

## **Keine akute Gesundheitsgefährdung durch Rückstände von Pestiziden in Trauben**

Stellungnahme Nr. 044/2008 des BfR vom 26. November 2008

Die Umweltschutzorganisation Greenpeace hat Analysenergebnisse zum Gehalt von Pestizidrückständen in Trauben vorgelegt. Es waren insgesamt 124 Traubenproben aus Supermärkten untersucht worden. Nach Berechnungen von Greenpeace war bei einer Probe die akute Referenzdosis (ARfD) für den Wirkstoff Procymidon überschritten. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass eine Gesundheitsgefährdung für Verbraucher bestehen könnte. Denn die akute Referenzdosis gibt die Menge einer Substanz an, die mit einer Mahlzeit oder innerhalb eines Tages ohne ein gesundheitliches Risiko aufgenommen werden kann. Bei allen anderen Proben war dieser gesundheitliche Grenzwert nicht überschritten. Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gebeten, die vorgelegten Daten gesundheitlich zu bewerten.

Das BfR kommt in seiner toxikologischen Bewertung zu einem anderen Ergebnis als Greenpeace. Greenpeace hat in einer Probe Tafeltrauben einen Rückstand des Wirkstoffes Procymidon in einer Konzentration von 1,2 mg/kg nachgewiesen. Zur Berechnung des gesundheitlichen Risikos hat die Organisation die von der EU verwendete akute Referenzdosis von 0,035 Milligramm je Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG) und die deutschen Verzehrdaten für Kleinkinder zu Grunde gelegt. Danach kommt die Organisation zu einer Überschreitung der akuten Referenzdosis um ein Vielfaches und leitet daraus eine akute Gesundheitsgefährdung für Kinder und Erwachsene ab. Aus Sicht des BfR ist die Greenpeace-Berechnung toxikologisch jedoch nicht begründet. Denn die ARfD der EU stützt sich auf einen entwicklungstoxikologischen Effekt, der bei einer einmaligen Aufnahme nicht zu erwarten ist. Zudem müssten bei einem entwicklungstoxikologischen Effekt die Verzehrdaten von Frauen in gebärfähigem Alter anstatt der von Kindern herangezogen werden.

Das BfR hat zur toxikologischen Bewertung des Analysenergebnisses von Greenpeace die von der Weltgesundheitsorganisation abgeleitete akute Referenzdosis von 0,1 mg/kg KG herangezogen. Diese stützt sich auf einen Effekt, der möglicherweise bereits durch eine einmalige Dosis ausgelöst werden kann. Zudem hat das BfR alle in der EU zur Verfügung stehenden Verzehrdaten bei seiner Gesundheitsbewertung herangezogen. Das BfR-Bewertungsergebnis zeigt deutlich, dass weder für Kinder noch für andere Bevölkerungsgruppen eine gesundheitliche Gefährdung durch den Verzehr von Trauben mit den von Greenpeace beschriebenen Procymidon-Rückständen in Höhe von 1,2 mg/kg besteht. Gleichwohl sieht das Bundesinstitut die Notwendigkeit, die Rückstands-Höchstgehalte für Pestizide so niedrig wie möglich anzusetzen. Der derzeit gültige Wert für Procymidon in Trauben wird gegenwärtig von der EU überprüft.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Die Umweltorganisation Greenpeace hat am 24. November 2008 Ergebnisse einer Untersuchung zur Pestizidbelastung von Tafeltrauben veröffentlicht (Greenpeace, 2008) und daraus den Schluss gezogen, dass bei einer Probe der Rückstandsgehalt des Fungizides Procymidon so hoch sei, dass eine akute Gesundheitsgefährdung der Verbraucher bestehe. Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz hat aus diesem Anlass das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gebeten, die vorgelegten Daten gesundheitlich zu bewerten. Die Trauben wurden in Deutschland, Frankreich, Italien, den Niederlanden und in Ungarn vermarktet. Bei einer der insgesamt 124 untersuchten Traubenproben

ben wurde die akute Referenzdosis (ARfD) überschritten. In dieser Probe wurde ein Rückstand des Wirkstoffes Procymidon in einer Konzentration von 1,2 mg/kg nachgewiesen. Auf Basis der Verzehrdaten für Kleinkinder aus der VELs-Studie (Banasiak u. a., 2005) sowie der von der EU verwendeten akuten Referenzdosis (ARfD) von 0,035 mg/kg Körpergewicht (KG) hat Greenpeace eine Ausschöpfung dieses gesundheitlichen Grenzwertes von 224,5 % errechnet und daraus eine akute Gesundheitsgefährdung für Kinder und Erwachsene abgeleitet.

Da eine Überschreitung der ARfD ein Indiz für eine Gesundheitsgefährdung darstellt, hat das BfR eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das Tafeltrauben mit einem Rückstand von 1,2 mg/kg Procymidon für Verbraucher möglicherweise haben könnten, vorgenommen.

