BfR
Bundesinstitut für Risikobewertung

Risikobewertung im Bereich der Pflanzenschutzmittel

Vera Ritz
in Vertretung von Johanna Kaltenhäuser
Bundesinstitut für Risikobewertung
Berlin

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG

Gesundheitliche Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln

1. Rechtliche Grundlagen
2. Verfahrensorganisation
3. Risikobewertung
4. Spezielle Aspekte
5. Zusammenfassung

1. Rechtliche Grundlagen

Die PSM-Bewertung erfolgt gemäß gesetzlicher Vorgaben:

- Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln (PSM-VO)
- Verordnung (EG) Nr. 396/2005 über Höchstgehalte an Pestizidrückständen (RHG-VO)
- Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (CLP-VO)
- In DE: Pflanzenschutzmittelgesetz (PflSchG)

1. Rechtliche Grundlagen

Pflanzenschutzmittel sind nach VO (EG) Nr. 1107/2009 Produkte, die aus Wirkstoffen, Safenern oder Synergisten bestehen oder diese enthalten und für folgende Zwecke bestimmt sind:

a) Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen zu schützen […]

b) in einer anderen Weise als Nährstoffe die Lebensvorgänge von Pflanzen zu beeinflussen (z. B. Wachstumsregler);

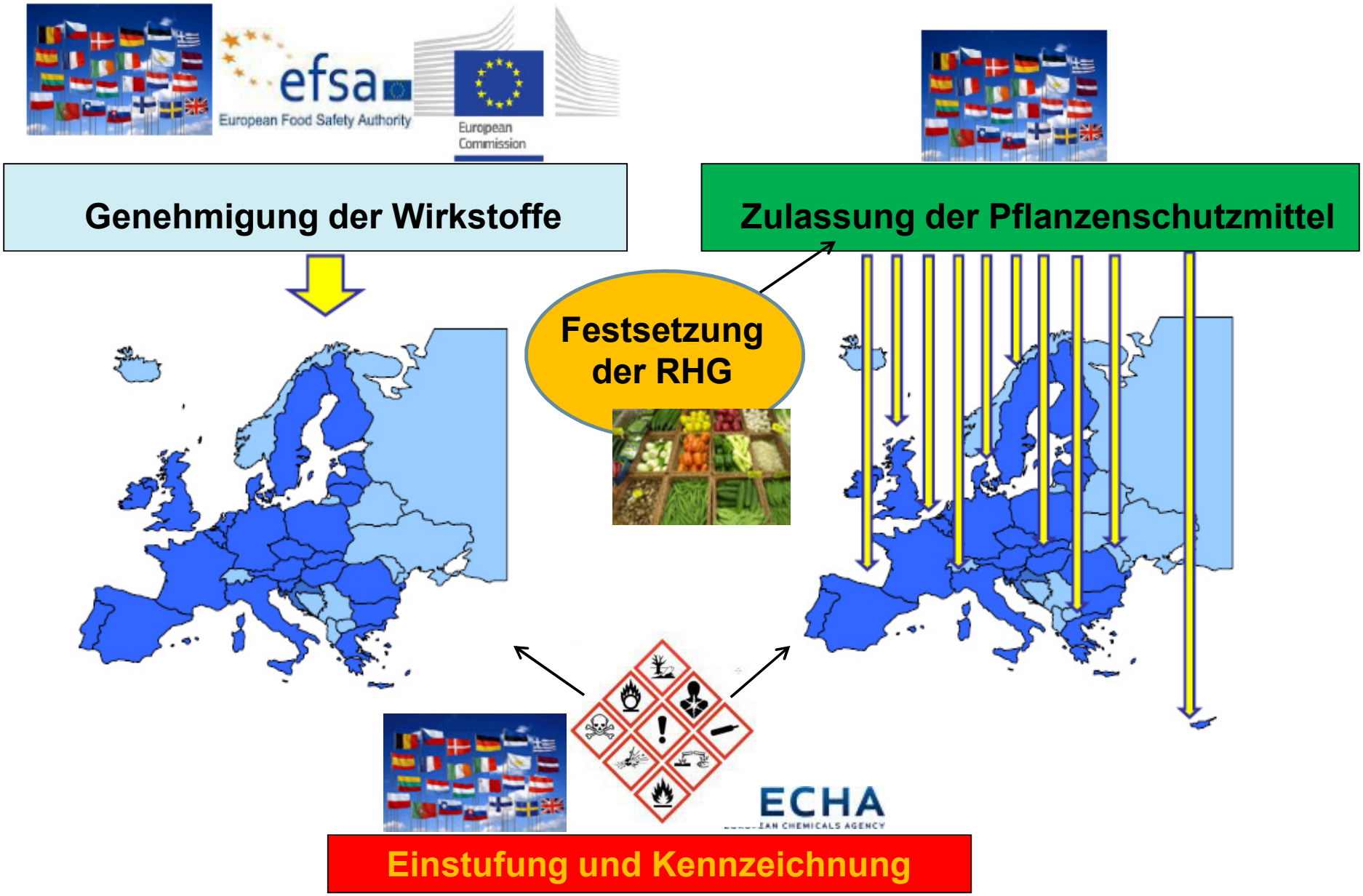
c) Pflanzenerzeugnisse zu konservieren […]

