

Keine akute Gesundheitsgefährdung durch Formetanat in Erdbeeren

Stellungnahme Nr. 021/2008 des BfR vom 7. Mai 2008

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde im April über das Ergebnis einer Untersuchung zur Pestizidbelastung von Erdbeeren informiert. In einer Probe wurden Rückstände des Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffes Formetanat in Höhe von 0,37 Milligramm pro Kilogramm Erdbeeren nachgewiesen. Bei Kindern führt dieser Wert unter Verwendung der Daten aus der VELS-Studie¹ zu einer geschätzten Aufnahmemenge von 0,0058 mg Formetanat je Kilogramm Körpergewicht und damit zu einer Überschreitung der akuten Referenzdosis (Acute Reference Dose, ARfD) für den Wirkstoff von 0,005 mg je Kilogramm Körpergewicht um 15 %. Das BfR hat eine Risikobewertung vorgenommen, die ergeben hat, dass eine akute Gesundheitsgefährdung von Kindern durch Erdbeeren mit Formetanat-Rückständen von 0,37 mg/kg auszuschließen ist.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde am 16. April 2008 über das Ergebnis einer Untersuchung zur Pestizidbelastung von Erdbeeren informiert, in der in einer Probe Rückstände des Wirkstoffes Formetanat in Höhe von 0,37 mg/kg nachgewiesen wurden. Die vorgenannte Rückstandsmenge führt bei Kindern unter Verwendung der Verzehrdaten aus der VELS-Studie zu einer Überschreitung der akuten Referenzdosis (ARfD) für Formetanat von 0,005 mg/kg Körpergewicht um 15 %.

Das BfR hat daher eine Risikobewertung auf Basis der geschätzten Exposition vorgenommen.

2 Ergebnis

Bei einer Überschreitung der akuten Referenzdosis (ARfD) um 15 % besteht zwischen der Dosis, bei der im Tierversuch keine erkennbaren schädlichen Wirkungen auftreten (No observed adverse effect level, NOAEL), und der geschätzten Formetanat-Aufnahmemenge von Kindern (0,0058 mg/kg Körpergewicht) ein Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MOS) von etwa 87. Der NOAEL liegt für Formetanat bei 0,5 mg je kg Körpergewicht.

Für Wirkstoffe wie Formetanat, deren akute Toxizität auf einer sehr schnell reversiblen Cholinesterase-Hemmung beruht, die nach Verabreichung per Magensonde eher von der Maximalkonzentration im Blut (C_{max}) als von der bioverfügbaren Dosis (AUC) abhängt, kann der üblicherweise verwendete Sicherheitsfaktor von 10 für die Interspezies-Differenzen auf 5 reduziert werden.

Daraus ergibt sich nach den international gebräuchlichen Bewertungskonzepten, dass ein MOS von 50 für die akute Risikobewertung von Formetanat als ausreichend anzusehen ist. Somit ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine akute Gesundheitsgefährdung für Kinder durch Erdbeeren mit Formetanat-Rückständen von 0,37 mg/kg praktisch ausgeschlossen.

¹ Die „Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln“ (VELS) wurde im Juni 2001 begonnen und im September 2002 abgeschlossen. (http://www.bfr.bund.de/cm/218/bfr_entwickelt_neues_verzehrsmodell_fuer_kinder.pdf).

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Formetanat (chem. Bezeichnung: 3-Dimethylaminomethylenaminophenyl-methylcarbamat; IUPAC) ist ein Pflanzenschutzmittel-Wirkstoff mit akariziden und insektiziden Eigenschaften, der bevorzugt in Zierpflanzen, Obst, Gemüse und Zitrusfrüchten angewendet wird. Formetanat wurde von der Europäischen Kommission mit der Richtlinie 2007/5/EG vom 7. Februar 2007 in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln aufgenommen.

In Deutschland sind derzeit keine formetanathaltigen Pflanzenschutzmittel zugelassen.

