

## **DEET-Rückstände in Pfifferlingen aus Osteuropa sind kein Gesundheitsrisiko**

Stellungnahme Nr.034/2009 des BfR vom 31. August 2009

In frischen Pfifferlingen aus Litauen, Russland und Weißrussland wurden bis zu 1 Milligramm DEET (*N,N*-Diethyl-3-methylbenzamid) je Kilogramm Pilze nachgewiesen. DEET wird in Biozidprodukten eingesetzt und dient unter anderem zur Abwehr von Mücken und Zecken. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob von den belasteten Pilzen ein Gesundheitsrisiko für Verbraucher ausgeht.

Die toxikologische Bewertung zu DEET stützt sich auf die Bewertung des Stoffes durch den Mitgliedsstaat Schweden im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung für Biozide. Hieraus geht hervor, dass das Gesundheitsrisiko von DEET durch die äußerliche Anwendung beim Menschen als äußerst gering eingeschätzt wird. Allerdings kann der Stoff gesundheitsschädlich sein, wenn er verschluckt wird. Bei Hunden wurden bis zu einer Menge von 75 Milligramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag keine Gesundheitsschäden beobachtet. Um die Ergebnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen übertragen zu können, wird ein Standardsicherheitsfaktor von 100 angewendet, d.h. beim Menschen wird eine DEET-Aufnahmemenge von bis zu 0,75 mg je Kilogramm Körpergewicht (KG) und Tag als gesundheitlich unbedenklich angesehen. Das BfR hat bei seiner Abschätzung der akuten Exposition mit DEET durch Pfifferlinge den höchsten gemessenen Rückstand von 1 Milligramm je Kilogramm Pilze als Ausgangswert genommen und mittels deutscher und europäischer Verzehrdaten (VELS-Modell und EFSA-Modell) die aufgenommene DEET-Menge ermittelt. Diese lag für Kinder bei 0,0018 mg/kg und für Erwachsene bei 0,0053 mg/kg KG /Tag. Der Sicherheitsabstand bis zu der Menge, bei der im Tierversuch eine schädliche Wirkung einsetzt, wird als bei weitem ausreichend angesehen. Eine Gesundheitsgefahr durch die beanstandeten Pfifferlinge besteht somit nicht.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat eine toxikologische Bewertung der in Pfifferlingen ermittelten Rückstände von DEET von bis zu 1,0 mg/kg vorgenommen. Diese Menge wurde in Pfifferlingen aus Osteuropa nachgewiesen.

### **2 Ergebnis**

Die gefundenen DEET-Rückstände von bis zu 1,0 mg DEET je Kilogramm Pfifferlinge sind aus gesundheitlicher Sicht als unbedenklich anzusehen.

### **3 Begründung**

DEET (chemische Bezeichnung: *N,N*-Diethyl-3-methylbenzamid) wird als Wirkstoff in Biozidprodukten eingesetzt. Im Rahmen der „Verordnung über die Meldung von Biozid-Produkten nach dem Chemikaliengesetz“ (Biozid-Meldeverordnung – ChemBiozidMeldeV) sind ca. 82 Biozid-Produkte, die DEET enthalten und sich in Deutschland auf dem Markt befinden, der Zulassungsstelle gemeldet. Auf Schadorganismen wie z.B. Mücken wirkt die Substanz als Repellens.

Zum Wirkstoff DEET liegt im BfR keine eigene Bewertung vor. Die nachfolgende toxikologische Zusammenfassung beruht auf dem ersten Entwurf des Bericht erstattenden Mitgliedsstaates Schweden für den Bewertungsbericht (CA-Report) zur Aufnahme von DEET in Anhang 1 der Richtlinie 98/8/EG für den Produkttyp 19 (Repellenzien und Lockmittel).