## 2 Ergebnis

Das BfR hat für die gesundheitliche Bewertung die von der WHO abgeleitete ARfD von 0,1 mg/kg KG herangezogen, da die von der EU festgelegte ARfD von 0,035 mg/kg KG auf einem Effekt basiert, der nicht durch einmalige Exposition ausgelöst werden kann.

Nach Abschätzung der Exposition für alle in der EU z. Z. verfügbaren Verzehrdaten zur Ermittlung der Kurzzeitaufnahme besteht weder für Kinder noch für Erwachsene ein gesundheitliches Risiko durch den Verzehr von Tafeltrauben mit einem Rückstand von 1,2 mg/kg Procymidon.

## 3 Begründung

### 3.1 Risikobewertung

Procymidon (chem. Bezeichnung: N-(3,5-dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboximide; IUPAC; CAS No. 32809-16-8) ist ein Pflanzenschutzmittel-Wirkstoff mit fungiziden Eigenschaften, der bevorzugt im Obstbau, im Gemüsebau und im Weinbau eingesetzt wird. Procymidon wurde mit der Richtlinie 2006/132/EG vom 11. Dezember 2006 für einen von 1. Januar 2007 bis zum 30. Juni 2008 befristeten Zeitraum in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen. In Deutschland sind keine Procymidon-haltigen Pflanzenschutzmittel zur Anwendung zugelassen.

#### 3.1.1 Toxikologie des Wirkstoffs

Procymidon wurde bei Ratten nach oraler Gabe zu mehr als 80 % absorbiert und rasch in verschiedene Organe verteilt; die höchsten Rückstände wurden im Fettgewebe gefunden. Der Wirkstoff wurde umfassend metabolisiert, hauptsächlich durch Oxidation der Methylgruppen zu Hydroxymethyl- oder Carbonsäurederivaten, Spaltung des Imids, Hydroxylierung und Konjugation mit Glucuronsäure. Die Ausscheidung erfolgte zu über 80 % innerhalb von 24 Stunden, hauptsächlich über den Urin.

Procymidon zeigte nach akuter oraler oder dermalen Verabreichung an Ratten eine geringe Toxizität (LD<sub>50</sub> >5000 mg/kg Körpergewicht, KG) und keine hautreizenden, augenreizenden oder hautsensibilisierenden Eigenschaften.

In subchronischen Studien an Mäusen, Ratten und Hunden wurden vor allem Wirkungen auf die Leber (erhöhtes Lebergewicht, Leberzell-Hyperplasie) sowie Hodenatrophie bei Mäusen sowie Erbrechen und Durchfall bei Hunden beobachtet. In einer 6-Monate-Studie an Ratten betrug der NOAEL (no observed adverse effect level; Dosis ohne erkennbare schädliche

Wirkung) 7,5 mg/kg KG/Tag (EU, 2007) bzw. 25 mg/kg KG/Tag (WHO, 2007), während in einer 6-Monate-Studie an Mäusen ein NOAEL von 37 mg/kg KG/Tag und in den 6-Monate- bzw. 1-Jahr-Studien an Hunden ein NOAEL von 100 mg/kg KG/Tag ermittelt wurde (WHO, 2007).

*In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern erbrachten insgesamt keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften von Procymidon.

Die Prüfung auf chronische Toxizität und krebserzeugende Eigenschaften erfolgte in Langzeit-Tierversuchen an Ratten und Mäusen; Zielorgane waren Leber (Ratte, Maus), Hoden und Ovarien (Ratte). In der Studie an Ratten wurden erhöhte Inzidenzen von Leydigzell-Tumoren festgestellt. Der NOAEL für chronische Effekte an Ratten betrug 4,6 mg/kg KG/Tag (EU, 2007) bzw. 14 mg/kg KG/Tag (WHO, 2007) und für kanzerogene Effekte 14 mg/kg KG/Tag. In der Studie an Mäusen traten erhöhte Inzidenzen von Leberzell-Tumoren auf; der NOAEL für chronische Effekte betrug 15 mg/kg KG/Tag und für kanzerogene Effekte 46 mg/kg KG/Tag.

In einer 2-Generationenstudie zur Reproduktionstoxizität an Ratten bewirkte die höchste geprüfte Dosis von etwa 38 mg/kg KG/Tag Infertilität der männlichen Nachkommen, die mit Fehlbildungen der Geschlechtsorgane (Hypospadie) und verringertem Anogenitalabstand einherging. Außerdem waren die Hoden-, Prostata- und Nebenhodengewichte der Nachkommen nach Dosierungen ab 12,5 mg/kg KG/Tag verändert. Der NOAEL für reproduktionstoxische Effekte betrug 12,5 mg/kg KG/Tag und für die Entwicklung der Nachkommen 2,5 mg/kg KG/Tag. In einer speziellen 1-Generationenstudie zur Abklärung der Effekte bei den männlichen Nachkommen wurden gleichartige Effekte wie in der 2-Generationenstudie beobachtet; der NOAEL für reproduktionstoxische Effekte und die Entwicklung der Nachkommen betrug 12,5 mg/kg KG/Tag.