d) unerwünschte Pflanzen oder Pflanzenteile zu vernichten […]

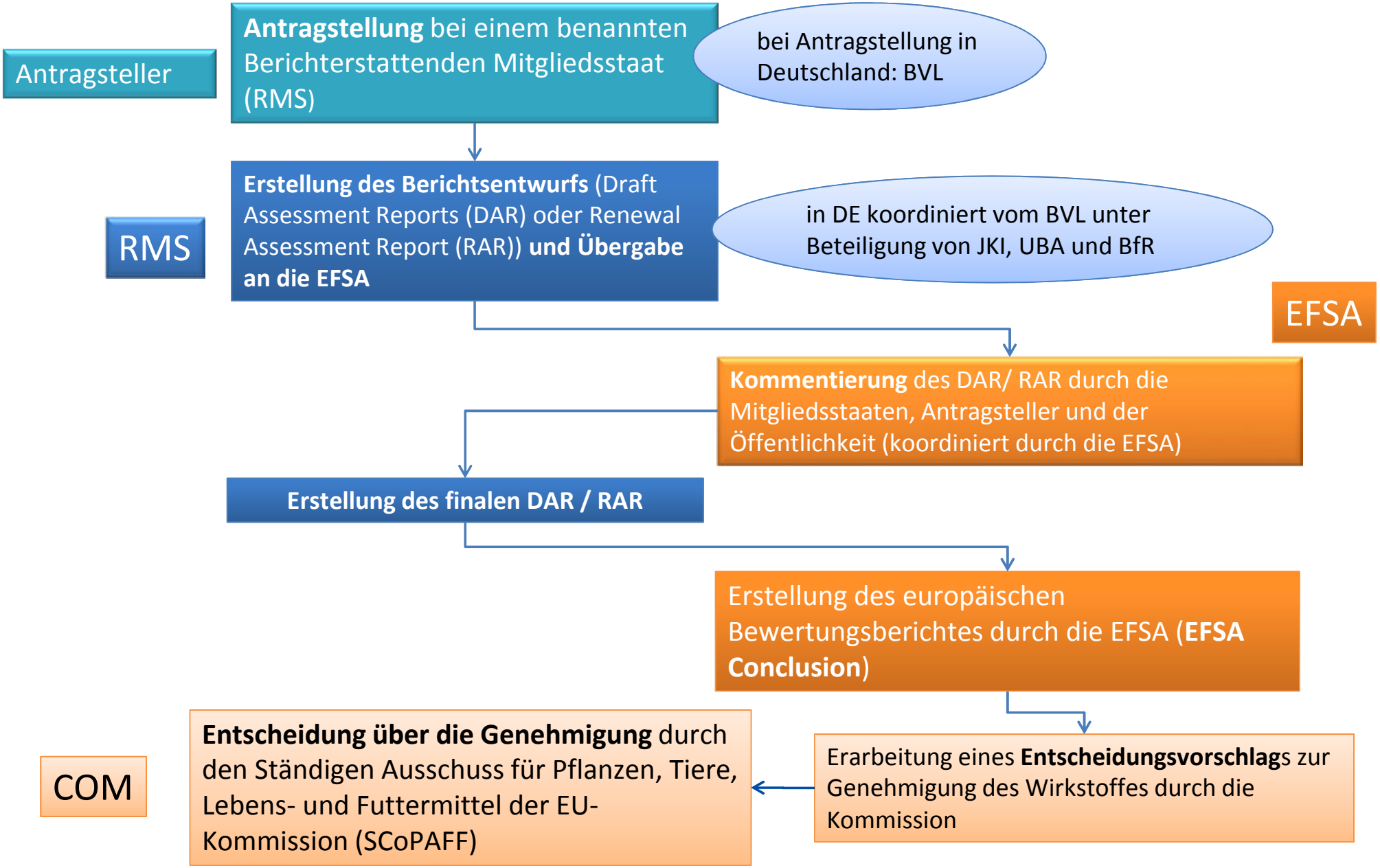
e) ein unerwünschtes Wachstum von Pflanzen zu hemmen […]

VO (EG) Nr. 1107/2009, Artikel 2 **Anwendungsbereich**

2. Verfahrensorganisation



2. Verfahrensorganisation - Wirkstoff-Genehmigung



2. Verfahrensorganisation - PSM-Zulassung

PSM müssen zugelassen werden, bevor sie angewendet werden dürfen.

