe in Brüssel: Beratung der EU Kommission, Erarbeitung von Kriterien zur Bewertung von endokrinen Disruptoren
- 1./2. Dezember 2011: Gemeinsamer Workshop ANSES²/BfR: Vorstellung von einzelnen Fallbeispielen zu Pestizidwirkstoffen

Die existierenden Bewertungsansätze der dänischen EPA, der französischen ANSES und der gemeinsame Ansatz von CRD-UK und BfR werden kurz vorgestellt und es wird auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hingewiesen.

In der Diskussion der Kommission werden die BfR-Aktivitäten klar unterstützt, wobei insbesondere die Anstrengungen für ein einheitliches Konzept unabhängig von der Substanzgruppe (Pflanzenschutzmittel, Biozide und allgemeine Chemikalien) begrüßt werden. Die Kommission weist auf die Notwendigkeit einer umfassende Diskussion der Entscheidungskriterien, die noch aussteht, sowie auf die Notwendigkeit einer eindeutigen Positionierung der beteiligten EU-Gremien hin, die für die weitere Entwicklung eines harmonisierten Bewertungskonzeptes unerlässlich ist.

Auf Nachfrage der Kommission erklärt das BfR, dass die BfR-Position nicht synonym für die deutsche Position steht, da hier auch andere Bewertungsbehörden wie das UBA und die BAuA zu berücksichtigen sind. Das BfR arbeitet hier aber eng mit diesen zusammen.

6 Mehrfachrückstände von Pflanzenschutzmitteln: Stand des BfR-Forschungsvorhabens zu Kombinationswirkungen

BfR-Mitarbeiter stellen das Forschungsvorhaben des BfR zu Kombinationswirkungen vor, in dem nachfolgende Hypothesen untersucht/überprüft werden sollen:

- Substanzen aus derselben Gruppe (hier: Triazol-Fungizide) verhalten sich hinsichtlich ihrer Organtoxizität (Leber, Nebenniere, Prostata, Hoden) dosisadditiv.
- Substanzen aus verschiedenen Gruppen (hier Triazol-Fungizide und Prochloraz) verhalten sich nicht dosisadditiv.
- Triazol-Fungizide verhalten sich hinsichtlich ihrer molekularen Mechanismen ähnlich. Der Mechanismus der Hepatotoxizität ähnelt außerdem dem von Phenobarbital (Positivkontrolle).

¹ Centre for Reviews and Dissemination, UK

² French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety

- Es lassen sich geeignete Kombinationen von Markern identifizieren, die dann *in vitro* zur Untersuchung einer möglichen Dosisadditivität anderer Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden können.

Das experimentelle Versuchsprogramm, die ausgewählten Untersuchungsparameter und der Zeitplan werden vorgestellt.

Die Kommission beurteilt das Projekt als sehr spannend und hoch interessant. Die Kommission geht davon aus, dass der gewählte Versuchsansatz einen wesentlichen Beitrag für die wissenschaftliche Diskussion von „low dose“ Effekten erbringen wird, die häufig problematisiert werden aber nicht hinreichend belegt oder wissenschaftlich plausibel begründet sind. Gleichzeitig wird ein relevanter Beitrag für die wissenschaftliche Diskussion erwartet, ob bei Gemischen ein „driver“ für die Haupteffekte verantwortlich ist oder additive Effekte bestimmend sind.

Die Zahlen der Versuchstiere und Dosisgruppen werden diskutiert. Vor dem Hintergrund der vom BfR vorgetragenen Argumentation zur Beschränkung der einzusetzenden Tiere auf das notwendige Minimum in Umsetzung des Tierschutzes, werden die Tierzahlen als ausreichend beurteilt. Mit der Wahl der Dosisgruppen NOAEL/100 und NOAEL/10 liegen die Untersuchungen im Bereich der toxikologischen Grenzwerte, was für eine regulatorische Umsetzung der Versuchsergebnisse von großem Interesse ist.

Die Fragen der Kommission bezüglich des Umgangs im regulatorischen Bereich mit den erwarteten Ergebnissen bzw. mit den möglicherweise beobachteten Effekten auf die Genexpression oder die Enzymaktivität können erst beantwortet werden, wenn die Ergebnisse vorliegen und einer Relevanzbetrachtung unterzogen wurden.

Die Kommission bietet an, auf der nächsten Sitzung Ergebnisse ebenfalls laufender Projekte der Industrie zur Problematik vorzustellen, was vom BfR begrüßt wird.

Im Zusammenhang mit der Diskussion der Mehrfachrückstände führt die Kommission aus, dass die auf der 6. Sitzung unter TOP 7 angestrebte Publikation der durchgeführten Auswertungen zu Mehrfachrückständen in Lebensmitteln noch immer beabsichtigt ist. Dies wird vom BfR sehr unterstützt. Die Monitoringdaten, die der Auswertung zugrunde lagen, werden vom BfR noch immer als hinreichend aktuell angesehen. Der Kommissionsvorsitzende wird die terminliche Koordinierung übernehmen.

7 Probleme bei der Überwachung von Rückständen in Lebensmitteln aus Sicht der Überwachungsbehörden

Die Kommission (Vortrag Kempe) gibt einen Überblick zu den Problemen bei der Überwachung von Rückständen in Lebensmitteln aus Sicht der Überwachungsbehörden, die wie folgt zusammengefasst werden:

- Methoden sind nicht vorhanden oder unter den Bedingungen der Routineüberwachung nicht praktikabel
- Rückstandsdefinitionen mit Bezug auf ein gemeinsames Abbauprodukt (common moiety) oder unter Einbeziehung von z.B. Metaboliten oder Konjugaten sind sehr umfangreich und bedingen dadurch sehr aufwendige Überwachungsmethoden
- Referenzmaterialien für neue Wirkstoffe (einschließlich geregelter Metabolite) werden zum Teil verzögert durch die Hersteller oder Vertreiber bereitgestellt. Bei einigen sehr alten Wirkstoffen in der VO (EG) 396/2005 gibt es keine Hersteller und Vertreiber mehr, die die benötigten Referenzmaterialien bereitstellen könnten.
- Hydrolyseschritte verhindern die Verwendung von Multimethoden; zudem werden die Hydrolysebedingungen für die Überwachungsmethoden nur unzureichend vorgege-

ben (und entsprechen oft nicht denen in den Methoden, die bei den Analysen der Proben in den Rückstandsversuchen oder Metabolismusstudien verwendet wurden). Unterschiedliche Freisetzungsreaktionen führen oft zu nicht vergleichbaren Analyseergebnissen.

Die Diskussion der Thematik hat ergeben, dass die Probleme bei der Überwachung häufig darauf zurückzuführen sind, dass die gesetzlich festgelegten Rückstandsdefinitionen für die Überwachung (und die zur Überwachung erforderlichen Analysenmethoden) nicht ausreichend praktikabel sind.

Das BfR wird zu den im Vortrag benannten Problemen schriftlich Stellung nehmen und seine Stellungnahme der Kommission bis zum Sommer übermitteln. Die Kommission wird zusammen mit dem BfR ein Positionspapier erarbeiten, das den Handlungsbedarf und mögliche Handlungsoptionen aufzeigt. Dieses soll auf der nächsten Sitzung beraten werden.

8 Verschiedenes

Termin der nächsten Sitzung: 08. November 2012