### 3.1 Toxikologische Bewertung von DEET

#### Toxikokinetik und Metabolismus

DEET wird nach oraler Gabe von Ratten zu mehr als 80 % resorbiert; 74-91 % der resorbierten Radioaktivität werden über den Urin, weitere 3-7 % über die Faeces ausgeschieden. Der Wirkstoff wird annähernd vollständig metabolisiert, dabei werden vor allem die beiden Hauptmetaboliten *m*-[(*N,N*-Diethylamino)carbonyl]benzoesäure und *m*-[(Ethylamino)carbonyl]benzoesäure im Urin nachgewiesen. Nach oraler Verabreichung an Ratten bzw. Hunde werden die höchsten Plasmaspiegel (bis zu ca. 10 µg/mL bei Ratten und 15 µg/mL bei Hunden) nach ca. 1 Stunde erreicht. Nach dermalen Applikation erfolgte die Aufnahme langsamer, maximale Plasmaspiegel wurden hier bei Ratten nach ca. 4 und bei menschlichen Freiwilligen nach ca. 8 Stunden beobachtet. Die dermale Absorptionsrate wurde beim Menschen zu weniger als 20 % ermittelt.

#### Akute Toxizität

Auf Grundlage der oralen LD<sub>50</sub> bei Ratten (1892 mg/kg KG) wird DEET als „gesundheitsschädlich beim Verschlucken“ (Gefahrensatz R22 nach RL 67/548/EWG) eingestuft, die Studien zur akuten Toxizität nach dermalen (LD<sub>50</sub> > 5000 mg/kg KG, Kaninchen) oder inhalativer Aufnahme (LC<sub>50</sub> > 2,02 mg/L Luft, Ratten) ergaben keine Notwendigkeit für eine Einstufung/Kennzeichnung, wobei die höchste inhalativ getestete Dosis unterhalb der oberen Einstufungsgrenze lag. DEET wird als „augenreizend“ (R36) eingestuft, es ist aber nur schwach hautreizend (unterhalb der Einstufungsgrenze). Ein Buehler-Test zur Sensibilisierung über die Haut verlief negativ.

#### Toxizität nach wiederholter Gabe

Zur Toxizität nach wiederholter Gabe liegen mehrere Studien mit DEET an Ratten und Hunden vor. Bei weiblichen Ratten kam es nach peroraler Substanzgabe zur Verminderung des Körpergewichtes und der Futteraufnahme (ab 500 mg/kg KG/Tag in der 90-Tage- bzw. 400 mg/kg KG/Tag in der 2-Jahres-Studie, NOAEL jeweils 100 mg/kg KG/Tag). Als empfindlichster Endpunkt wurde mit einem No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) weniger als 100 mg/kg KG/Tag (niedrigste gestestete Dosis in der 90-Tage-Studie) das Auftreten einer α<sub>2</sub>µ-Nephropathie bei männlichen Ratten beobachtet. Bei diesem Effekt, der auch mit gleichem NOAEL in der 90-Tage-Studie mit dermalen Verabreichung auftrat, wird allerdings nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand von einer Spezifität für männliche Ratten und somit mangelnder Relevanz für den Menschen ausgegangen. Darüber hinaus wurden in der dermalen 90-Tage-Studie (wie auch an einer dermalen Studie gleicher Dauer an Zwergschweinen) lediglich moderate Hautreizungserscheinungen festgestellt.

In einer 8-Wochen-Studie an Hunden wurden ab einer Dosierung von 125 mg/kg KG/Tag klinische Zeichen einer neurotoxischen Substanzwirkung (Ataxie und Ptosis innerhalb 1 Stunde nach Dosisgabe) beobachtet, der NOAEL lag bei 75 mg/kg KG/Tag. In weiteren Studien an Hunden (Studien über 8 Wochen bzw. ein Jahr) traten bei höheren Dosierungen zusätzliche, teils schwerwiegendere neurotoxische Wirkungen wie abnormale Kopfbewegungen, Tremor und Krämpfe auf. Auch bei Hunden wurde teils (ab 400 mg/kg KG/Tag in der 1-Jahres-Studie) ein durch die DEET-Gabe vermindertes Körpergewicht festgestellt.

#### Genotoxizität

DEET zeigte in einer Reihe von *In-vitro*-Versuchen an Bakterien- und Säugerzellen kein genotoxisches Potenzial. Auf der Grundlage der vorliegenden Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ist der Wirkstoff nicht als Kanzerogen anzusehen.

### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Entwicklungstoxizität (an Ratten und Kaninchen) sowie einer 2-Generationen-Studie an Ratten zeigten sich weder eine fruchtschädigende Wirkung von DEET, noch schädliche Auswirkungen des Wirkstoffes auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Embryonaltoxizität in Form einer Gewichtsabnahme der Nachkommen wurde nur bei Dosierungen beobachtet, bei welchen auch die Muttertiere bereits Anzeichen einer schädlichen Substanzwirkung (Gewichtserniedrigung) zeigten. Für alle in den Studien zur Reproduktionstoxizität beobachteten toxikologischen Effekte lagen die LOAELs bei  $\geq 250$  mg/kg KG/Tag und somit deutlich über dem kritischen LOAEL von 125 mg/kg KG/Tag bei Hunden (s. o.).

### Neurotoxizität

An Ratten wurden des Weiteren zwei spezifische Studien zur Neurotoxizität durchgeführt. Nach einmaliger Substanzgabe wurden bei einer Dosierung von 500 mg/kg KG eine verlängerte Reaktionszeit auf Hitzestimuli sowie vermindertes Aufrichten der Tiere beobachtet (NOAEL = 200 mg/kg KG). In einer zweiten Studie wurde die F2-Generation aus der oben erwähnten Mehrgenerationenstudie über einen Zeitraum von 9 Monaten weiterbehandelt. Der NOAEL für die in diesem Versuch beobachtete Verminderung der locomotorischen Aktivität lag bei 2000 mg/kg Futter, was je nach Studienphase einer Dosierung zwischen 92 und 278 mg/kg KG/Tag entspricht.

Vor kurzem haben Corbel und Mitarbeiter (Corbel V et al. 2009, BMC Biology 7(1), S. 47 ff.) über die Hemmung der Acetylcholinesterase bei neuronalen Präparaten verschiedener Insekten- bzw. Säugerspezies *in vitro* berichtet. Diese Ergebnisse können jedoch ohne weitere Untersuchungen weder qualitativ, noch quantitativ auf die Situation beim Menschen *in vivo* übertragen werden.

### Erfahrungen beim Menschen

In der medizinischen Literatur finden sich vereinzelt Berichte über lokale aber auch neurotoxische Wirkungen nach Anwendung von DEET. Insbesondere wurde auch über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet. Häufig ist in diesen Berichten jedoch ein kausaler Zusammenhang zu DEET nicht eindeutig herzustellen bzw. konkurrierende Faktoren (z.B. idiopathische Krampfleiden) konnten nicht sicher ausgeschlossen werden. Im Vergleich zur sehr hohen Zahl der weltweiten DEET-Anwendungen (es wird eine Zahl von 5 Milliarden Anwendungen innerhalb von 7 Jahren genannt) wird das Risiko, durch topische DEET-Anwendung signifikante Gesundheitsschäden zu erleiden, als äußerst gering eingeschätzt.

## **3.2 Ableitung eines Grenzwertes für DEET**

Der geeignete Ausgangspunkt für die Risikocharakterisierung einer ein- oder mehrmaligen oralen Aufnahme von DEET über Rückstände in Lebensmitteln ist durch den kritischen NOAEL für Neurotoxizität aus der 8-Wochen-Studie an Hunden (75 mg/kg KG/Tag) gegeben. Bei Annahme einer quantitativen oralen Absorption und unter Verwendung des Standardsicherheitsfaktors sollte bei der oralen Aufnahme von DEET ein „Margin of Safety“ (MOS) von 100 nicht unterschritten werden. Somit können Aufnahmemengen bis zu 0,75 mg/kg KG/Tag als gesundheitlich unbedenklich angesehen werden.

## **3.3 Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge**

Das Niedersächsische Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz und Landesentwicklung hat dem BfR Untersuchungsdaten zu frischen Pfifferlingen aus Litauen, Russland und Weißrussland aus Eigenkontrollen der Industrie vorgelegt. In dem Zeitraum

von Juli bis August 2009 waren in 9 von 16 Proben DEET-Rückstände messbar. Sie lagen zwischen 0,01 und 1,0 mg/kg.

DEET-Funde in Pfifferlingen werden auch durch eine Pressemitteilung des Ministeriums für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen vom 24. Juli 2009 bestätigt, wonach in den Jahren 2007 und 2008 in 16 von 54 untersuchten Proben frischer Pfifferlinge DEET in Gehalten zwischen 0,014 und 0,68 mg/kg nachgewiesen wurde.<sup>1</sup>

Von einem ausgeprägten Metabolismus von DEET in/auf Pfifferlingen ist nicht auszugehen, da die Substanz vermutlich erst nach der Ernte mit den Pilzen in Kontakt kommt. Über die Stabilität von DEET bei Verarbeitungsprozessen wie Kochen oder Braten ist nichts bekannt. Es wird daher ein Verarbeitungsfaktor von 1 angenommen.