- EU – Zonales Verfahren:

  Zentrale Zone, Nördliche Zone, Südliche Zone

- DE – Zuständige Behörden
  - Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) Risikomanagement
  - Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Bewertung der gesundheitlichen Risiken für Mensch und Tier (Nutztier)
  - Julius-Kühn-Institut (JKI) Bewertung der Wirksamkeit, Resistenzentwicklung
  - Umweltbundesamt (UBA) Bewertung der Umweltgefahren

2. Verfahrensorganisation - PSM-Zulassung

3. Risikobewertung - Bewertungsbereiche des BfR

Gefahrencharakterisierung

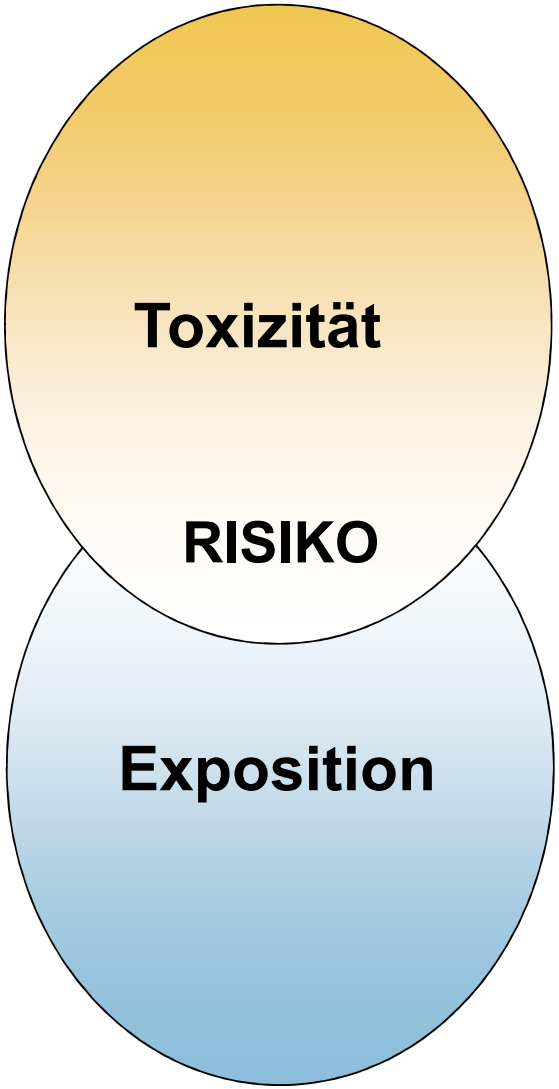
Toxikologie der Wirkstoffe und Präparate

