

## **Gesundheitliche Risiken bei der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln, die Kresoxim-methyl enthalten**

Stellungnahme des BgVV vom 22. Mai 2002

Laut einer im Sonderheft "Essen, Trinken und Genießen 2002" veröffentlichten Untersuchung, die im Auftrag des "ÖKO-TEST"-Magazins durchgeführt und publiziert worden ist, wurden in spanischen Erdbeeren in 3 untersuchten Proben Rückstandswerte von 0,11 bis 0,12 mg/kg gefunden, womit die erlaubte Höchstmenge für Kresoxim-methyl von 0,05 mg/kg überschritten ist (Höchstmenge für "andere pflanzliche Lebensmittel" lt. Rückstandshöchstmengenverordnung in der Fassung vom 04.12.01). Im übrigen wurde mit der Richtlinie 2002/23/EG vom 26. Febr. 2002 (Abl. L 64 vom 7.3.2002) eine Höchstmenge von 0,2 mg/kg für Erdbeeren auf der Grundlage neuer Zulassungen und Rückstandsdaten in der EG festgesetzt, die in Kürze in nationales Recht umgesetzt wird.

Höchstmengen für die verschiedenen Anbaukulturen werden entsprechend den bei Einhaltung der Regeln einer "Guten landwirtschaftlichen Praxis" erforderlichen Mindestaufwandmengen festgelegt, dürfen aber in keinem Fall zu einer Überschreitung der toxikologischen Grenzwerte führen. Diese wiederum sind von den zuständigen wissenschaftlichen Behörden, in Deutschland vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, im Falle des Kresoxim-methyl aber auch von der EG und der Weltgesundheitsorganisation WHO, aus den im Pflanzenschutzgesetz bzw. den entsprechenden Regelungen der EG vorgeschriebenen toxikologischen Studien abgeleitet worden. Da es sich dabei in der Regel um Tierversuche handelt, wird zur Übertragung der Werte vom Tier auf den Menschen sowie aufgrund der Heterogenität der Gesamtbevölkerung unter besonderen Berücksichtigung einer möglicherweise höheren Empfindlichkeit etwa von Kindern, älteren Menschen oder schwangeren Frauen ein Sicherheitsfaktor von mindestens 100 verwendet. Unter Anwendung dieses Sicherheitsfaktors wird aus der niedrigsten Dosis ohne Wirkung, wie sie an der empfindlichsten Tierart ermittelt worden ist, u.a. der für den Verbraucher besonders wichtige Grenzwert "Acceptable daily intake (ADI)" oder "Duldbare tägliche Aufnahme (DTA)" abgeleitet, also die Menge eines Pflanzenschutzmittelwirkstoffes, die zeitlebens täglich mit der Nahrung aufgenommen werden kann, ohne dass gesundheitliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Aufgrund des hohen Sicherheitsfaktors sind selbst kurzfristige Überschreitungen dieses Grenzwertes für die meisten Wirkstoffe nicht als bedenklich anzusehen.

Das insbesondere im Getreide, aber auch in einer Reihe anderer Kulturen angewandte Fungizid Kresoxim-methyl hat in einer Langzeitstudie an Ratten zur Entstehung von Tumoren der Leber geführt und wurde von dem zuständigen Gremium der EG dementsprechend als potentielles Kanzerogen eingestuft. Die Tumoren sind aber erst nach einer Behandlungsdauer von mehr als anderthalb Jahren und nur nach Verabreichung sehr hoher Konzentrationen im Futter aufgetreten, so dass der Abstand vom ADI zu diesen potentiell kanzerogenen Dosierungen den Sicherheitsfaktor von 100 noch erheblich übersteigt. Der Krebsentstehung durch Kresoxim-methyl liegt kein Eingriff in das genetische Material der Körperzellen zugrunde. Demzufolge ist von einer Wirkungsschwelle auszugehen, d.h. bei Expositionen unterhalb des Schwellenwertes sind keine krebserzeugenden Wirkungen zu erwarten.

Aus den obigen Erwägungen ergibt sich, dass bei sachgerechter und bestimmungsgemäßer Anwendung Kresoxim-methyl-haltiger Pflanzenschutzmittel schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Anwender oder Verbraucher mit hinreichender Sicherheit auszuschließen sind.

## **Anlage:**

### **Zusammenstellung der wesentlichen toxikologischen Informationen zu Kresoxim-methyl**

Der Wirkstoff Kresoxim-methyl (chem. Bezeichnung: Methyl (E)-2-methoxyimino-2-[2-(O-tolyloxymethyl)phenyl]azetat; chem. Gruppenzugehörigkeit: Strobilurine) wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Kresoxim-methyl wurde nach oraler Verabreichung (1x 50 und 500 mg/kg KG) an Ratten sehr rasch (max. Plasmaspiegel 0,5 - 1 Stunde nach Applikation) und zu etwa 63 % absorbiert, intensiv metabolisiert und innerhalb von 5 Tagen zu etwa 90 % ausgeschieden (9-28 % über den Urin, 67-81 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Magendarm-Trakt, Plasma, Leber und Nieren nachgewiesen.

Die Metabolisierung erfolgte durch Brückenspaltung und Ringhydroxylierung, Oxidation und Konjugation mit Glukuronsäure und Sulphat.

Kresoxim-methyl zeigte eine geringe akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): >5000 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Ratte): >2000 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte) >5.6 mg/l Luft (4 h). Nach der einmaligen Gabe wurden keine klinischen Symptome beobachtet.

Kresoxim-methyl erwies sich als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu funktionellen und morphologischen Veränderungen der Leber, die mit Körpergewichtsabnahme und Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Serum-Enzyme) verbunden waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt (NOAEL; no observed adverse effect level) wurde die Dosis von 36 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 800 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Kresoxim-methyl bei Mäusen. In den Studien an Ratten wurde nur bei den Tieren in den beiden höchsten Dosisgruppen von 400 und 800 mg/kg Körpergewicht (entspricht einer Konzentration von 8000 und 16000 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren in Verbindung mit einer Organschädigung beobachtet. Gezielte Untersuchungen zum Mechanismus zeigten, daß nur organschädigende Konzentrationen zur Tumorentstehung (Tumor-Promotion) führten. Eine Dosis von 36 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 800 mg/kg im Futter) führte weder zu einer Leberschädigung noch zu einer gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Inzidenz von Lebertumoren.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben

keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Die klinischen und pathologischen Befunde zeigten keine Hinweise auf Neurotoxizität.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Kresoxim-methyl ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Grenzwerte:

ADI-Wert (WHO, 1998): 0.4 mg/kg Körpergewicht  
(abgeleitet aus dem NOAEL in der Langzeitstudie an Ratten)

DTA-Wert (BgVV, 1998): 0.4 mg/kg Körpergewicht  
(abgeleitet aus dem NOAEL in der Langzeitstudie an Ratten)