In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Ratten (Behandlung an Tag 6-19 der Trächtigkeit) führten Dosierungen ab 125 mg/kg KG/Tag, die für die Muttertiere toxisch waren, zu schädlichen Effekten bei den männlichen Nachkommen (u. a. verringerter Anogenital-Abstand, Hypospadie, Kryptorchismus, Hodenatrophie). Ein leicht verringerter Anogenital-Abstand wurde bei einer Dosis von 12,5 mg/kg KG/Tag am Tag 20 der Trächtigkeit festgestellt, nicht jedoch, wenn die Nachkommen 1, 21 oder 45 Tage nach der Geburt untersucht wurden. Der NOAEL für maternaltoxische Effekte betrug 12,5 mg/kg KG/Tag und für die Entwicklung der Nachkommen 3,5 mg/kg KG/Tag (EU, 2007) bzw. 12,5 mg/kg KG/Tag (WHO, 2007).

In Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen hatten Dosierungen bis zu 1000 mg/kg KG/Tag keine teratogene (eine Missbildung hervorrufende) Wirkung, bewirkten aber eine verzögerte Ossifikation (Verknöcherung) des Brustbeins. Der NOAEL für entwicklungsstoxische Effekte betrug 750 mg/kg KG/Tag.

Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass Procymidon die Wirkung der männlichen Geschlechtshormone (Androgene) aufheben kann. Die antiandrogene Wirkung beruht auf einem kompetitiven Antagonismus an den Androgenrezeptoren.

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

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

#### EU, 2007

Bezeichnung	Wert	Studie/Tierart	Sicherheitsfaktor
ADI <sup>1</sup>	0,025 mg/kg KG	2-Generationen-Studie/Ratte	100
ARfD	0,035 mg/kg KG	Entwicklungstoxizitäts-Studie/Ratte	100

#### WHO, 2007

Bezeichnung	Wert	Studie/Tierart	Sicherheitsfaktor
ADI	0,1 mg/kg KG	1-/2-Generationen-Studie/Ratte und Entwicklungstoxizitäts-Studie/Ratte	100
ARfD	0,1 mg/kg KG	Entwicklungstoxizitäts-Studie/Ratte	100

### 3.1.2 Abschätzung der Kurzeitaufnahme

Eine der im Auftrag von Greenpeace überprüften 124 Proben von Tafeltrauben enthielt Procymidon-Rückstände in einer Konzentration von 1,2 mg/kg. Diesen Rückstand hat das BfR zur Ermittlung der Exposition mit den maximalen Verzehrdaten von Tafeltrauben verschiedener europäischer Bevölkerungsgruppen verrechnet, die in einem Bewertungsmodell der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA, 2007) zusammengefasst sind. Die deutsche VELS-Studie ist ebenfalls Bestandteil des EFSA-Modells. Im Folgenden wird auf die jeweils kritischste Verzehrsmenge Bezug genommen, die für Kinder bzw. für Erwachsene in diesem EFSA-Modell berichtet ist.

Wird die von der EU abgeleitete ARfD von 0,035 mg/kg KG für Procymidon zur Bewertung herangezogen, ist eine Berechnung der Exposition mit dem für Kleinkinder geltenden VELS-Modell nicht sinnvoll, da diese ARfD nur für Frauen in gebärfähigem Alter und nicht für Kinder relevant ist. Auf Basis der höchsten, für erwachsene Verbraucher berichteten Verzehrdaten (niederländische Erwachsene, KG 63 kg) wird die ARfD von 0,035 mg/kg KG um 9 % überschritten.

Auf Basis der vom BfR als besser begründet angesehenen ARfD der WHO von 0,1 mg/kg KG errechnet sich bei deutschen Kindern im Alter zwischen zwei und fünf Jahren (KG 16,15 kg) eine Ausschöpfung der ARfD von 78,6 %. Dies stellt, bezogen auf das Körpergewicht, die höchste Aufnahmemenge von Procymidon-Rückständen aller europäischen Bevölkerungsgruppen dar. Berücksichtigt man Verzehrdaten für Erwachsene, wird die höchste Ausschöpfungsrate mit 38 % bei Niederländern (KG 63 kg) ermittelt.