Anwendungssicherheit

Exposition durch Ausbringung des Mittels

Sicherheit von Verbrauchern

Exposition über Rückstände in Lebensmitteln

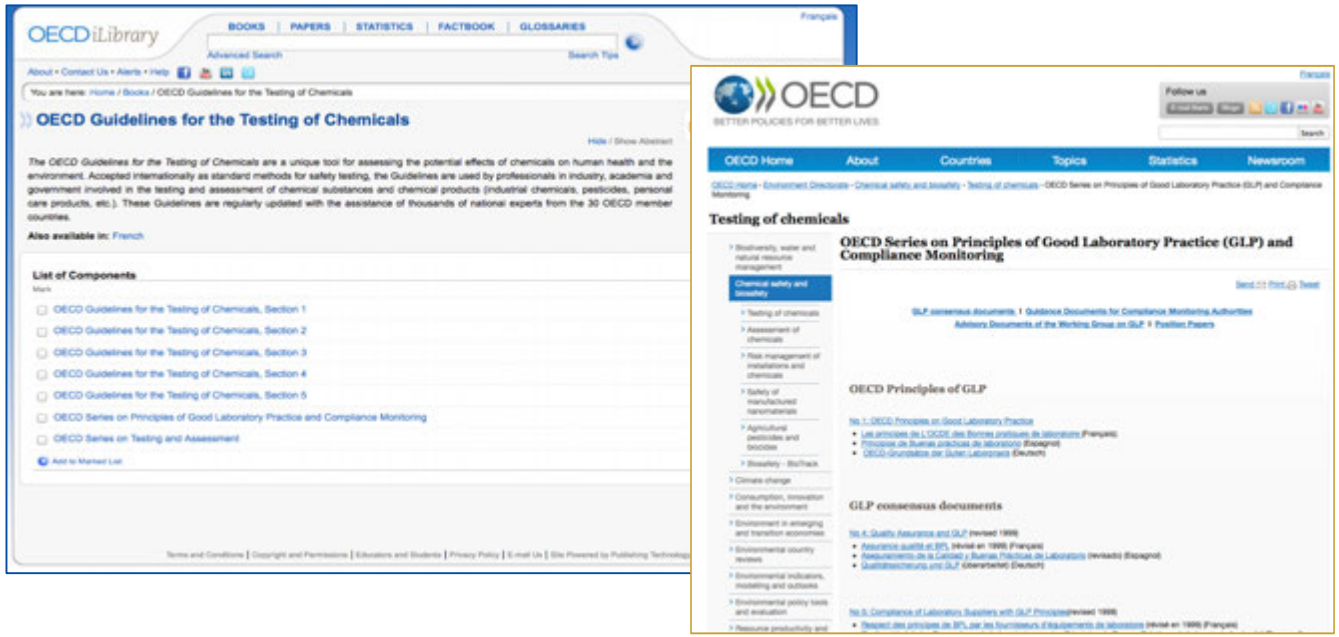


3. Risikobewertung - Datenanforderungen

- Generell:
  Umfangreiche Untersuchungen zur Charakterisierung der Stoffe und Präparate

- Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur der letzten 10 Jahre

- OECD Test Guidelines - International abgestimmte Prüfmethoden



- Untersuchungen nach Guter Laborpraxis (GLP)

3. Risikobewertung - Wirkstofftoxikologie

Toxikologische Datenanforderungen für Wirkstoffe

geregelt in VO (EU) 283/2013

- **Toxikokinetik und Metabolismus**
- **Akute Toxizität**
- **Haut- und Augenreizung**
- **Hautsensibilisierung**
- **Subakute /subchronische Toxizität**
- **„CMR“-Eigenschaften:**
  - C: Kanzerogenität
  - M: Mutagenität
  - R: Reproduktionstoxizität:
- ggf. **Neurotoxizität**
- weitere Untersuchungen, wenn erforderlich

Ausschlusskriterien

Verordnung (EG) Nr. 1107/2009

Ein Wirkstoff, … wird nur dann zugelassen, wenn

- er **nicht** als
  - mutagene Substanz der Kategorie 1A oder 1B
  - karzinogene Substanz der Kategorie 1A oder 1B
  - als reproduktionstoxische Substanz der Kategorie 1A oder 1B

  eingestuft wird oder einzustufen ist,

- festgestellt wird, dass er
  keine endokrinschädlichen Eigenschaften besitzt,
  die schädliche Auswirkungen auf den Menschen haben können,

Es sei denn, die Exposition …ist… vernachlässigbar.

Ausschlusskriterien

- beziehen sich nicht direkt auf ein unannehmbares Risiko, sondern auf besondere gefährliche Eigenschaften von Wirkstoffen
- mit der Rückausnahme einer vernachlässigbaren Exposition hinsichtlich des Menschen.

- VO-Text verweist Gefahr auf vernachlässigbare Exposition (→Risiko):
  - Anwendung in geschlossenen Systemen
  - anderweitiger Ausschluss der Exposition
  - Einhaltung niedrigster MRLs (i.d.R. 0,01 mg/kg)
- Derzeit technischer Leitfaden in Abstimmung
- Ausnahme: Unverzichtbarkeit, keine alternativen Methoden zur Bekämpfung einer ernsten Gefahr für die Pflanzengesundheit

Ableitung von toxikologischen Grenzwerten für Wirkstoffe

Grenzwert für die Anwendungssicherheit

AOEL (Acceptable Operator Exposure Level)

wiederholte dermale und inhalative Exposition

Grenzwerte für Rückstände in Lebensmitteln

ARfD (Acute Reference Dose)

Kurzzeitige orale Exposition innerhalb 24 Stunden

ADI (Acceptable Daily Intake)

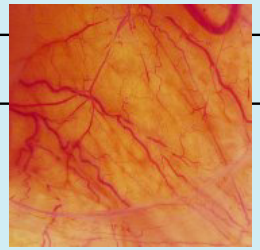
Lebenslange orale Exposition
→ ohne zu erwartende gesundheitliche Auswirkungen