Die Abschätzung der akuten Exposition erfolgt basierend auf dem insgesamt höchsten berichteten DEET-Rückstand (1 mg/kg) und deutschen sowie europäischen Verzehrdaten. Da Pfifferlinge ein geringes Einheitsgewicht (Masse Einzelpilz) aufweisen und nur in verarbeiteter Form gegessen werden, ist die Variabilität im Rückstandsniveau zwischen einzelnen Pilzen ohne Bedeutung. Die analysierte Mischprobe bildet die zu erwartenden DEET-Rückstände in einer Mahlzeit adäquat ab. Es wird daher der Variabilitätsfaktor 1 in der Berechnung verwendet.

Mit dem deutschen VELS-Modell<sup>2</sup> für Kinder von 2 bis unter 5 Jahren errechnet sich eine DEET-Aufnahme von 0,0018 mg/kg KG und Tag. Deutsche Kinder sind auch unter Berücksichtigung der übrigen europäischen Verzehrdaten (EFSA-Modell<sup>3</sup>) die empfindlichste Subpopulation in dieser Altersgruppe.

#### Expositionsschätzung für Kinder (mittleres Körpergewicht 16,15 kg) auf Basis des VELS-Modells

Lebensmittel	gewähltes Perzentil	Verzehrs- menge (g)	Rückstand (mg/kg)	Variabili- tätsfaktor	Fall	Aufnahme (mg/kg KG/Tag)
Wildpilze	100*	29,1	1,0	1	1	0,0018

\* zu wenige Daten, um ein 90. oder 97,5. Perzentil abzuleiten

Für Erwachsene liegen aus Deutschland gegenwärtig keine aktuellen Verzehrdaten vor. Im EFSA-Modell, das Verzehrdaten aus diversen Mitgliedsstaaten der EU sowie aus verschiedenen WHO-Regionen beinhaltet, wurde die kritische Verzehrmenge für Wildpilze bei Erwachsenen für Frauen aus den Niederlanden berichtet. Die resultierende DEET-Exposition für Erwachsene auf Basis dieser Verzehrmenge beträgt 0,0053 mg/kg KG/Tag.

<sup>1</sup> [http://www.umwelt.nrw.de/ministerium/presse/presse\\_aktuell/presse090724.php](http://www.umwelt.nrw.de/ministerium/presse/presse_aktuell/presse090724.php)

<sup>2</sup> Banasiak et al, Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 48 (2005) 84-98  
[http://www.bfr.bund.de/cm/218/bfr\\_modell\\_zur\\_berechnung\\_der\\_aufnahme\\_von\\_pflanzenschutzmittel\\_rueckstaenden.zip](http://www.bfr.bund.de/cm/218/bfr_modell_zur_berechnung_der_aufnahme_von_pflanzenschutzmittel_rueckstaenden.zip)

<sup>3</sup> [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/General/calculation\\_acutechronic\\_rev2.xls?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/General/calculation_acutechronic_rev2.xls?ssbinary=true)

**Expositionsschätzung für Erwachsene (mittl. Körpergewicht 63 kg) auf Basis des EFSA-Modells**

Lebensmittel	gewähltes Perzentil	Verzehrs- menge (g)	Rückstand (mg/kg)	Variabili- tätsfaktor	Fall	Aufnahme (mg/kg KG/Tag)
Wildpilze	97,5	333,0	1,0	1	1	0,0053

**3.4 Gesundheitliche Risikobewertung**

Für die im Rahmen der Expositionsschätzung ermittelten Aufnahmemengen ergibt sich zum kritischen NOAEL von 75 mg/kg KG/Tag ein MOS von 41667 (Kinder) bzw. 14151 (Erwachsene). Der geforderte MOS von mindestens 100 wird weit übertroffen.

Im Ergebnis der gesundheitlichen Risikocharakterisierung ist somit der Verzehr von Pfifferlingen mit Rückständen von bis zu 1 mg DEET/kg Pilze aus gesundheitlicher Sicht als unbedenklich einzustufen.