3.1.1 Toxikologie des Wirkstoffs

Die primäre toxikologische Wirkung von Formetanat beruht auf einer Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase im Nervensystem. Typische Symptome einer Vergiftung sind u. a. Tränen- und Speichelfluss, erhöhte Bronchialsekretion, Pupillenverengung, Erbrechen, Durchfall und Muskelzuckungen; Todesursache ist meist eine zentrale Atemlähmung.

Formetanat wurde nach oraler Verabreichung an Ratten nahezu vollständig absorbiert und innerhalb von 24 Stunden zu über 85 % ausgeschieden. Die höchsten Rückstände wurden drei Tage nach der Verabreichung im Gastrointestinaltrakt und der Leber nachgewiesen; es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Formetanat wurde praktisch vollständig metabolisiert; die wichtigsten Biotransformationsreaktionen bestanden in der Abspaltung der Methyl-Carbamat-Gruppe, dem Bruch der C-N-Bindung, Deformylierung und Konjugation.

Nach einmaliger oraler oder inhalativer Verabreichung zeigte Formetanat eine sehr hohe Toxizität, die orale LD₅₀ lag bei Ratten, Mäusen und Hunden bei 18-21 mg/kg Körpergewicht (KG). Todesfälle traten innerhalb von 10 Minuten bis etwa 2 Stunden nach der Verabreichung auf, die klinischen Symptome umfassten Tremor, Speichelfluss, Krämpfe, Muskelschwäche und Erbrechen. Formetanat zeigte eine geringe akute dermale Toxizität und keine haut- oder augenreizenden, aber hautsensibilisierende Eigenschaften.

In Studien mit wiederholter oraler Verabreichung an Ratten und Hunde wurden die oben beschriebenen akuten klinischen Symptome, eine Hemmung der Cholinesterase-Aktivität (in Plasma, Erythrozyten, Gehirn) und eine verminderte Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme festgestellt. Als LOAEL (lowest observed adverse effect level; niedrigste Dosis mit erkennbarer schädlicher Wirkung) wurde 1,75 mg/kg KG/Tag in der 1-Jahr-Studie an Hunden ermittelt, während der NOAEL (no observed adverse effect level; Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung) 0,4 mg/kg KG/Tag betrug.

Die Tests auf Mutagenität und Klastogenität in Säugerzellen zeigten in zytotoxischen Konzentrationsbereichen positive Ergebnisse, während die Untersuchungen zur Mutagenität in Bakterien, Klastogenität im Knochenmark von Mäusen, unplanmäßigen DNA-Synthese (UDS-Test) in Leberzellen von Ratten und in kultivierten Säugerzellen sowie zu strukturellen Chromosomenaberrationen in Spermato gonien von Mäusen negative Ergebnisse lieferten. Insgesamt ergaben die durchgeführten Untersuchungen keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffs.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffs.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festgestellt. Die Nachkommen zeigten bei einer Dosis von 23 mg/kg KG/Tag (250 mg/kg Futter) eine Erniedrigung des Körpergewichts, der Körpergewichtszunahme und der Überlebensrate (bis Tag 4 nach der Geburt). Die Effekte auf die Nachkommen wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch bei den Elterntieren zu Vergiftungserscheinungen (Cholinesterase-Hemmung in Blut und Gehirn, verringerte Körpergewichtszunahme) führte.

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität und Teratogenität) an Ratten und Kaninchen ergaben bis zur jeweils höchsten geprüften Dosis (Ratten: 5 mg/kg KG/Tag; Kaninchen: 30 mg/kg KG/Tag) keine schädlichen Wirkungen auf die Nachkommen. Bei den Muttertieren traten ab 3 bzw. 15 mg/kg KG/Tag Anzeichen toxischer Effekte (akute klinische Symptome, erniedrigte Körpergewichtszunahme, verringerte Futtermittelaufnahme) auf; die Dosis ohne schädliche Wirkung betrug 1 bzw. 5 mg/kg KG/Tag (Ratte bzw. Kaninchen).