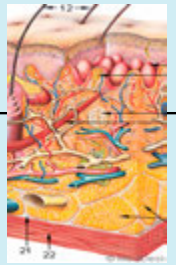
3. Risikobewertung - Präparate-Toxikologie

Toxikologische Datenanforderungen für Produkte

geregelt in VO (EU) 284/2013

Endpunkt	Bezeichnung der Prüfung	OECD Guideline
Akute orale Toxizität *	Classic Fixed dose procedure Acute toxic class method Up-and-down procedure	OECD 401 OECD 420 OECD 423 OECD 425
Akute dermale Toxizität *		OECD 402
Akute Inhalationstoxizität *	Classic Acute toxic class method	OECD 403 OECD 436
Hautreizung *	Skin corrosion Skin irritation	OECD 430 OECD 431/404
Augenreizung *	Eye irritation	OECD 405
Hautsensibilisierung *	LLNA GPMT Buehler Test	OECD 429 OECD 406 OECD 406
Dermale Absorption	In vitro - human skin In vitro - rat In vivo - rat	OECD 428 OECD 428 OECD 427



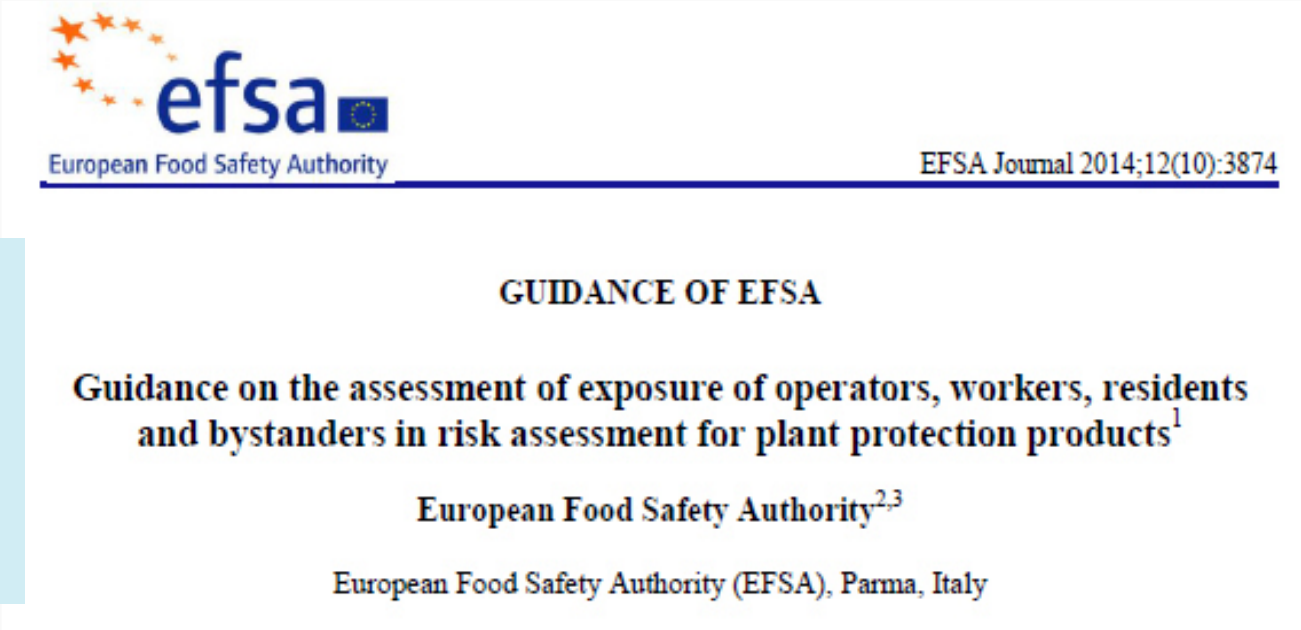


*Rechenmethode nach CLP-VO statt tierexperimenteller Studie möglich

3. Risikobewertung - Anwendungssicherheit

EFSA Leitfaden zur Expositionsbewertung

Gültig für alle Anträge (Wirkstoffgenehmigung und Produktzulassung) seit 01.01.2016


European Food Safety Authority

EFSA Journal 2014;12(10):3874

GUIDANCE OF EFSA

Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products[1]

European Food Safety Authority[2,3]