### 3.1.3 Rückstands-Höchstgehalte für Procymidon

Die in der Vergangenheit auf europäischer Basis festgesetzten Rückstands-Höchstgehalte des Wirkstoffs Procymidon wurden vorläufig in den Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 aufgenommen. Artikel 12 dieser Verordnung sieht vor, dass alle bereits in der Vergangenheit harmonisierten Höchstgehalte von Wirkstoffen innerhalb eines Jahres nach aktueller Bewertungsmethodik überprüft werden. Die Europäische Kommission hat im Vorgriff auf diese Überprüfung die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) beauftragt,

<sup>1</sup> ADI Acceptable daily intake

die bestehenden Höchstgehalte von Procymidon auf potenzielle gesundheitliche Risiken für die Verbraucher zu überprüfen. In ihrer Stellungnahme vom 15. September 2008 schlägt die EFSA vor, den Höchstgehalt von Procymidon in Tafeltrauben von jetzt 5 mg/kg auf die analytische Bestimmungsgrenze von 0,02 mg/kg abzusenken (EFSA, 2008). Die Umsetzung dieses Änderungsvorschlags in Europäisches Recht ist in Kürze zu erwarten.

### 3.1.4 Gesundheitliche Bewertung

Die ARfD von 0,035 mg/kg KG, die im Rahmen der EU-Wirkstoffprüfung gemäß Richtlinie 91/414/EWG abgeleitet wurde (EU, 2007), ist nach Auffassung des BfR wissenschaftlich anfechtbar da der zugrunde liegende NOAEL (3,5 mg/kg KG/Tag) einen toxikologischen Effekt (verringertes Anogenital-Abstand) betrifft, der nicht bereits bei einmaliger Aufnahme zu erwarten ist. Überdies wurde der Effekt bei der betreffenden Dosierung von 12,5 mg/kg KG/Tag nur am Tag 20 der Trächtigkeit nachgewiesen, nicht jedoch, wenn die Nachkommen 1, 21 oder 45 Tage nach der Geburt untersucht wurden, d.h. der Effekt ist während der postnatalen Entwicklung rasch reversibel.

Außerdem kann eine ARfD, die auf entwicklungstoxischen Effekten basiert, zu einer sachlich unzutreffenden akuten Risikobewertung für Kinder führen. In solchen Fällen sollte die Notwendigkeit der Ableitung einer zusätzlichen ARfD von einem nicht-entwicklungstoxischen Endpunkt geprüft werden. Da für Procymidon keine anderen als entwicklungstoxische Effekte für die Ableitung einer ARfD von Bedeutung sind (wie z.B. relevante toxische Wirkungen oder Mortalität nach einmaliger Exposition in einem Dosisbereich unterhalb von 500-1000 mg/kg KG), wäre eine akute Risikobewertung nur für Erwachsene, aber nicht für Kinder erforderlich.

Nach Auffassung des BfR ist die von der WHO (2007) abgeleitete ARfD von 0,1 mg/kg KG wissenschaftlich besser begründet, da der zugrunde liegende NOAEL (12,5 mg/kg KG/Tag) einen toxikologischen Effekt (Hypospadie) betrifft, der möglicherweise bereits durch eine einmalige Exposition ausgelöst werden kann.

Aus den o. g. Gründen wurde die von der WHO abgeleitete ARfD von 0,1 mg/kg KG für eine gesundheitliche Bewertung herangezogen. Nach Abschätzung der Exposition für alle in der EU zurzeit zur Verfügung stehenden Verzehrdaten besteht weder für Kinder noch für Erwachsene ein gesundheitliches Risiko durch den Verzehr von Tafeltrauben mit einem Rückstand von 1,2 mg/kg Procymidon. Gleichwohl hält es das BfR für sinnvoll, die Rückstands-Höchstgehalte für Pestizide in Lebensmitteln soweit wie möglich abzusenken und begrüßt daher den von der EFSA angestrebten neuen Rückstands-Höchstgehalt für Procymidon in Tafeltrauben von 0,02 mg/kg.

## 4 Referenzen

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.

EFSA, 2007. Reasoned opinion on the potential chronic and acute risks to consumers' health arising from proposed temporary EU MRLs according to Regulation (EC) No 396/2005 on maximum residue levels of pesticides in food and feed of plant and animal origin. 15 March 2007. [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753824\\_1178620776373.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753824_1178620776373.htm)

EFSA, 2008. Technical report of EFSA. Scientific opinion regarding certain MRLs of concern for the active substance procymidone. The EFSA Journal (2008) 165, 1-33.

EU (European Commission), 2007. Review report for the active substance procymidone. SANCO/4064/2001 final; 5 January 2007.

Greenpeace, 2008. Pestizide in Tafeltrauben 2008: Fünf EU-Länder im Vergleich. Greenpeace e.V. 11/2008.

WHO, 2007. Pesticide Residues in Food 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 18–27 September 2007; FAO Plant Production and Protection Paper 191; FAO 2007.