In einer Studie zur akuten Neurotoxizität an Ratten hemmte eine Einzel-Dosis von 1 mg/kg KG die Acetylcholinesterase-Aktivität im Gehirn (um 34-45 %), bei 10 mg/kg KG traten außerdem akute klinische Symptome auf; der NOAEL betrug 0,1 mg/kg KG. In einer Studie zur subchronischen Neurotoxizität an Ratten wurden bis zur höchsten geprüften Dosis von 18 mg/kg KG/Tag (300 mg/kg Futter) keine neurotoxischen Wirkungen beobachtet. Dieses Ergebnis lässt sich durch die kinetischen Unterschiede zwischen einer Bolus-Gabe (akute Studie) und einer kontinuierlichen Gabe mit dem Futter (subchronische Studie) sowie den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten erklären. Eine Studie an Hühnern ergab keine Anhaltspunkte für die Auslösung von verzögerter peripherer Neuropathie durch Formetanat bis zur höchsten geprüften Dosis von 23,7 mg/kg KG/Tag.

In einer Studie zum Zeitverlauf der Cholinesterase-Hemmung an weiblichen Ratten war die Enzymaktivität im Gehirn eine Stunde nach Gabe einer Einzel-Dosis von 2 bzw. 10 mg/kg KG um 41 % bzw. 61 % gehemmt; eine Dosis von 0,5 mg/kg KG war ohne entsprechenden Effekt. Nach Gabe einer Einzel-Dosis von 2 mg/kg KG war die Hemmung bereits nach 3 Stunden vollständig reversibel.

Die neurotoxische Wirkung von Formetanat konnte bei Ratten durch die Gabe von Atropin aufgehoben werden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen in Betrieben zur Herstellung und Formulierung des Wirkstoffs ergaben keine Hinweise auf erhöhte gesundheitliche Risiken durch Formetanat.

Nachfolgend sind die aus den vorgelegten Studien abgeleiteten toxikologischen Grenzwerte aufgeführt:

Bezeichnung	Wert	Studie/Tierart	Sicherheitsfaktor
ADI ²	0,004 mg/kg KG	1-Jahresstudie/Hund	100
ARfD	0,005 mg/kg KG	Akute AChE-Kinetik-Studie/Ratte	100

² Acceptable daily intake

In Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG zur Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe ist Formetanat mit folgender Kennzeichnung für toxische Wirkungen aufgeführt:

T+	(Sehr giftig)
R26/28	(Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken)
R43	(Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich)

3.1.2 Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge

In einer dem BfR gemeldeten Erdbeer-Probe wurden Rückstände des Wirkstoffs Formetanat in Höhe von 0,37 mg/kg nachgewiesen.

Die bewertungsrelevante Verzehrsmenge für Erdbeeren wurde im Rahmen der VELS-Studie an zwei- bis unter fünfjährigen Kindern (mittleres Körpergewicht 16,15 kg) ermittelt [1]. Für die einmalige Aufnahme roher Erdbeeren (97,5tes Perzentil der Verzehrsmengen aus der Studie) wurde eine Verzehrsmenge von 251,8 g abgeleitet (large portion). Der Verzehr dieser Menge Erdbeeren mit einem Formetanat-Rückstand von 0,37 mg/kg führt zu einer Aufnahme von 0,0058 mg Formetanat/kg KG und damit zu einer Überschreitung der ARfD (0,005 mg/kg KG). Die Ausschöpfung beträgt 115 %.

3.1.3 Festsetzung eines neuen Rückstand-Höchstgehaltes für Formetanat in Erdbeeren

Die geltende deutsche Rückstands-Höchstmenge von 1 mg/kg für Formetanat in Erdbeeren datiert aus dem Jahr 1999 [2]. Zu dieser Zeit war das Konzept der akuten Risikobewertung für Verbraucher noch in der Entwicklung, eine ARfD fand demnach noch keine Berücksichtigung. Im Rahmen der 2007 erfolgten Aufnahme von Formetanat in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG [3] wurde eine ARfD von 0,005 mg/kg Körpergewicht abgeleitet. Unter Bezugnahme auf die genannte ARfD hat der berichterstattende Mitgliedstaat Italien in Vorbereitung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) 396/2005 die bestehenden Höchstmengen für Formetanat überprüft. Für Erdbeeren wurde 0,3 mg/kg als neuer und nach gegenwärtigem Kenntnisstand sicherer Höchstgehalt vorgeschlagen. Dieser Höchstgehalt wurde bereits mit der Verordnung (EG) 149/2008 verabschiedet und wird zum 1. September 2008 in Kraft treten.

3.1.4 Gesundheitliche Bewertung

Für die Bewertung einer potenziellen gesundheitlichen Schädigung ist der Margin of Safety (MOS) von Bedeutung, d.h. der Quotient aus der Dosis ohne erkennbare schädliche Wirkung (NOAEL) und der aufgenommenen Rückstandsmenge nach dem entsprechenden Verzehrmodell.

Die ARfD für Formetanat wurde im EU-Bewertungsverfahren mit einem Sicherheitsfaktor von 100 abgeleitet, um zwischen dem NOAEL im Tierversuch und der geschätzten maximalen Exposition des Verbrauchers einen MOS von mindestens 100 zu gewährleisten. Der Sicherheitsfaktor von 100 setzt sich aus zwei Teilfaktoren von jeweils 10 zusammen, die bei der Extrapolation von tierexperimentell ermittelten Daten auf die Situation beim Menschen für die Interspezies- und die Intraspezies-Differenzen zu veranschlagen sind.

Bei einer Überschreitung der ARfD um 15 % besteht zwischen dem verwendeten NOAEL (0,5 mg/kg Körpergewicht) für eine bereits nach 3 Stunden reversible Cholinesterase-Hemmung im Gehirn und der geschätzten Exposition von Kindern (0,0058 mg/kg Körpergewicht) ein MOS von etwa 87, während zu dem NOAEL für akute klinische Symptome (1 mg/kg Körpergewicht) ein MOS von mehr als 170 besteht.

Für Wirkstoffe wie Formetanat, deren akute Toxizität auf einer sehr schnell reversiblen Cholinesterase-Hemmung beruht, die nach Bolus-Gabe eher von der Maximalkonzentration im Blut (C_{max}) als von der bioverfügbaren Dosis (AUC) abhängt, kann der üblicherweise verwendete Faktor von 10 für die Interspezies-Differenzen auf 5 reduziert werden [4]. Für die Abhängigkeit der Effekte von C_{max} spricht auch, dass in einer subchronischen Studie mit Verabreichung von Formetanat im Futter bis zur höchsten geprüften Dosis von 18 mg/kg KG/Tag keine neurotoxischen Wirkungen beobachtet wurden. Dieses Ergebnis lässt sich durch die kinetischen Unterschiede zwischen einer Bolus-Gabe und einer kontinuierlichen Gabe mit dem Futter erklären.

Daraus ergibt sich nach den international gebräuchlichen Bewertungskonzepten, dass auf Basis der toxikologischen Eigenschaften und der beobachteten Effekte von Formetanat ein MOS von 50 für die akute Risikobewertung von Formetanat als ausreichend anzusehen ist.

Somit ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine akute Gesundheitsgefährdung für Kinder durch Erdbeerproben mit 0,37 mg/kg Formetanat auszuschließen.

4 Referenzen

- [1] Banasiak, U., Heseke, H., Sieke, C., Sommerfeld, C. und Vohmann, C. (2005) Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 48:84-98.
- [2] Neufassung der Rückstands-Höchstmengenverordnung, Bundesgesetzblatt Teil 1, Nr. 49, S. 2083-2141 vom 5. November 1999
- [3] Richtlinie 2007/5/EG der Kommission vom 07. Februar 2007 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Captan, Folpet, Formetanat und Methiocarb, ABl. vom 8. Februar 2007, Nr. L 35 S. 11
- [4] Renwick, A.G. The use of safety or uncertainty factors in the setting of acute reference doses. Food Additives and Contaminants, 17: 627-635, 2000