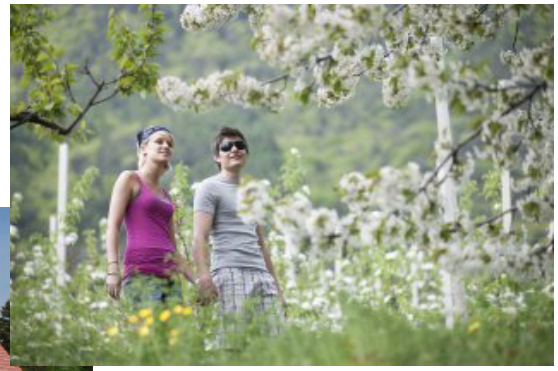
European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

Operator

Worker

Resident

Bystander



3. Risikobewertung - Anwendungssicherheit

Primärexposition

Anwendungsphase

professionelle und
nicht professionelle Anwender
Inhalative und dermale Exposition
bei Anmischen/Befüllen,
Ausbringung und Reinigung

Sekundärexposition

Phase nach der Anwendung

Arbeiter (Nachfolgearbeiten)
abstreifbare Rückstände
von behandelten Pflanzen

Nebenstehende

Anwohner

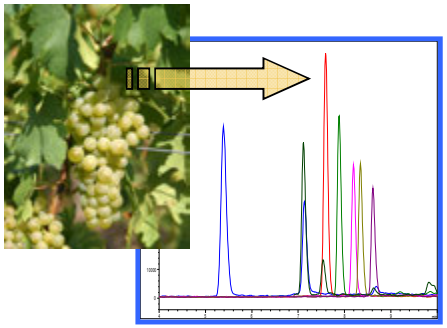
Abdrift und Verflüchtigung
mit Deposition auf benachbarte Flächen
Betreten von behandelten Flächen

- **Risikobewertung** auf Basis des AOEL

- Wenn erforderlich:
Festsetzung von **Risikominderungsmaßnahmen** zur Vermeidung/ Minimierung der Exposition

3. Risikobewertung - Rückstandsbewertung

Abschätzung der Exposition



Experimentelle Untersuchungen:

- Rückstände in Lebensmitteln / Monitoring
- Überwachte Rückstandsversuche:

Höhe des Rückstands in Pflanzen nach GAP-konformer Anwendung

Expositionsabschätzung / Modellberechungen:

- Verzehrsmodelle für Verbrauchergruppen, basierend auf Befragungen

Nationale Verzehrs Studie II

EsKiMo Ernährungs-Studie als KiGGS-Modul

Endpunkte

- Rückstandsdefinition (Überwachung + Risikobewertung)
- HR (höchster Rückstand im Lebensmittel)
- STMR (mittlerer Rückstand im Lebensmittel)
- VF (Verarbeitungsfaktoren)

3. Risikobewertung - Rückstandsbewertung

Risikobewertung auf Basis des ADI / der ARfD

Ziele:

-Sicherheit der beantragten Anwendungsgebiete für Verbraucher

-Ableitung sicherer Maximum Residue Levels (MRLs) nach ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“)

→Handelsstandard, nicht toxikologischer Grenzwert!

3. Risikobewertung - Rückstandsanalytik

Generell

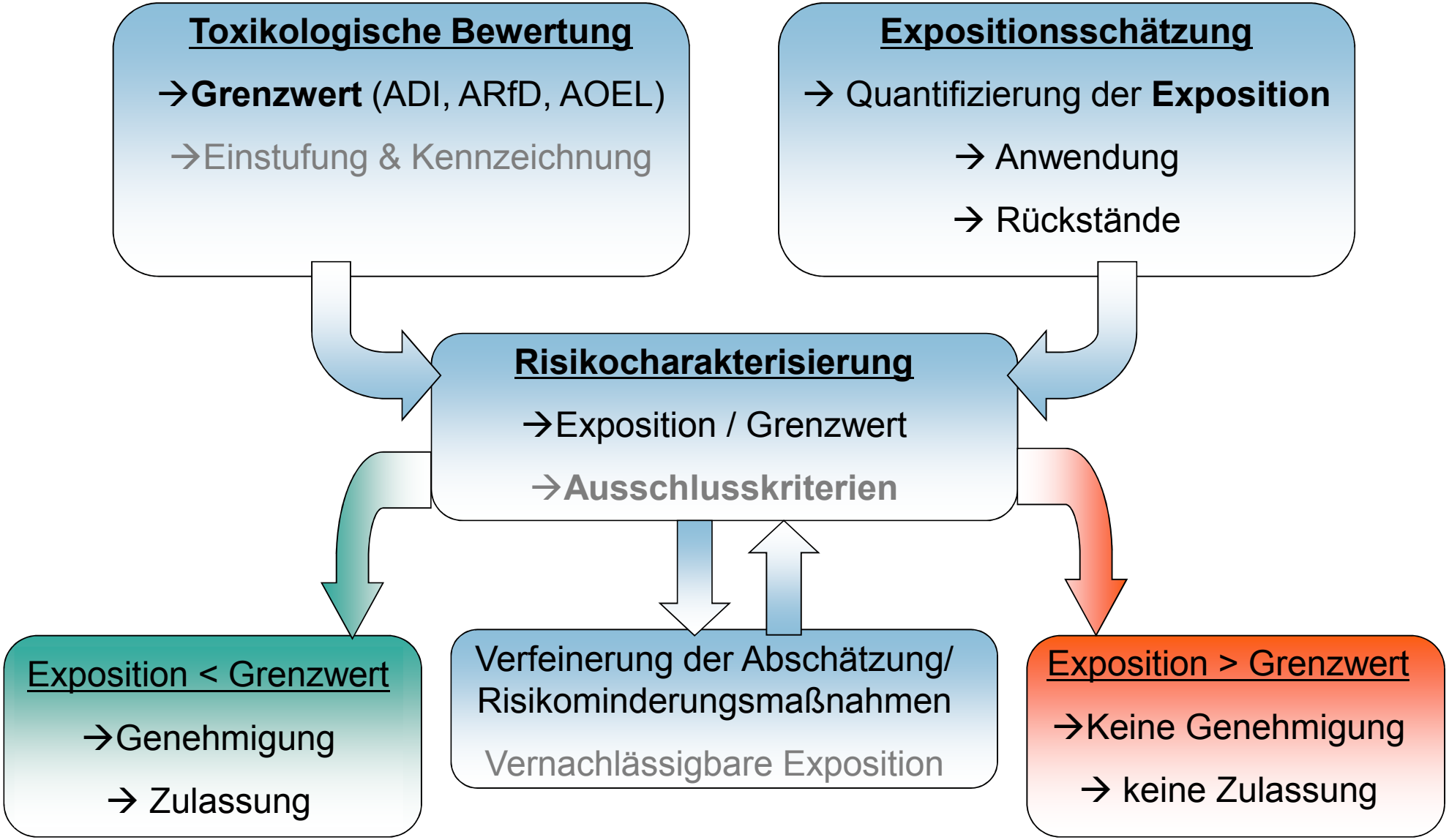
- Rückstände müssen überwachbar sein
- Analysenverfahren für die Überwachung müssen zuverlässig und einfach sein und in anderen Laboren wiederholbar sein

Analysemethoden (Primärmethoden, Absicherungsmethoden und unabhängige Validierungen) werden erarbeitet für

- pflanzliche und tierische Lebens- und Futtermittel
- Körperflüssigkeiten und –gewebe
- Boden, Oberflächenwasser, Trinkwasser, Luft

auf Basis der jeweils geltenden Rückstandsdefinitionen

3. Risikobewertung



3. Risikobewertung

283 sc
110

Gefahren, die
insbesondere **für die Gesundheit von Mensch und Tier**..,
entstehen können, **abzuwenden** oder ihnen **vorzubeugen**

<u>Die Risikobewertung kommt zu einer Schlussfolgerung:</u>

- **kein Anlass zur Besorgnis**
  → Benehmen wird erteilt

- **Es bestehen Datenlücken**
  Unterbrechung der Bearbeitung

- **Anlass zur Besorgnis**
  → Kein Benehmen

4. Spezielle Aspekte - Kumulative Risikobewertung

VO (EG) 1107/2009, Artikel 4 **Genehmigungskriterien für Wirkstoffe**

(2) a) [Rückstände von Pflanzenschutzmitteln] dürfen keine schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen, [...] — unter Berücksichtigung von Kumulations- und Synergieeffekten, wenn es von der Behörde anerkannte wissenschaftliche Methoden zur Messung solcher Effekte gibt — noch auf das Grundwasser haben.

Kumulative Bewertung bei Mitteln mit mehreren Wirkstoffen für Anwender und akute Aufnahme durch Verbraucher gemäß Stein et al. 2014:

J. Verbr. Lebensm. (2014) 9:367–376
DOI 10.1007/s00003-014-0915-7

Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Journal of Consumer Protection and Food Safety

ANNOUNCEMENTS AND REPORTS

Human health risk assessment from combined exposure in the framework of plant protection products and biocidal products

Bernd Stein · Britta Michalski · Sabine Martin · Rudolf Pfeil · Vera Ritz · Roland Solecki

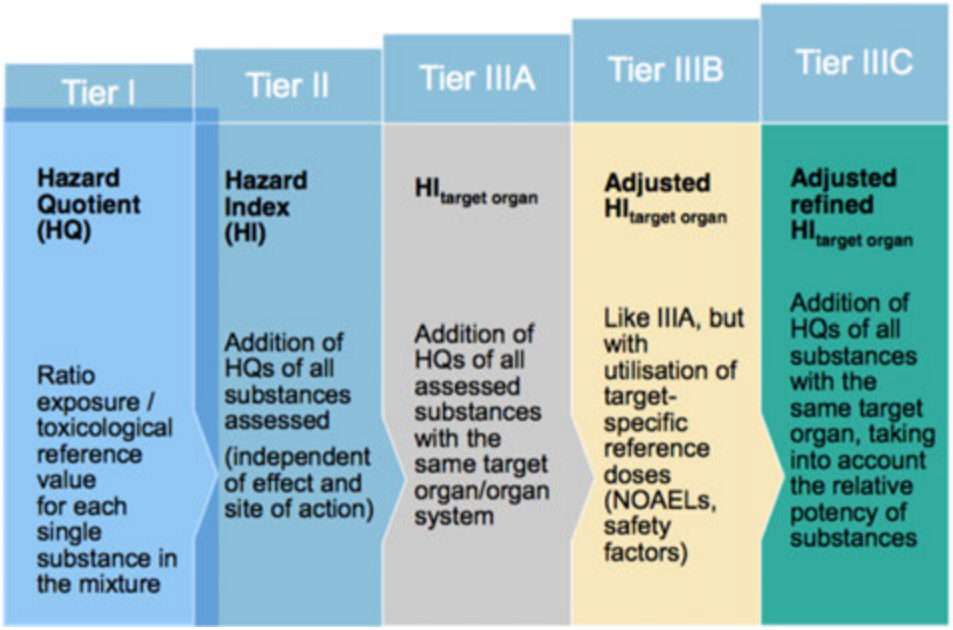
4. Spezielle Aspekte - Kumulative Risikobewertung

- Mehrstufiges System auf Basis der Ausschöpfung des jeweiligen Grenzwerts für die einzelnen Wirkstoffe

- Stufe I: **Hazard Quotient (HQ)**
  - Verhältnis Exposition / Grenzwert der Einzelsubstanzen
  - entspricht Ausschöpfung von ARfD/AOEL

- Stufe II: **Hazard Index (HI)**
  - Summation der HQs

- Stufe III: **$HI_{Zielorgan}$**
  - Berücksichtigung von Substanzen mit gleichem Zielorgan, ggf. Verwendung spezifischer Grenzwerte und relativer Potenzfaktoren



4. Spezielle Aspekte - Kumulative Risikobewertung

- Erfahrungen werden gesammelt
- Integration der kumulativen Risikobewertung ist EU-weit noch nicht einheitlich
- In vielen MS noch Verweis auf fehlende abgestimmte Methoden (nach VO (EG) Nr. 1107/2009)
- In einigen MS werden eigene Konzepte verwendet
- Konzepte grundsätzlich vergleichbar zum BfR-Konzept

Zusammenfassung

Gesundheitliche Risikobewertung der Pflanzenschutzmittel

- Bewertungsgrundsätze und Datenanforderungen sind über EU-Verordnungen einheitlich geregelt.
- Eingereichte Daten unterliegen sehr strikten Anforderungen einer einheitlichen Versuchsdurchführung (OECD) & Qualitätssicherung (GLP).
- Behörden entscheiden nach einheitlichen Kriterien, die einer ständigen Fortentwicklung unterzogen sind.
- Das Risiko für die Gesundheit wird als Vergleich von Gefahr und Exposition unter Berücksichtigung von Unsicherheiten ermittelt.
- Die Ausschlusskriterien sehen für PSM-Wirkstoffe mit CMR- oder ED-Eigenschaften eine stärker gefahrenorientierte Bewertung vor.
- Mögliche kumulative Effekte werden berücksichtigt, harmonisierte Methoden fehlen z.T. noch.
- Für Metaboliten, die ins Grundwasser eingetragen werden, existiert ein eigenes abgestuftes Bewertungskonzept.

Bundesinstitut für Risikobewertung

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Johanna Kaltenhäuser

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 ● 10589 Berlin

Tel. 0 30 - 184 12 - 3399 ● Fax 0 30 - 184 12 – 47 41

johanna.kaltenhaeuser@bfr.bund.de ● www.bfr.bund.de

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG